CSA781820
Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda

1/2

OL
EGF
BT

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

"SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO"
INVENTARIO

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-48055

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: MOLECULAS DE ENLACE DE LINGO Y USO FARMACEUTICO DE LAS MISMAS

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

1/2

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 11 de Mayo de 2009

P2009/000056

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-048055- -00000-0000
Fecha: 2009-05-12 16:27:27 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 458

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2009/000056**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: NOVARTIS AG
Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
Nacionalidad o Domicilio: Suiza
Lugar de Constitución: Suiza
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/09880 Fecha Noviembre 15,2007

Publicación Internacional No. WO 2008/058736 Fecha Mayo 22, 2008

(6) **Título (54)** **MOLECULAS DE ENLACE DE LINGO Y USO FARMACEUTICO DE LAS MISMAS**

Clasificación Internacional (51) C07K 16/28 A61K 39/395

Prioridad **SI** [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
EP	Noviembre 17, 2006	06124350.7

(9) **Comprobante de pago No.** 09- 34,091 **Fecha** Mayo 8 de 2009

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-026397
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] 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 del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] 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. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

( ) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

3

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2007/09880

Adrien WALMSLEY,
Haupstrasse 110, 79576
Weil am Rhein
Alemania
Nacionalidad: Britanica

William Leonard WISHART,
Neuweilerstrasse 16,
CH-4123 Allschwil
Suiza
Nacionalidad: Suiza

Marta CORTES-CROS,
Wilhelm His-Strasse 1,
CH-4056 Basel
Suiza
Nacionalidad: Española

Josef PRASSLER,
Kriegerstrasse 8a,
82110 Germering
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Ingo KLAGGE,
Josef-Doll-Strasse 6,
82067 Neuried
Alemania
Nacionalidad: Alemana

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 34,091
FECHA : MAYO 8 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-048055- -00000-0000
Fecha: 2009-05-12 16:27:27 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 458

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105800295	08/05/2009	4,016,000.00

***** 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	540,000.00
		TOTAL : $	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1993 M

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA R
Licencia N°6 [illegible]

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1993

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chalhin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chalhin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Arthur Canonica

Pascal Haub

Date/Fecha: June 27, 2006

City,Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

Attestation

1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.

3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staehelin Notar

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven), 2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
   This official document
2. is signed by .....
3. in his/her function as .....
4. and certified by the seal of the .....

Certified 24 AUG. 2009

5. in Basel (Bâle) 6. on .....
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....
8. no. .....
9. Seal/stamp: 10. Signature:

Heidi Fischer

STATE CHANCERY * BASLE-CITY *

09-156

Caso de Patente: 50515

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

Adrian WALMSLEY	Residente en el ReinoUnido	Hauptstr. 110 79576 Weil am Rhin Alemania
William Leonard WISHART	Residente en Suiza	Neuweilerstrasse 16 4123 Allschwill CH
Marta CORTES-CROS	Residente en España	Wilhelm His-Strasse 1 4056 Basel CH
Josef PRASSLER	Residente en Alemania	Kriegerstrasse 8a 82110 Germerint Alemania
Ingo KLAGGE	Residente en Alemania	Josef-Doll-Strasse 6 82067 Neuried DE

Por medio de la presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la confederación Suiza, de Lichstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para todos los países del mundo, excepto Austria, y Novartis Pharma GmbH, una compañía constituida bajo las Leyes de Austria de Bruner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para Austria (Novartis AG y Novartis Pharma GmbH, llamados de ahora en adelante colectivamente los CESIONARIOS) en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

MOLECULAS DE UNION LINGO Y SU UTILIZACION FARMACEUTICA

Presentada* en el RO/ el **15 de noviembre de 2007**, y de acuerdo con la Solicitud de Patente Internacional **PCT/EP2007/009880**, (2) dicha solicitud de patente (3) (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional, (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patente provisional presentada en la oficina de Marcas y Patentes Europeas el **17 de noviembre de 2006** y de acuerdo con las solicitud número **06124350.7**, (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las solicitudes de patentes mencionadas (Incluyendo además continuaciones y divisiones como tal, sin límites de continuaciones de continuaciones y continuaciones de divisiones), ((2)-(5) llamados de ahora en adelante colectivamente "solicitudes de patentes"), (6) todas las patentes que sean concedidas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (7) todos los

MAURICE URREGO V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLÉS - ESPAÑOL - ESPAÑOL - INGLÉS
RES. MINJUSTICIA 1750 1988

registros y confirmaciones y certificados de importación basados en una o mas de las patentes mencionadas y (8) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, emisión de certificados de reexaminación para dichas patentes y certificados de protección adicional basados en dichas patentes incluyendo el derecho a presentar las solicitudes de patentes de dichos inventos y descubrimientos en nombre del CESIONARIO, sus diseños en cualquier o en todos nuestros nombres, en todas las regiones y países para todas las solicitudes de patentes mencionadas bajo el Convenio Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y todos los demás acuerdos internacionales similares que sean aplicables) así mismo para se conservada y disfrutada por dichos cesionarios, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo harían si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el Número de la Solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones certificados de reexaminación, certificados de protección adicional a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes u otra oficina de propiedad industrial, agencia o de cualquier región o país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud de patente adicional, solicitudes para registros y/o confirmaciones de una o mas de las patentes mencionadas, solicitudes de certificados de importación basada en una o mas de las patentes mencionada, solicitudes de re-otorgamientos renovaciones y extensiones de una o mas de las patentes mencionadas y certificados de protección adicional basados en una o mas de las patentes mencionadas y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 7 de noviembre de 2007.

Adrian WALMSLEY, (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 9 de Noviembre de 2007.

William Leonard WISHART, (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 15 de noviembre de 2007.

MAURICE URREGO V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL
RES. MINJUS

Marta CORTES-CROS, (firma ilegible) L.S.

ACEPTACION DE LA CESION

En referencia con la cesión realizada a **NOVARTIS AG** de la invención titulada **"MOLECULAS DE UNION LINGO Y SU UTILIZACION FARMACEUTICA "**, firmada por Adrian WALMSLEY, William Leonard WISHART, Marta CORTES-CROS, Josef PRASSLER, Ingo KLAGGE; esta certificara que **NOVARTIS AG** acepta dicha cesión.

NOVARTIS AG

Por:	[Firma Ilegible]	[Firma Ilegible]
Nombre:	June Violet Mentel	Sabine Zeller
Cargo:	Administrador Profesional de PS	Administrador Profesional de PS
Fecha:		

Caso de Patente: 50515

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

Adrian WALMSLEY	Residente en el ReinoUnido	Hauptstr. 110 79576 Weil am Rhin Alemania
William Leonard WISHART	Residente en Suiza	Neuweilerstrasse 16 4123 Allschwill CH
Marta CORTES-CROS	Residente en España	Wilhelm His-Strasse 1 4056 Basel CH
Josef PRASSLER	Residente en Alemania	Kriegerstrasse 8a 82110 Germerint Alemania
Ingo KLAGGE	Residente en Alemania	Josef-Doll-Strasse 6 82067 Neuried DE

MAURICE URREGO V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL
RES. MINJU

Por medio de la presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la confederación Suiza, de Lichstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para todos los países del mundo, excepto Austria, y Novartis Pharma GmbH, una compañía constituida bajo las Leyes de Austria de Bruner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para Austria (Novartis AG y Novartis Pharma GmbH, llamados de ahora en adelante colectivamente los CESIONARIOS) en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

MOLECULAS DE UNION LINGO Y SU UTILIZACION FARMACEUTICA

Presentada* en el RO/ el **15 de noviembre de 2007**, y de acuerdo con la Solicitud de Patente Internacional **PCT/EP2007/009880**, (2) dicha solicitud de patente (3) (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional, (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patente provisional presentada en la oficina de Marcas y Patentes Europeas el **17 de noviembre de 2006** y de acuerdo con las solicitud número **06124350.7**, (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las solicitudes de patentes mencionadas (Incluyendo además continuaciones y divisiones como tal, sin límites de continuaciones de continuaciones y continuaciones de divisiones), ((2)-(5) llamados de ahora en adelante colectivamente "solicitudes de patentes"), (6) todas las patentes que sean concedidas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importación basados en una o mas de las patentes mencionadas y (8) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, emisión de certificados de reexaminación para dichas patentes y certificados de protección adicional basados en dichas patentes incluyendo el derecho a presentar las solicitudes de patentes de dichos inventos y descubrimientos en nombre del CESIONARIO, sus diseños en cualquier o en todos nuestros nombres, en todas las regiones y países para todas las solicitudes de patentes mencionadas bajo el Convenio Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y todos los demás acuerdos internacionales similares que sean aplicables) así mismo para se conservada y disfrutada por dichos cesionarios, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo harían si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el Número de la Solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones certificados de reexaminación, certificados de protección adicional a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes u otra oficina de propiedad industrial, agencia o de cualquier

MAURICE U. REGO V.

región o país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud de patente adicional, solicitudes para registros y/o confirmaciones de una o mas de las patentes mencionadas, solicitudes de certificados de importación basada en una o mas de las patentes mencionada, solicitudes de re-otorgamientos renovaciones y extensiones de una o mas de las patentes mencionadas y certificados de protección adicional basados en una o mas de las patentes mencionadas y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 8 de noviembre de 2007.

Josef PRASSELER, (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 8 de Noviembre de 2007.

Ingo KLAGGE, (firma ilegible) L.S.

ACEPTACION DE LA CESION

En referencia con la cesión realizada a **NOVARTIS AG** de la invención titulada **"MOLECULAS DE UNION LINGO Y SU UTILIZACION FARMACEUTICA "**, firmada por Adrian WALMSLEY, William Leonard WISHART, Marta CORTES-CROS, Josef PRASSLER, Ingo KLAGGE; esta certificara que **NOVARTIS AG** acepta dicha cesión.

NOVARTIS AG

Por:	[Firma llegible]	[Firma llegible]
Nombre:	June Violet Mentel	Sabine Zeller
Cargo:	Administrador Profesional de PS	Administrador Profesional de PS
Fecha:		

MAURICE U
TRADUCTOR E INT
INGLES - ESPAÑO
RES. MINJ

Archivo No. V 27- 11 2007

16

Aquí certifico que las anteriores son las firmas verdaderas suscritas en mi presencia de:

1. Sr. Josef Prassler,
   Nacido el 25 de agosto de 1965,
   De Kriegerstr. 8ª, 82110 Germering,
   Personalmente conocido por mi.

2- Sr. Ingo Markus Klagge,
   Nacido el 4 de marzo de 1971,
   De Josef-Doll-Str, 6, 82061 Neuried,
   Identificado por el pasaporte Aleman

Como manifestado,

Munich, 11 de agosto de 2007.

Dr. Vossius, Notario

TESTIFICACION

Yo, el suscrito notario público de Basilea, Suiza, certifico la autenticidad de las firmas del Dr. **Adrian Walmsley**, ciudadano de Britanico, residente en Well am Rhein Alemania, el **Sr. William Leonard Wishart,** ciudadano Allschwill/BL, Suizo, residente en Allschwill/BL, Suizo; la **Sra. Marta Cortes-Cros,** ciudadana Española, resiente en Basilea, Suiza; y el **Sr.Ingo Markus Klagge**, ciudadano Alemán, residente en Neuried, Alemania.

Además, certifico que lo anterior son las firmas autenticas de firmas del Sr. **June Violet Mentel**, ciudadano de Grenchen/SO, Suiza, residente en Arlesheim, Suiza, y Sr, Sabine Zeller, ciudadano Ormallingen, Suiza, residente en Gelterkinden, Suiza por **Novartis AG**, en Basilea, Suiza, como residentes, ambas con firmas conjunta poseedoras.

La autenticidad de la firma fue demostrada bajo comparación.

BASILEA, Suiza, 23 días del mes de Noviembre de 2007

MAURICE URREGO V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL / ESPAÑOL - INGLES
RES. MINJUSTICIA 1790 - 1983

(Firma) Ilegible
Dr. RM Mulier
Notario

Leg. Prot. Nr. 1386/2007

POR COPIA CERTIFICADA

Yo, El firmante Notario Civil, de Basel Suiza, Dr. Matthias Staehelin, por este medio certifico que el documento aquí adjunto es una copia fiel del documento original.

Basilea Suiza, este 25 de Marzo de 2009

Dr. M. Staehelin
Notario

Leg. Prot. 1006/2009

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2009 MAY -7 A 8:12
JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: SUIZA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: Dr. M. Staehelin
3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO OFICIAL
4. CERTIFICADO CON EL SELLO DE: NOTARIO PÚBLICO

910652
COPIA FIEL DEL QUE APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA AS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

CERTIFICO

5. EN BASILEA
6. EL 25 DE MARZO DE 2009
7. POR: LA CANCILLERÌA DEL ESTADO DE CANTON DE BASILEA
8. No. 2165/3938
9. SELLO: DE LA CANCILLERÌA DE ESTADO CIUDAD DE BASILEA
10. FIRMA: (ILEGIBLE)
    Hanna Lauener

MAURICE URREGO V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLÉS - ESPAÑOL - ESPAÑOL - INGLÉS
RES. MINJUS. No. 1790 - 1993

09156

359 CO

Case No. **50515** 1

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, we

Adrian WALMSLEY	citizen of United Kingdom	Hauptstr. 110 79576 Weil am Rhein Germany
William Leonard WISHART	citizen of Switzerland	Neuweilerstrasse 16 4123 Allschwil CH
Marta CORTES-CROS	citizen of Spain	Wilhelm His-Strasse 1 4056 Basel CH
Josef PRASSLER	citizen of Germany	Kriegerstrasse 8a 82110 Germering Germany
Ingo KLAGGE	citizen of Germany	Josef-Doll-Strasse 6 82067 Neuried DE

do hereby sell, assign and transfer to **Novartis AG**, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for all countries of the world (Novartis AG hereinafter referred to as the "**ASSIGNEE**") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) entitled

LINGO binding molecules and Pharmaceutical Use Thereof

filed* in the RO/EP on 15 Nov., 2007, and accorded International Patent Application Number PCT/EP2007/009880, (2) said patent application(s), (3) (3) all national stages of said international patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the **European Procedure**, patent application filed on **17 November 2006** and accorded Application Number **06124350.7**, (5) all continuations and divisions of all of said patent applications (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(5) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (6) all patents that are granted on any of said patent applications, (7) all registrations and confirmations of, and importation certificates based on, one or more of said patents and (8) all reissues, renewals and extensions of said patents, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based

on said patents (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEES**, their designees or in any or all of our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions and all rights of priority in all countries and regions for all of said patent applications under the International Convention for the Protection of Industrial Property, and all other applicable similar international agreements), the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEES**, their

successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

*We hereby authorize **ASSIGNEES** and their representatives to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said patent application when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates in **ASSIGNEES**, their successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute all additional patent applications, applications for registration and/or confirmation of one or more of said patents, applications for certificates of importation based on one or more of said patents, applications for reissues, renewals and extensions of one or more of said patents and supplemental protection certificates based upon one or more of said patents, and that we will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEES**, the successors, assigns or other legal representatives.

Executed this 7 day of November, 2007.

_____ L.S.
Name: Adrian WALMSLEY

Executed this 9 day of November, 2007.

_____ L.S.
Name: William Leonard WISHART

Executed this 15 day of November, 2007.

_____ L.S.
Name: Marta CORTES-CROS

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____ L.S.
Name: Josef PRASSLER

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____ L.S.
Name: Ingo KLAGGE

ACCEPTANCE OF ASSIGNMENT

With reference to the Assignment to **NOVARTIS AG** of an invention entitled **"LINGO binding molecules and Pharmaceutical Use Thereof"** signed by **Adrian WALMSLEY, William Leonard WISHART, Marta CORTES-CROS, Josef PRASSLER, Ingo KLAGGE**; this will certify that **NOVARTIS AG** accepts such Assignment.

NOVARTIS AG

By : _____ _____

Name : June Violet Mentel Sabine Zeller

Function : Administrative Professional PS Administrative Expert PS

Date: _____

V 2711

Case No. **50515** 1

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, we

Adrian WALMSLEY	citizen of United Kingdom	Hauptstr. 110 79576 Weil am Rhein Germany
William Leonard WISHART	citizen of Switzerland	Neuweilerstrasse 16 4123 Allschwil CH
Marta CORTES-CROS	citizen of Spain	Wilhelm His-Strasse 1 4056 Basel CH
Josef PRASSLER	citizen of Germany	Kriegerstrasse 8a 82110 Germering Germany
Ingo KLAGGE	citizen of Germany	Josef-Doll-Strasse 6 82061 Neuried DE

do hereby sell, assign and transfer to **Novartis AG**, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for all countries of the world (Novartis AG hereinafter referred to as the "**ASSIGNEE**") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) entitled

LINGO binding molecules and Pharmaceutical Use Thereof

filed* in the RO/EP on 15 NOV., 2007, and accorded International Patent Application Number PCT/EP2007/009880, (2) said patent application(s), (3) (3) all national stages of said international patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the **European Procedure**, patent application filed on **17 November 2006** and accorded Application Number **06124350.7**, (5) all continuations and divisions of all of said patent applications (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(5) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (6) all patents that are granted on any of said patent applications, (7) all registrations and confirmations of, and importation certificates based on, one or more of said patents and (8) all reissues, renewals and extensions of said patents, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based

on said patents (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEES**, their designees or in any or all of our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions and all rights of priority in all countries and regions for all of said patent applications under the International Convention for the Protection of Industrial Property, and all other applicable similar international agreements), the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEES**, their

successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

*We hereby authorize **ASSIGNEES** and their representatives to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said patent application when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates in **ASSIGNEES**, their successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute all additional patent applications, applications for registration and/or confirmation of one or more of said patents, applications for certificates of importation based on one or more of said patents, applications for reissues, renewals and extensions of one or more of said patents and supplemental protection certificates based upon one or more of said patents, and that we will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEES**, the successors, assigns or other legal representatives.

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____ L.S.
Name: Adrian WALMSLEY

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____ L.S.
Name: William Leonard WISHART

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____ L.S.
Name: Marta CORTES-CROS

Executed this 8 day of 11, 20 07.

_____ L.S.
Name: Josef PRASSLER

Executed this 8 day of 11, 20 07.

_____ L.S.
Name: Ingo KLAGGE

ACCEPTANCE OF ASSIGNMENT

With reference to the Assignment to **NOVARTIS AG** of an invention entitled **"LINGO binding molecules and Pharmaceutical Use Thereof"** signed by **Adrian WALMSLEY, William Leonard WISHART, Marta CORTES-CROS, Josef PRASSLER, Ingo KLAGGE**; this will certify that **NOVARTIS AG** accepts such Assignment.

NOVARTIS AG

By :

Name : June Violet Mentel Sabine Zeller

Function : Administrative Professional PS Administrative Expert PS

Date: _____

File No. V 2711 **/2007**
V

46

I hereby certify that the above are the true signatures subscribed in my presence of

1. Mr. **Josef Prassler**,
   born 08/25/1965,
   of Kriegerstr. 8a, 82110 Germering,
   personally known to me.

2. Mr. **Ingo Markus Klagge**,
   born 04/03/1971,
   of Josef-Doll-Str. 6, 82061 Neuried,
   identified by German passport.

As stated, the notary, his partner and his deputy were not active on behalf of the deponents off the limits of their professional duties.

Munich, this 11/08/2007

Dr. Vossius, notary

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Adrian Walmsley**, British citizen, residing in Weil am Rhein, Germany; of **Mr. William Leonard Wishart**, citizen of Allschwil/BL, Switzerland, residing in Allschwil/BL, Switzerland; of **Ms. Marta Cortes-Cros**, Spanish citizen, residing in Basel, Switzerland; of **Mr. Josef Prassler**, German citizen, residing in Germering, Germany; and of **Mr. Ingo Markus Klagge**, German citizen, residing in Neuried, Germany.

I further certify that the above signatures are the genuine signatures of **Ms. June Violet Mentel**, citizen of Grenchen/SO, Switzerland, residing in Arlesheim, Switzerland, and **Ms. Sabine Zeller**, citizen of Ormalingen, Switzerland, residing in Gelterkinden, Switzerland, both acting for **Novartis AG**, in Basel, Switzerland, both as proxy holders, both with joint signature.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

BASEL, Switzerland, this 23rd (twenty-third) day of November 2007 (twothousandand-seven).

Dr. R.M. Müller
Notar

Leg.Prot.Nr. 1386 /2007

FOR CERTIFIED COPY

I, the undersigned Civil Law Notary of Basel, Switzerland, Dr. Matthias Staehelin, hereby certify that the document attached heretofore is a true and authentic photocopy of the original.

BASEL, Switzerland, this 25th (twenty-fifth) day of March 2009 (two thousand and nine)

M. Staehelin, Notar

Dr. M. Staehelin
Notar

Leg.Prot.Nr. 1006 /2009

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)
   This official document
2. is signed by Dr. iur. M. Staehelin
3. in his/her function as Notar
4. and certified by the seal of the Grundbuchamt

Certified

5. in Basel (Bâle) 6. on 25. März 2009
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt
8. no. 2165/2938
9. Seal/stamp: 10. Signature:

H. Lauener
Hanna Lauener

STATE CHANCERY * BASLE-CITY *

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
22 May 2008 (22.05.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/058736 A1

(51) International Patent Classification:
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/009880

(22) International Filing Date:
15 November 2007 (15.11.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
06124350.7 17 November 2006 (17.11.2006) EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **WALMSLEY, Adrien** [GB/DE]; Hauptstrasse 110, 79576 Weil am Rhein (DE). **WISHART, William Leonard** [CH/CH]; Neuweilerstrasse 16, CH-4123 Allschwil (CH). **CORTES-CROS, Marta** [ES/CH]; Wilhelm His-Strasse 1, CH-4056 Basel (CH). **PRASSLER, Josef** [DE/DE]; Kriegerstrasse 8a, 82110 Germering (DE). **KLAGGE, Ingo** [DE/DE]; Josef-Doll-Strasse 6, 82067 Neuried (DE).

(74) Agent: **LEON, Susanna, Iris**; Novartis Pharma AG, Patent Department, Postfach, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

— *with international search report*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

— *with sequence listing part of description published separately in electronic form and available upon request from the International Bureau*

(54) Title: LINGO BINDING MOLECULES AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

(57) Abstract: The present invention provides a binding molecule which is capable of binding to the rat, cynomolgus monkey and human LINGO polypeptide, a polynucleotide encoding such binding molecule; an expression vector comprising said polynucleotide; an expression system comprising a polynucleotide capable of producing a binding molecule; an isolated host cell which comprises an expression system as defined above; the use of such binding molecule as a pharmaceutical, especially in the treatment to promote axonal regeneration/plasticity; a pharmaceutical composition comprising said binding molecule; and a method of treatment of diseases associated with axonal degeneration and demyelination.

WO 2008/058736 A1

LINGO binding molecules and Pharmaceutical Use Thereof

The present invention relates to LINGO binding molecules, such as for example monoclonal antibodies or Fab fragments thereof, and the use of such binding molecules for treating patients with injuries to their central nervous system.

Background of the invention

Functional recovery following injury to the central nervous system (CNS) of adult higher vertebrates is exceptionally limited, resulting in persistent neurological deficits such as loss of limb movement and sensation. As yet, there is a lack of an effective therapy to treat humans with CNS injuries such as spinal cord injury (SCI) and brain cortical injury. Although adult CNS neurons generally survive axotomy, axonal regeneration is transitory and only occurs over a confined area, hence retarding the re-formation of functionally-relevant synaptic contacts. Furthermore, the plastic capacity of the adult CNS is also restricted, thus hindering the re-organisation of uninjured pathways to functionally compensate for those ablated by the injury. Paradoxically, axotomised axons in the peripheral nervous system (PNS) have a high capacity to regenerate over long distances and frequently establish functionally-meaningful connections (Schwab (2004) Curr Opin Neurobiol 14,118-124). This restriction in axonal regeneration/plasticity is in part due to the expression on myelinating oligodendrocytes of several proteins that have been shown to be potent inhibitors of neurite outgrowth, namely Nogo-A (Chen et al. (2000) Nature 403, 434-439; GrandPre et al. (2000) Nature 403, 439-444; Prinjha et al. (2000) Nature 403, 383-384), myelin-associated glycoprotein (MAG), and oligodendrocyte myelin glycoprotein (OMgp) (McKerracher et al. (1994) Neuron 13, 805-811; Wang et al. (2002) Nature 417:941-944) (Fig. 1A).

Nogo-A contains multiple neurite outgrowth inhibitory domains exposed on the surface of oligodendrocytes: two are located within the amino-terminal region (amino-Nogo-A) and one in the C-terminal region (Nogo-66) (Oertle et al. (2003) J Neurosci 23, 5393-5406). Nogo-66 binds and signals through a glycosyl-phosphatidylinositol (GPI)-anchored leucine-rich repeat (LRR)-containing receptor on the neuronal surface known as the Nogo-66 receptor (NgR) (Fournier et al. (2001) Nature 409, 341-346). Although structurally unrelated, MAG and OMgp also bind and signal through NgR (Domeniconi et al. (2002) Neuron 35, 283-290; Liu

et al. (2002) Science 297, 1190-1193; Wang et al. (2002) Nature 417:941-944). Signaling through NgR leads to the activation of the small GTPase RhoA which in turn activates Rho-associated kinase (ROCK) leading to a rigidification of the actin cytoskeleton and inhibition of axonal extension (Niederöst et al. (2002) J Neurosci 22, 10368-10376; Schweigreiter et al. (2004) Mol Cell Neurosci 27:163-174). All three ligands bind within the LRR region of NgR and have partially over-lapping binding sites (Fournier et al. (2002) J Neurosci 22, 8876-8883; Liu et al. (2002) Science 297, 1190-1193; Wang et al. (2002) Nature 417:941-944; Barton et al. (2003) EMBO J 22, 3291-3302). The receptor(s) for the inhibitory domains within amino-Nogo-A are unknown but have been shown to be distinct from NgR (Schweigreiter et al. (2004) Mol Cell Neurosci 27:163-174). MAG has also been found to signal through a close homologue of NgR known as NgR2 (Pignot et al. (2003) J Neurochem 85, 717-728; Venkatesh et al. (2005) J Neurosci 25, 808-822).

As NgR lacks a cytoplasmic domain, it utilizes several transmembrane proteins for signal transduction, namely the low affinity neurotrophin receptor $p75^{NTR}$, TROY (a.k.a. TAJ) and LINGO-1 (LRR and Ig domain-containing, Nogo receptor-interacting protein a.k.a LRRN6A or LERN1) (Wang et al. (2002) Nature 420, 74-78; Carim-Todd et al. (2003) Eur J Neurosci 18, 3167-3182; Mi et al. (2004) Nat Neurosci 7, 221-228; Park et al. (2005) Neuron 45:345-351; Shao et al. (2005) Neuron 45, 353-359). TROY and $p75^{NTR}$ can functionally replace each other in the NgR receptor complex, whereas the presence of LINGO-1 is an absolute prerequisite for signaling to occur. The NgR receptor complex is therefore seen as a ternary complex comprising NgR as the ligand binding subunit and LINGO-1 as the common signal transducing subunit acting in concert with either $p75^{NTR}$ or TROY.

LINGO-1 is a single transmembrane protein expressed exclusively within the CNS predominantly on neurons and oligodendrocytes .The expression of LINGO-1 peaks in the early postnatal period and is up-regulated in the adult spinal cord upon injury. The ectodomain of LINGO-1 contains twelve tandem LRRs flanked by N- and C-terminal subdomains followed by a basic region and an Ig domain (Fig. 1B). Given that an AP fusion of the LINGO-1 ectodomain bound to COS-7 cells expressing NgR or $p75^{NTR}$ or both and, similarly, LINGO-1 co-precipitated with NgR or $p75^{NTR}$ in cells expressing all three proteins, LINGO-1 most likely forms a ternary complex with NgR and $p75^{NTR}$ by interacting with both simultaneously.

In addition to being expressed on neurons, LINGO-1 is also expressed in oligodendrocytes in the adult CNS (Mi et al. (2005) Nat Neurosci 8, 745-751). Inhibiting LINGO-1 signaling in oligodendrocyte cultures by either treatment with LINGO-1-Fc, down-regulation of the protein with RNAi or over-expression of DN-LINGO-1 augmented the differentiation of OPCs to myelinating oligodendrocytes. Furthermore, genetic ablation of LINGO-1 in mice increased the number of mature oligodendrocytes and, correspondingly, myelinated axons in the spinal cord. Inhibition of LINGO-1 signaling reduced the activation of RhoA and increased the activity of Fyn kinase, both of which are reported to promote oligodendrocyte differentiation, although the actual ligands/interactions responsible for activating LINGO-1 signaling have yet to be exemplified. This has led to the conclusion the LINGO-1 is a negative regulator of myelination.

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the CNS characterised by demyelination and axonal degeneration leading to multiple neurological deficits. Although remyelination of axons can occur early in the disease, at some point remyelination fails completely leading to accelerated axonal degeneration and irreversible damage. Remyelination most likely arises from the differentiation of adult oligodendrocyte precursor cells (OPCs) which migrate to the margins of active lesions. As LINGO-1 negatively regulates myelination, blockade of LINGO-1 may augment remyelination, attenuate axonal degeneration, promote axonal regeneration and thus attenuate, halt or even reverse the progress of demyelinating diseases such as MS.

Blockade of LINGO-1 has also been shown to improve the survival of dopaminergic neurons and reduce behavioural abnormalities in rodent models of Parkinson's disease (Inoue et al. (2007) Proc Natl Acad Sci USA 104, 14430-14435).

Summary of the invention

It has now surprisingly been found that novel monoclonal human antibodies against LINGO-1 (known as antibody 4784, and antibody 4785 hereafter) significantly inhibit the association of LINGO-1 with NgR and significantly attenuate the neurite outgrowth inhibitory activity of adult rat spinal cord myelin at sub-nM concentrations in vitro. In addition, the said antibodies significantly increase the differentiation of primary oligodendrocytes in vitro and have been shown to significantly downregulate cell surface LINGO-1 in living cells. Treatment with

these antibodies is expected to increase axonal regeneration/plasticity and improve functional recovery following acute CNS injuries such as SCI and brain cortical injury. Furthermore, blocking LINGO-1 signaling using the said antibodies in oligodendroglial cells has the potential to augment the remyelination of axons in demyelinating diseases such as MS leading to an attenuation of disease progression. In concert, inhibiting LINGO-1 signaling in neurons with the said antibodies can be expected to improve axonal regeneration and neuroplasticity and promote the recovery of neurological function lost during the course of the disease. Finally, blockade of LINGO-1 with the said antibodies can be expected to attenuate the pathogenesis of Parkinson's disease.

Furthermore, the invention provides binding molecules which bind to specific epitopes on LINGO-1.

The antibodies have sub-nM K_Ds against the rat, cynomolgus monkey and human LINGO-1 ectodomain, significantly attenuate the neurite outgrowth inhibitory activity of adult rat spinal cord myelin at sub-nM concentrations and significantly increase oligodendrocyte differentiation in vitro. Moreover, it is now possible to construct other LINGO-1 binding molecules having the same variable regions as said antibodies.

Detailed description of the invention

Accordingly, the invention provides binding molecules to a particular region or epitope of LINGO-1 (hereinafter referred to as "the binding molecules of the invention" or simply "binding molecules").

The binding molecules of the invention bind the mature ectodomain (residues 34-550) of rat LINGO-1 (SEQ ID NO: 1), cynomolgus monkey LINGO-1 (SEQ ID NO: 2) and human LINGO-1 (SEQ ID NO: 3) with a dissociation constant (K_D) < 1000nM, more preferably with a K_D < 100 nM, most preferably with a K_D < 10 nM. The binding reaction may be shown by standard methods (qualitative assays) including, for example, the FACS method described in Examples. In addition, the binding to rat, cynomolgus monkey and human LINGO-1, and

34

also the efficiency, may be shown in a neurite outgrowth assay and oligodendrocyte assay as described below.

Thus, in a further preferred embodiment the binding molecules (at a concentration of 100 nM, preferably 10 nM, more preferably at 1 nM even more preferably at 0.1 nM) increase the mean neurite length per cell of rat cerebellar granule cells grown on a substrate of adult rat spinal cord myelin by at least 20%, preferably 50%, most preferred 60% compared to the mean neurite length per cell of rat cerebellar granule cells which are treated with a control antibody that does not bind to the rat, cynomolgous monkey and human LINGO-1 ectodomain.

By using peptide microarrays, the specific epitope to which the binding molecules of the invention bind is determined according to methods well known in the art. Consequently, in another embodiment the invention provides binding molecules which bind to at least one of the LINGO-1 epitopes as defined by SEQ ID NO: 46-51. SEQ ID NO: 46: KIVILLDYMFQD, SEQ ID NO: 47: AIRDYSFKRLYR, SEQ ID NO: 48: LKVLEISHWPYL, SEQ ID NO: 49: NLTAVPYLAVRHLVY, SEQ ID NO: 50: YFTCRRARI, or SEQ ID NO: 51: DVLLPNYFTCRRARI.

In another embodiment, the binding molecules of the invention comprises one or more, of the following CDR sequences, e.g. all of the Antibody 4784 or all of the Antibody 4785 sequences mentioned there:

SEQ ID NO: 12
(Antibody 4784 CDR-H1)
SSGVGVG

SEQ ID NO: 13
(Antibody 4784 CDR-H2)
HIGSDDDKYYSTSLKT

SEQ ID NO: 14
(Antibody 4784 CDR-H3)

NQQYGDGYPGYFDY

SEQ ID NO: 15
(Antibody 4784 CDR-L1)
SGDNIGNYYVY

SEQ ID NO: 16
(Antibody 4784 CDR-L2)
EDTNRPS

SEQ ID NO: 17
(Antibody 4784 CDR-L3)
QSYDNLHEQV

SEQ ID NO: 18
(Antibody 4785 CDR'-H1)
DNSAAWS

SEQ ID NO: 19
(Antibody 4785 CDR'-H2)
LIYLRSKWDNDYAVSVKS

SEQ ID NO: 20
(Antibody 4785 CDR'-H3)
TGRADEFDV

SEQ ID NO: 21
(Antibody 4785 CDR'-L1)
SGSSSNIGNNYVS

SEQ ID NO: 22
(Antibody 4785 CDR'-L2)
RNSKRPS

SEQ ID NO: 23
(Antibody 4785 CDR'-L3)
STYDTFSIV

More preferably, the binding molecules comprise one or more of the sequences given above for Antibody 4784 with the SEQ ID NO: 12, 13, 14, 15, 16 and/or 17; or for Antibody 4785 with the SEQ ID NO: 18, 19, 20, 21, 22 and/or 23.

Those skilled in the art understand that changes can be made to 4784 or 4785 which, though they change several, more preferably one or more amino acids, preferably up to three, e.g. one or two, of the SDRs given above, especially in one or more or all of them, e.g. one or two of them, or provide alternative post-translational modification of product formats, result in a therapeutic agent demonstrating the same or substantially similar anti-Lingo-1 binding behaviour.

In another embodiment the binding molecules of the invention comprises at least one antigen binding site chosen from the group consisting of; a sequence which is at least 50%, at least 60%, at least 70%, at least 80%, at least 90%, at least 95%, at least 97%, or at least 99% homologous to SEQ ID NO: 5 or SEQ ID NO: 7, and;
a sequence which is at least 50%, at least 60%, at least 70%, at least 80%, at least 90%, at least 95%, at least 97%, or at least 99% homologous to SEQ ID NO: 4 or SEQ ID NO: 6, or a direct equivalent thereof.

In one embodiment, the binding molecule comprises at least one binding site chosen from the group consisting of SEQ ID NO: 5 or SEQ ID NO: 7, and;
SEQ ID NO: 4 or SEQ ID NO: 6.

The invention further provides a binding molecule which comprises a first sequence which is at least 50%, at least 60%, at least 70%, at least 80%, at least 90%, at least 95%, at least 97%, or at least 99% homologous to SEQ ID NO: 5, and a second sequence which is at least 50% at least 60%, at least 70%, at least 80%, at least 90%, at least 95%, at least 97%, or at least 99% homologous to SEQ ID NO: 4, or a direct equivalent thereof.

The invention further provides a binding molecule which comprises a first sequence which is at least 50%, at least 60%, at least 70%, at least 80%, at least 90%, at least 95%, at least 97%, or at least 99% homologous to SEQ ID NO: 7, and a second sequence which is at least 50% at least 60%, at least 70%, at least 80%, at least 90%, at least 95%, at least 97%, or at least 99% homologous to SEQ ID NO: 6, or a direct equivalent thereof.

In one embodiment, the invention provides a binding molecule according to claims 1 to 7 which comprises at least

a) one immunoglobulin heavy chain or fragment thereof which comprises
(i) a variable domain comprising SEQ ID NO: 5 or SEQ ID NO: 7, and
(ii) the constant part or fragment thereof of a human heavy chain; and
b) one immunoglobulin light chain or fragment thereof which comprises
(i) a variable domain comprising SEQ ID NO: 4 or SEQ ID NO: 6, and
(ii) the constant part or fragment thereof of a human light chain; or
direct equivalents thereof; e.g. two or three of each of the chains given under a) or b).

The sequences may be at least 50%, at least 60%, at least 70%, at least 80%, at least 90%, at least 95%, at least 97%, or at least 99% homologous to SEQ ID NO: 4-7. The important factor is that such variants retain the binding capabilities to LINGO-1, the disinhibitory effect (especially the ability to attenuate the neurite outgrowth inhibitory activity of adult rat spinal cord myelin at sub-nM concentrations), and/or to improve the funcrtional recovery of SCI (especially in a rat model), in each case preferably as described in the Examples or the remaining description.

In one embodiment, the invention provides a binding molecule which is an antibody comprising one or more of the sequences according to SEQ ID NO: 4-7 or SEQ ID NO: 12-23, or a fragment thereof, or a direct equivalent thereof.

In a further embodiment, the binding molecule, as an antibody, has a constant part or fragment thereof of the human heavy chain of the γ4 type and the constant part or fragment thereof of the human light chain is of the λ type.

In a further embodiment, the binding molecule, as an antibody, has a constant part or fragment thereof of the human heavy chain of the γ4 type and the constant part or fragment thereof of the human light chain is of the κ type.

In a further embodiment, the binding molecule is a human or chimeric or humanized monoclonal antibody.

In a further embodiment, the binding molecule is a humaneered antibody.

The invention also provides a polynucleotide encoding a binding molecule as defined above.

The polynucleotide may be chosen from the group consisting of SEQ ID NO: 8 and SEQ ID NO: 9; or from the group consisting of SEQ ID NO: 10 and SEQ ID NO: 11.

The invention also provides an expression vector comprising one or more polynucleotides according to SEQ ID NO:8-11.

Furthermore, the invention provides an expression system comprising a polynucleotide according to SEQ ID NO:8-11, wherein said expression system or part thereof is capable of producing a binding molecule as set out above, when said expression system or part thereof is present in a compatible host cell. The invention also provides an isolated host cell which comprises such an expression system.

The invention also provides the use of a binding molecule as set out above, as a medicament.

The invention also provides the use of a binding molecule as set out above in the preparation of a medicament for the treatment of a CNS injury.

The invention also provides a pharmaceutical composition comprising a binding molecule as set out above together with at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

Furthermore, the invention provides a method of treatment of diseases associated with the promotion of axonal regeneration/plasticity comprising administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a binding molecule as set out above.

The invention also provides a method of treatment of diseases associated with the promotion of axonal regeneration/plasticity comprising administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a binding molecule according to any one of claims 1 to 10.

When the antigen binding site comprises both the first and second domains, these may be located on the same polypeptide molecule or, preferably, each domain may be on a different chain, the first domain being part of an immunoglobulin heavy chain or fragment thereof and the second domain being part of an immunoglobulin light chain or fragment thereof.

Examples of binding molecules of the invention include antibodies as produced by phage display and human or chimeric humanized antibodies, or furter humaneered antibodies, or any fragment thereof, e.g. F(ab')2; and Fab fragments, as well as single chain or single domain antibodies. The term "antibody" is meant to include such binding molecules.

A single chain antibody consists of the variable domains of an antibody heavy and light chains covalently bound by a peptide linker usually consisting of from 10 to 30 amino acids, preferably from 15 to 25 amino acids. Therefore, such a structure does not include the constant part of the heavy and light chains and it is believed that the small peptide spacer should be less antigenic than a whole constant part. By "chimeric antibody" is meant an

antibody in which the constant regions of heavy or light chains or both are of human origin while the variable domains of both heavy and light chains are of non- human (e.g. murine) origin. By "humanized antibody" is meant an antibody in which the hypervariable regions (CDRs) are of non-human (e.g. murine) origin, while all or substantially all the other parts of the immunoglobulin e.g. the constant regions and the highly conserved parts of the variable domains, i.e. the framework regions, are of human origin. A humanized antibody may however retain a few amino acids of the murine sequence in the parts of the framework regions adjacent to the hypervariable regions.

Hypervariable regions may be associated with any kind of framework regions, preferably of murine or human origin. Suitable framework regions are described in "Sequences of proteins of immunological interest" (Kabat E.A. et al, US department of health and human services, Public health service, National Institute of Health, preferably incorporated herein, especially with regard to the framework regions, by reference). Preferably the constant part of a human heavy chain of the binding molecules may be of the γ4 type, including subtypes, preferably the constant part of a human light chain may be of the κ or λ type, more preferably of the λ type.

A naturally occurring "antibody" is a glycoprotein comprising at least two heavy (H) chains and two light (L) chains inter-connected by disulfide bonds. Each heavy chain is comprised of a heavy chain variable region (abbreviated herein as V_H) and a heavy chain constant region. The heavy chain constant region is comprised of three domains, CH1, CH2 and CH3. Each light chain is comprised of a light chain variable region (abbreviated herein as V_L) and a light chain constant region. The light chain constant region is comprised of one domain, C_L. The V_H and V_L regions can be further subdivided into regions of hypervariability, termed complementarity determining regions (CDR), interspersed with regions that are more conserved, termed framework regions (FR). Each V_H and V_L is composed of three CDRs and four FRs arranged from amino-terminus to carboxy-terminus in the following order: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. The variable regions of the heavy and light chains contain a binding domain that interacts with an antigen. The constant regions of the antibodies may mediate the binding of the immunoglobulin to host tissues or factors,

including various cells of the immune system (e.g., effector cells) and the first component (C1q) of the classical complement system.

The term "antigen-binding portion" of an antibody (or simply "antigen portion"), as used herein, refers to full length or one or more fragments of an antibody that retain the ability to specifically bind to an antigen (e.g., LINGO-1 and/or LINGO-2). It has been shown that the antigen-binding function of an antibody can be performed by fragments of a full-length antibody. Examples of binding fragments encompassed within the term "antigen-binding portion" of an antibody include a Fab fragment, a monovalent fragment consisting of the V_L, V_H, C_L and CH1 domains; a $F(ab')_2$ fragment, a bivalent fragment comprising two Fab fragments linked by a disulfide bridge at the hinge region; a Fd fragment consisting of the V_H and CH1 domains; a Fv fragment consisting of the V_L and V_H domains of a single arm of an antibody; a dAb fragment (Ward et al., 1989 Nature 341:544-546), which consists of a V_H domain; and an isolated complementarity determining region (CDR).

The terms "monoclonal antibody" or "monoclonal antibody composition" as used herein refer to a preparation of antibody molecules of single molecular composition (that is, that are identical because they are produced by one type of immune cell that are all clones of a single parent cell). A monoclonal antibody composition displays an (essentially) single binding specificity and affinity for a particular epitope.

The term "human antibody", as used herein, is intended to include antibodies having variable regions in which both the framework and CDR regions are derived from sequences of human origin. Furthermore, if the antibody contains a constant region, the constant region also is derived from such human sequences, e.g., human germline sequences, or mutated versions of human germline sequences. The human antibodies of the invention may include amino acid residues not encoded by human sequences (e.g., mutations introduced by random or site-specific mutagenesis in vitro or by somatic mutation in vivo). However, the term "human antibody", as used herein, is not intended to include antibodies in which CDR sequences derived from the germline of another mammalian species, such as a mouse, have been grafted onto human framework sequences.

The term "human monoclonal antibody" refers to antibodies displaying an (essentially) single binding specificity which have variable regions in which both the framework and CDR regions are derived from human sequences. In one embodiment, the human monoclonal antibodies are produced by a hybridoma which includes a B cell obtained from a transgenic nonhuman animal, e.g., a transgenic mouse, having a genome comprising a human heavy chain transgene and a light chain transgene fused to an immortalized cell.
The term "recombinant human antibody", as used herein, includes all human antibodies that are prepared, expressed, created or isolated by recombinant means, such as antibodies isolated from an animal (e.g., a mouse) that is transgenic or transchromosomal for human immunoglobulin genes or a hybridoma prepared therefrom, antibodies isolated from a host cell transformed to express the human antibody, e.g., from a transfectoma, antibodies isolated from a recombinant, combinatorial human antibody library, and antibodies prepared, expressed, created or isolated by any other means that involve splicing of all or a portion of a human immunoglobulin gene, sequences to other DNA sequences. Such recombinant human antibodies have variable regions in which the framework and CDR regions are derived from human germline immunoglobulin sequences. In certain embodiments, however, such recombinant human antibodies can be subjected to in vitro mutagenesis (or, when an animal transgenic for human Ig sequences is used, in vivo somatic mutagenesis) and thus the amino acid sequences of the V_H and V_L regions of the recombinant antibodies are sequences that, while derived from and related to human germline V_H and V_L sequences, may not naturally exist within the human antibody germline repertoire in vivo.

As used herein, "isotype" refers to the antibody class (e.g., IgM, IgE, IgG such as IgG1 or IgG4) that is provided by the heavy chain constant region genes.

As used herein, the term "Affinity" refers to the strength of interaction between antibody and antigen at single antigenic sites. Within each antigenic site, the variable region of the antibody "arm" interacts through weak non-covalent forces with antigen at numerous sites; the more interactions, the stronger the affinity.

The term "K_D", as used herein, is intended to refer to the dissociation constant, which is obtained from the ratio of K_d to K_a (association rate to dissociation rate) (i.e. K_d/K_a) and is

expressed as a molar concentration (M). K_D values for antibodies can be determined using methods well established in the art. A method for determining the K_D of an antibody is by using surface plasmon resonance, or using a biosensor system such as a Biacore® system.

A binding molecule according to the invention is preferably an "isolated antibody", which, as used herein, refers to an antibody that is substantially free of other antibodies having different antigenic specificities (e.g., an isolated antibody that specifically binds LINGO-1, LINGO-2 or LINGO-1 and LINGO-2 is substantially free of antibodies that specifically bind antigens other than those mentioned). An isolated antibody that specifically binds may, however, have cross-reactivity to other antigens, such as LINGO-1 or LINGO-2 molecules from other species. Moreover, an isolated antibody is preferably substantially free of other cellular material and/or chemicals.

The invention also provides a binding molecule of the invention which may be selected from a single chain binding molecule which comprises an antigen binding site (especially with the CDRs described above for Antibody 4784) of antibody 4784 comprising

a) a first domain comprising the variable sequence of the heavy chain having the amino acid sequence (SEQ ID NO: 5)
b) a second domain comprising the variable sequence of the light chain having the amino acid sequence (SEQ ID NO: 4)
c) a peptide linker which is bound either to the N- terminal extremity of the first domain and to the C-terminal extremity of the second domain or to the C-terminal extremity of the first domain and to the N-terminal extremity of second domain;

or direct equivalents thereof.

A binding molecule of the invention may be selected from a single chain binding molecule which comprises an antigen binding site (especially with the CDRs described above for Antibody 4785) of antibody 4785 comprising

a) a first domain comprising the variable sequence of the heavy chain having the amino acid sequence (SEQ ID NO: 7)
b) a second domain comprising the variable sequence of the light chain having the amino acid sequence (SEQ ID NO: 6)

c) a peptide linker which is bound either to the N- terminal extremity of the first domain and to the C-terminal extremity of the second domain or to the C-terminal extremity of the first domain and to the N-terminal extremity of second domain;

or direct equivalents thereof.

As it is well known, minor changes in an amino acid sequence such as deletion, addition or substitution of one or several amino acids may lead to an allelic form of the original protein which has substantially identical properties. Thus, by the term "direct equivalents thereof" is meant either any single domain binding molecule of the invention (molecule X)

(i) in which the variable region of the binding molecule (e.g. SEQ ID NO: 4, 5, 6 or 7) is at least 50 or 80% homologous, preferably at least 90% homologous, more preferably at least 95, 96, 97, 98, 99% homologous to the equivalent variable regions of the light and heavy chains comprising the direct equivalents of SEQ ID NO: 4 and SEQ ID NO: 5, respectively or light and heavy chains comprising the direct equivalents of SEQ ID NO: 6 and SEQ ID NO: 7, respectively).

(ii) which is capable of binding to the ectodomain (residues 34-550) of rat LINGO-1 (SEQ ID NO: 1), cynomolgus monkey LINGO-1 (SEQ ID NO: 2) and human LINGO-1 (SEQ ID NO: 3), preferably with a dissociation constant (K_D) < 1000nM, more preferably with a K_D < 100 nM, most preferably with a K_D < 10 nM, or any binding molecule of the invention having at least two domains per binding site (molecule X').

Thus further embodiments of the inventions are for example a binding molecule which is capable of binding to the ectodomain of rat, cynomolgus monkey and/or human LINGO-1 with a dissociation constant < 1000nM and comprises at least one antigen binding site, said antigen binding site comprising in sequence the variable region which is at least 50%, preferably 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99% homologous to the equivalent variable regions of the light and heavy chains of 4784 (SEQ ID NO: 4 and SEQ ID NO: 5, respectively) or light and heavy chains of 4785 (SEQ ID NO: 6 and SEQ ID NO: 7, respectively).

In another embodiment, the binding molecule comprises at least one amino acid sequence chosen from the group consisting of SEQ ID NO: 12-23, or a sequence which is at least 50%, preferably 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99% homologous to these sequences.

This dissociation constant may be conveniently tested in various assays including, for example, the FACS method described in the examples. In addition, the binding and functional effect of the binding molecules may be shown in a bioassay, e.g. the neurite outgrowth assay as described below.

The constant part of a human heavy chain may be of the γ1; γ2; γ3; γ4; α1; α2; δ or ε type, preferably of the γ type, more preferably of the γ4 type, whereas the constant part of a human light chain may be of the κ or λ type (which includes the λ1; λ2; and λ3 subtypes) but is preferably of the λ type. The amino acid sequence of all these constant parts are given in Kabat et al (Supra).

Conjugates of the binding molecules of the invention, e. g. enzyme or toxin or radioisotope conjugates, are also included within the scope of the invention.

"Polypeptide", if not otherwise specified herein, includes any peptide or protein comprising amino acids joined to each other by peptide bonds, having an amino acid sequence starting at the N-terminal extremity and ending at the C-terminal extremity. Preferably, the polypeptide of the present invention is a monoclonal antibody, more preferred is a chimeric (also called V-grafted) or humanised (also called CDR-grafted) monoclonal antibody. The humanised (CDR-grafted) monoclonal antibody may or may not include further mutations introduced into the framework (FR) sequences of the acceptor antibody.

A functional derivative of a polypeptide as used herein includes a molecule having a qualitative biological activity in common with a polypeptide to the present invention, i.e. having the ability to bind to the ectodomain of rat, cynomolgus monkey and human LINGO-1.

A functional derivative includes fragments and peptide analogs of a polypeptide according to the present invention. It also includes the term "direct derivatives".

Fragments comprise regions within the sequence of a polypeptide according to the present invention, e.g. of a specified sequence. Fragments of binding molecules, especially of

antibodies, are functional fragments, i.e. they comprise at least one portion capable of binding to LINGO-1 and/or LINGO-2, especially to at least one of the epitopes given by SEQ ID NO: 46, 47, 48, 49, 50 and 51, preferably with the binding affinities (K_D) mentioned above or in the Examples, especially as being preferred.

The term "derivative" is used to define amino acid sequence variants, and covalent modifications of a polypeptide according to the present invention. e.g. of a specified sequence. The functional derivatives of a polypeptide according to the present invention, e.g. of a specified sequence, e.g. of the hypervariable region of the light and the heavy chain, preferably have at least about 65%, more preferably at least about 75%, even more preferably at least about 85%, most preferably at least about 95, 96, 97, 98, 99% overall sequence homology with the amino acid sequence of a polypeptide according to the present invention, e.g. of a specified sequence, and substantially retain the ability to bind the ectodomain of rat, cynomolgus monkey and human LINGO-1 (and optionally in addition to LINGO-2).

The term "covalent modification" includes modifications of a polypeptide according to the present invention, e.g. of a specified sequence; or a fragment thereof with an organic proteinaceous or non-proteinaceous derivatizing agent, fusions to heterologous polypeptide sequences, and post-translational modifications. Covalent modified polypeptides, e.g. of a specified sequence, still have the ability to bind to the ectodomain of rat, cynomolgus monkey and human LINGO-1. Covalent modifications are traditionally introduced by reacting targeted amino acid residues with an organic derivatizing agent that is capable of reacting with selected sides or terminal residues, or by harnessing mechanisms of post-translational modifications that function in selected recombinant host cells. Certain post-translational modifications are the result of the action of recombinant host cells on the expressed polypeptide. Glutaminyl and asparaginyl residues are frequently post-translationally deamidated to the corresponding glutamyl and aspartyl residues. Alternatively, these residues are deaminated under mildly acidic conditions. Other post-translational modifications include hydroxylation of proline and lysine, phosphorylation of hydroxyl groups of seryl, tyrosine or threonyl residues, methylation of the α-amino groups of lysine, arginine, and histidine side chains, see e.g. T. E. Creighton, Proteins: Structure and Molecular

Properties, W. H. Freeman & Co., San Francisco, pp. 79-86 (1983). Covalent modifications e.g. include fusion proteins comprising a polypeptide according to the present invention, e.g. of a specified sequence and their amino acid sequence variants, such as immunoadhesins, and N-terminal fusions to heterologous signal sequences.

"Homology" (or "identity) with respect to a native polypeptide and its functional derivative is defined herein as the percentage of amino acid residues in the candidate sequence that are identical with the residues of a corresponding native polypeptide, after aligning the sequences and introducing gaps, if necessary, to achieve the maximum percent homology, and not considering any conservative substitutions as part of the sequence identity. Neither N- or C-terminal extensions nor insertions shall be construed as reducing identity or homology. Methods and computer programs for the alignment are well known.

Preferably, as used herein, the percent homology between two amino acid sequences or two nucleotide sequences is equivalent to the percent identity between the two sequences. The percent identity between the two sequences is a function of the number of identical positions shared by the sequences (i. e., % homology = # of identical positions/total # of positions x 100), taking into account the number of gaps, and the length of each gap, which need to be introduced for optimal alignment of the two sequences. The comparison of sequences and determination of percent identity between two sequences can be accomplished using a mathematical algorithm, as described in the non-limiting examples below:

The percent identity between two amino acid sequences can be determined using the algorithm of E. Meyers and W. Miller (Comput. Appl. Biosci., 4:11-17, 1988) which has been incorporated into the ALIGN program (version 2.0), using a PAM120 weight residue table, a gap length penalty of 12 and a gap penalty of 4. In addition, the percent identity between two amino acid sequences can be determined using the Needleman and Wunsch (J. Mol, Biol. 48:444-453, 1970) algorithm which has been incorporated into the GAP program in the GCG software package (available at http://www.gcg.com), using either a Blossom 62 matrix or a PAM250 matrix, and a gap weight of 16, 14, 12, 10, 8, 6, or 4 and a length weight of 1, 2, 3, 4, 5, or 6.

Additionally or alternatively, the protein sequences of the present invention can further be used as a "query sequence" to perform a search against public databases to, for

example, identify related sequences. Such searches can be performed using the XBLAST program (version 2.0) of Altschul, et al., 1990 J.Mol. Biol. 215:403-10. BLAST protein searches can be performed with the XBLAST program, score = 50, wordlength = 3 to obtain amino acid sequences homologous to the antibody molecules of the invention. To obtain gapped alignments for comparison purposes, Gapped BLAST can be utilized as described in Altschul et al., 1997 Nucleic Acids Res. 25(17):3389-3402. When utilizing BLAST and Gapped BLAST programs, the default parameters of the respective programs (e.g., XBLAST and NBLAST) can be used. See http:www.ncbi.nhn.nih.gov.

"Amino acid(s)" refer to all naturally occurring L-α-amino acids, e.g. and including D-amino acids. The amino acids are identified by either the well known single-letter or three-letter designations.

The term "amino acid sequence variant" refers to molecules with some differences in their amino acid sequences as compared to a polypeptide according to the present invention, e.g. of a specified sequence. Amino acid sequence variants of a polypeptide according to the present invention, e.g. of a specified sequence, still have the ability to bind to the ectodomain of rat, cynomolgus monkey and human LINGO-1. Substitutional variants are those that have at least one amino acid residue removed and a different amino acid inserted in its place at the same position in a polypeptide according to the present invention, e.g. of a specified sequence. These substitutions may be single, where only one amino acid in the molecule has been substituted, or they may be multiple, where two or more, e.g. 1 to 10, preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3, amino acids have been substituted in the same molecule. Insertional variants are those with one or more, e.g. 1 to 100, such as 1 to 10, amino acids inserted immediately adjacent to an amino acid at a particular position in a polypeptide according to the present invention, e.g. of a specified sequence. Immediately adjacent to an amino acid means connected to either the α-carboxy or α-amino functional group of the amino acid. Deletional variants are those with one or more, e.g. 1 to 100, such as 1 to 10 or 1 to 5, amino acids in a polypeptide according to the present invention, e.g. of a specified sequence, removed. Ordinarily, deletional variants will have one or two amino acids deleted in a particular region of the molecule.

A binding molecule of the invention may be produced by recombinant DNA techniques. In view of this, one or more DNA molecules encoding the binding molecule must be constructed, placed under appropriate control sequences and transferred into a suitable host organism for expression.

In a very general manner, there are accordingly provided

(i) DNA molecules encoding a single domain binding molecule of the invention, a single chain binding molecule of the invention, a heavy or light chain or fragments thereof of a binding molecule of the invention; and

(ii) the use of the DNA molecules of the invention for the production of a binding molecule of the invention by recombinant means.

The present state of the art is such that the skilled person will be able to synthesize the DNA molecules of the invention given the information provided herein i.e. the amino acid sequences of the hypervariable regions and the DNA sequences coding for them. A method for constructing a variable domain gene is for example described in EP 239 400 (preferably incorporated herein by reference, especially regarding the methods for constructing a variable domain gene) and may be briefly summarized as follows: A gene encoding a variable domain of a monoclonal antibody of whatever specificity is cloned. The DNA segments encoding the framework and hypervariable regions are determined and the DNA segments encoding the hypervariable regions are removed so that the DNA segments encoding the framework regions are fused together with suitable restriction sites at the junctions. The restriction sites may be generated at the appropriate positions by mutagenesis of the DNA molecule by standard procedures. Double stranded synthetic variable region cassettes are prepared by DNA synthesis according to the sequences given above. These cassettes are provided with sticky ends so that they can be ligated at the junctions to the framework by standard protocol for achieving a DNA molecule encoding an immunoglobulin variable domain.

Furthermore, it is not necessary to have access to the mRNA from a producing hybridoma cell line in order to obtain a DNA construct coding for the monoclonal antibodies of the invention. Thus, PCT application WO 90/07861 (preferably incorporated herein by reference,

especially with regard to the production of monoclonal antibodies) gives full instructions for the production of a monoclonal antibody by recombinant DNA techniques given only written information as to the nucleotide sequence of the gene.

The method comprises the synthesis of a number of oligonucleotides, their amplification by the PCR method, and their splicing to give the desired DNA sequence.

Expression vectors comprising a suitable promoter or genes encoding heavy and light chain constant parts are publicly available. Thus, once a DNA molecule of the invention is prepared it may be conveniently transferred in an appropriate expression vector.

DNA molecules encoding single chain antibodies may also be prepared by standard methods, for example, as described in W0 88/1649 (preferably incorporated herein by reference, especially with regard to the DNA molecules encoding single chain antibodies).

In a particular embodiment of the invention, the recombinant means for the production of some of the binding molecules of the invention includes first and second DNA constructs as described below:

The first DNA construct encodes a heavy chain or fragment thereof and comprises

a) a first part which encodes the variable domain of the heavy chain of either antibody 4784, DNA-4784 V_H (SEQ ID NO: 8), or antibody 4785, DNA-4785 V_H (SEQ ID NO: 9); this first part starting with a codon encoding the first amino acid of the variable domain and ending with a codon encoding the last amino acid of the variable domain, and
b) a second part encoding a heavy chain constant part or fragment thereof which starts with a codon encoding the first amino acid of the constant part of the heavy chain and ends with a codon encoding the last amino acid of the constant part or fragment thereof, followed by a non-sense codon.

Preferably, the second part encodes the constant part of a human heavy chain, more preferably the constant part of the human γ4 chain. This second part may be a DNA fragment of genomic origin (comprising introns) or a cDNA fragment (without introns).

The second DNA construct encodes a light chain or fragment thereof and comprises

a) a first part which encodes the variable domain of the light chain of either antibody 4784, DNA-4784 V_L (SEQ ID NO: 10), or antibody 4785, DNA-4785 V_L (SEQ ID NO: 11); this first part starting with a codon encoding the first amino acid of the variable domain and ending with a codon encoding the last amino acid of the variable domain, and

b) a second part encoding a light chain constant part or fragment thereof which starts with a codon encoding the first amino acid of the constant part of the light chain and ends with a codon encoding the last amino acid of the constant part or fragment thereof followed by a non-sense codon.

Preferably, the second part encodes the constant part of a human light chain, more preferably the constant part of the human κ chain.

Each of the DNA constructs are placed under the control of suitable control sequences, in particular under the control of a suitable promoter. Any kind of promoter may be used, provided that it is adapted to the host organism in which the DNA constructs will be transferred for expression. However, if expression is to take place in a mammalian cell, it is particularly preferred to use the promoter of an immunoglobulin gene.

The desired antibody may be produced in a cell culture or in a transgenic animal. A suitable transgenic animal may be obtained according to standard methods which include micro injecting into eggs the first and second DNA constructs placed under suitable control sequences transferring the so prepared eggs into appropriate pseudo- pregnant females and selecting a descendant expressing the desired antibody.

When the antibody chains have to be produced in a cell culture, the DNA constructs must first be inserted into either a single expression vector or into two separate but compatible expression vectors, the latter possibility being preferred.

Accordingly, the invention also provides an expression vector able to replicate in a prokaryotic or eukaryotic cell line which comprises at least one of the DNA constructs above described.

Each expression vector containing a DNA construct is then transferred into a suitable host organism. When the DNA constructs are separately inserted on two expression vectors, they may be transferred separately, i.e. one type of vector per cell, or co- transferred, this latter possibility being preferred. A suitable host organism may be a bacterium, a yeast or a mammalian cell line, this latter being preferred. More preferably, the mammalian cell line is of lymphoid origin e.g. a myeloma, hybridoma or a normal immortalized B-cell, but does not express any endogeneous antibody heavy or light chain.

It is also preferred that the host organism contains a large number of copies of the vectors per cell. If the host organism is a mammalian cell line, this desirable goal may be reached by amplifying the number of copies according to standard methods. Amplification methods usually consist of selecting for increased resistance to a drug, said resistance being encoded by the expression vector.

In another aspect of the invention, there is provided a process for producing a multi-chain binding molecule of the invention, which comprises (i) culturing an organism which is transformed with the first and second DNA constructs of the invention and (ii) recovering an active binding molecule of the invention from the culture.

Alternatively, the heavy and light chains may be separately recovered and reconstituted into an active binding molecule after in vitro refolding. Reconstitution methods are well-known in the art; Examples of methods are in particular provided in EP 120 674 or in EP 125 023. Therefore a process may also comprise

(i) culturing a first organism which is transformed with a first DNA construct of the invention and recovering said heavy chain or fragment thereof from the culture and

(ii) culturing a second organism which is transformed with a second DNA construct of the invention and recovering said light chain or fragment thereof from the culture and

(iii) reconstituting in vitro an active binding molecule of the invention from the heavy chain or fragment thereof obtained in (i) and the light chain or fragment thereof obtained in (ii).

In a similar manner, there is also provided a process for producing a single chain or single domain binding molecule of the invention which comprises

(i) culturing an organism which is transformed with a DNA construct respectively encoding a single chain or single domain binding molecule of the invention and

(ii) recovering said molecule from the culture.

The binding molecules of the invention significantly inhibit the binding of LINGO-1 to NgR, significantly attenuate the neurite outgrowth inhibitory activity of adult rat spinal cord myelin at sub-nM concentrations and significantly increase oligodendrocyte differentiation in vitro as exemplified below:

Figure legends

Figure 1. Effect of Fabs 4784 and 4785 on AP-LINGO-1 binding to NgR:SH-SY5Y cells

NgR:SH-SY5Y cells in suspension are incubated with either 1 nM AP or AP-LINGO-1 in the absence or presence of 2 µM of the indicated anti-LINGO-1 Fab or anti-hen lysozyme Fab 3207. Bound AP activity on the cells is measured as absorbance at 405 nm after a 30 min incubation with 1-StepTM PNPP. The specific binding of AP-LINGO-1 is calculated as the difference between the total amount of AP-LINGO-1 binding and the amount of binding with AP alone. The mean percentage inhibition of specific binding (n=3, ±STD) is calculated as the percentile difference between the amount of specific binding of AP-LINGO-1 in the presence of Fab 3207 and the presence of an anti-LINGO-1 Fab.

Figure 2. Disinhibition of spinal cord myelin by anti-LINGO-1 IgG4 antibodies 4784 and 4785

A) P7 CGN cells are incubated for 16 hr on wells coated without spinal cord myelin (no SC, white bars) or wells coated with spinal cord myelin in the absence (SC, red bars) or presence of anti-LINGO-1 IgG4 antibodies, a control anti-lysozyme IgG4 antibody 3207 (green bars) or 1 µm of the ROCK inhibitor Y27632 (yellow bar). ROCK is the secondary messenger in the

signaling pathway of most, it not all, myelin-associated neurite outgrowth inhibitors, including those which do not signal through the NgR receptor complex and as such Y27632 treatment is used as a positive control for the attenuation of the neurite outgrowth inhibitory activity of spinal cord myelin (Fig. 1). The experiment is performed in three 96 well plates with an SC and no SC condition per plate to which the effects of the antibodies on that plate are compared and mean neurite length per neuron (μm) is calculated for 500 neurons per well in replicates of 10. The percentage inhibition (white text) is calculated as the percentile difference in mean neurite length/neuron between cells plated on wells coated with and without SC. The percentage disinhibition (black italic text) is calculated as the difference in mean neurite length between cells plated on SC in the presence and absence of anti-LINGO-1 antibody as a percentile of the difference between cells plated on wells coated with and without SC. *p<0.05, **p<0.01 (one way ANOVA, Holm-Sidak comparison to mean neurite length/neuron for cells plated on spinal cord myelin in the absence of antibody).

B) Fluorescent images of a representative field of view of cells incubated on wells coated without spinal cord myelin (no SC) and on wells coated with spinal cord myelin in the absence (SC) or presence of 1 nM control IgG4 3207 or anti-LINGO-1 IgG4 4784. Cells grown on spinal cord myelin in the presence of 4784 have visibly longer neurites and more neurites per cell than those grown in the absence of antibody or presence of the control antibody 3207.

Figure 3. Disinhibition of spinal cord myelin by anti-LINGO-1 IgG4 antibodies II

A) P7 CGN cells are incubated for 8 hr on wells coated without spinal cord myelin (no SC, white bars) or wells coated with spinal cord myelin in the absence (SC, red bars) or presence of anti-LINGO-1 IgG4 antibodies or a control anti-lysozyme IgG4 antibody 3207. The experiment is performed in three 96 well plates with an SC and no SC condition per plate to which the effects of the antibodies on that plate are compared and mean neurite length per neuron (μm) is calculated for 500 neurons per well in replicates of 10. The percentage inhibition (white text) and disinhibition (black italic text) is calculated as above. **p<0.01 (one way ANOVA, Holm-Sidak comparison to mean neurite length/neuron for cells plated on spinal cord myelin in the absence of antibody).

Figure 4. Disinhibition of spinal cord myelin by anti-LINGO-1 IgG4 antibodies III

P7 CGN cells are incubated for 8 hr on wells coated without spinal cord myelin (no SC) or wells coated with spinal cord myelin in the absence (SC) or presence of the indicated concentrations of anti-LINGO-1 IgG4 antibodies 4784 or 4785, a control anti-lysozyme IgG4 antibody 3207 or 1 μM Y27632 (ROCK). The experiment is performed in three 96 well plates with an SC and no SC condition per plate to which the effects of the antibodies on that plate are compared and mean neurite length per neuron (μm) is calculated for 500 neurons per well in replicates of 10. The percentage inhibition (white text) and disinhibition (black italic text) is calculated as above. *p<0.05, **p<0.01 (one way ANOVA, Holm-Sidak comparison to mean neurite length/neuron for cells plated on spinal cord myelin in the absence of antibody).

Figure 5. Anti-LINGO-1 antibodies significantly increase the differentiation of immature oligodendrocytes

A) Freshly isolated OPCs are treated with 100 nM 4784, 4785 or control IgG4 3207 for 3 days in DMEM/CNTF/T3 medium followed by staining with the anti-O4 antibody to visualise immature and mature oligodendrocytes (larger, more diffuse labeling) and the nucleic acid dye DAPI (4',6-diamidin-2'-phenyl-indol-dihydrochloride) to visualise cell nuclei (smaller circular dots). Oligodendrocytes bearing highly arborised and extended processes and myelin sheet-like structures are considered to have a mature morphology and are indicated with white arrows. Anti-LINGO-1 antibody treatment results in an increase in the proportion of O4-postive cells with a mature morphology whereas treatment with control IgG4 3207 has no effect.

B) The proportion of total (left graph) and mature (right graph) oligodendrocytes is quantified in three independent experiments (1,2,3). The left bar graph depicts the percentage of DAPI-stained nuclei associated with O4-staining and the right bar graph depicts the percentage of O4-positive cells with a mature morphology (mean of triplicates + STD). In each bar graph, the leftmost bar is with no treatment, the second to left bar Control with Control IgG, the next represents treatment with 4784 and the rightmost treatment with 4785. Anti-LINGO-1 antibodies have no effect on the proportion of cells that are oligodendrocytes but significantly increase the proportion of oligodendrocytes with a mature morphology. * p<0.05, ** p<0.01, one-way ANOVA with a Holm-Sidak comparison to the proportion of mature oligodendrocytes in the presence of the control IgG4 3207.

Figure 6. Anti-LINGO-1 antibodies downregulate cell surface LINGO-1

A) Untransfected CHO-K1 or CHO-K1-hLINGO-1 cells are incubated at 37°C for 24 hrs with 100 nM 4784, 4785 and 3207 and LINGO-1 detected at the cell surface by a further incubation at room temperature for 30 min with the anti-V5 antibody. The cells are fixed with 4% PFA, blocked with BSA and bound anti-V5 antibody detected using an anti-mouse-IgG (Fc specific)-POD conjugate that is subsequently developed using a 1-Step™ Turbo TMB ELISA kit. The absorbance at 450 nm is taken as a measure of the amount of LINGO-1 at the cell surface (mean of triplicates ± STD). A very low level of anti-V5 antibody binding is observed to untransfected CHO-K1 cells. Incubation of CHO-K1-hLINGO-1 cells with anti-LINGO-1 antibodies but not the control IgG4 3207 result in a significant reduction in the amount of LINGO-1 at the cell surface ** $p<0.01$, one-way ANOVA with a Holm-Sidak comparison to the absorbance following incubation with the control IgG4 3207.

B) Cell surface proteins on untransfected CHO-K1 or CHO-K1-hLINGO-1 cells are biotinylated at 4°C and the cells are incubated at 37°C for the indicated times with or without 100 nM 4784, 4785 and 3207. At the end of the incubation period, LINGO-1 is precipitated from the cell lysate using the anti-V5 antibody coupled to agarose beads and biotinylated (cell surface) LINGO-1 detected by Western blot analysis using an anti-biotin antibody. No signal is detected for biotinylated LINGO-1 in untransfected CHO-K1 cells. Incubation of CHO-K1-hLINGO-1 cells with anti-LINGO-1 antibodies increases the rate of degradation of cell surface LINGO-1.

Figure 7. Characterization of anti-LINGO-1 Fabs by ELISA

Values for ELISA analyses are given as mean values of relative fluorescence units (RFU). The binding affinities of these clones are characterized by FACS saturation assays.

The present invention also provides the use of the binding molecules of the invention in the promotion of axonal regeneration/plasticity of a mammalian nervous system, in particular the human nervous system.

The invention also provides a method of promoting axonal regeneration/plasticity of a mammalian nervous system, in particular human nervous system which comprises

administering an effective amount of the binding molecules of the invention to a patient in need of such treatment.

The invention also provides a pharmaceutical composition for promoting axonal regeneration/plasticity of a mammalian nervous system, in particular human nervous system which comprises the binding molecules of the invention and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

In particular, the binding molecules of the invention are useful for promoting axonal regeneration and plasticity after CNS injury (the term injury, in the present application, refers especially to injury caused by mechanical or chemical effects or due to diseases or disorders that e.g. lead to degeneration of neurons, especially their structure or form, e.g. in neurological diseases such as Alzheimer's or Parkinson's Disease or other disorders or dieseases mentioned below). Thus the molecules of the invention have a wide utility in particular for human subjects. For example the binding molecule of the invention are useful in the treatment of various diseases of the peripheral (PNS) and central (CNS) nervous system, i.e. more particularly in neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Lewy like pathologies or other dementia in general, diseases following cranial, cerebral or spinal trauma and stroke. Furthermore, given that LINGO-1 is a negative regulator of myelination, the binding molecules of the invention are useful for promoting remyelination in concert with promoting axonal regeneration/plasticity in demyelinating diseases that include, but are not limited to, multiple sclerosis, monophasic demyelination, encephalomyelitis, multifocal leukoencephalopathy, panencephalitis, Marchiafava-Bignami disease, pontine myelmolysis, adrenoleukodystrophy, Pelizaeus-Merzbacher disease, Spongy degeneration, Alexander's disease, Canavan's disease, metachromatic leukodystrophy and Krabbe's disease. In one example, cells which express the binding molecules of the invention may be transplanted to a site spinal cord injury to facilitate axonal growth throughout the injured site. Such transplanted cells would provide a means for restoring spinal cord function following injury or trauma. Such cells could include olfactory ensheathing cells and stem cells of different lineages of fetal nerve or tissue grafts.

In addition, the binding molecules of the invention are useful for the treatment of degenerative ocular disorders which may directly or indirectly involve the degeneration of retinal or corneal cells including ischemic retinopathies in general, anterior ischemic optic neuropathy, all forms of optic neuritis, age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, cystoid macular edema (CME), retinitis pigmentosa, Stargardt's disease, Best's vitelliform retinal degeneration, Leber's congenital amaurosis and other hereditary retinal degenerations, pathologic myopia, retinopathy of prematurity, and Leber's hereditary optic neuropathy, the after effects of corneal transplantation or of refractive corneal surgery, and herpes keratitis.

Furthermore, the binding molecules of the invention are useful for the treatment of psychiatric conditions, particularly schizophrenia and depression.

For these indications, the appropriate dosage will, of course, vary depending upon, for example, the particular molecule of the invention to be employed, the mode of administration and the nature and severity of the condition being treated. In general, the dosage preferably will be in the range of 1 μg/kg/day to 1 mg/kg/day. The binding molecules of the invention are conveniently administered by pumps or injected as therapeutics at the lesioned site or near it, e.g. they can be administered directly into the CNS intracranially or into the spine intrathecally to the lesioned site. However, systemic administration is not excluded here. The binding molecules of the invention can be provided alone, or in combination, or in sequential combination with other agents. For example, the binding molecules of the invention can be administered in combination with anti-Nogo-A antibodies or anti-inflammatory agents such as but not limited to corticosteroids following stroke or spinal cord injury as a means for blocking further neuronal damage and inhibition of axonal regeneration, neurotrophic factors such as NGF, BDNF or other drugs for neurodegenerative diseases such as Exelon™ or Levodopa. Other suitable combination partners for the treatment of stroke are Alteplase and Desmoteplase (DSPA, e.g. disclosed in WO90/09438). In one embodiment, the present invention provides a combination comprising a binding molecule of the invention and Desmoteplase, in particular for the treatment of stroke as well as pharmaceutical compositions comprising said combination. As used herein, two agents are said to be administered in combination when the two agents are administered

simultaneously or are administered independently in a fashion such that the agents will act at the same time.

The structure of the active ingredients identified by code nos., generic or trade names may be taken from the actual edition of the standard compendium "The Merck Index" or from databases, e.g. Patents International (e.g. IMS World Publications) or other databases provided by IMS Health. The corresponding content thereof is hereby incorporated by reference. Any person skilled in the art is fully enabled to identify the active ingredients and, based on these references, likewise enabled to manufacture and test the pharmaceutical indications and properties in standard test models, both *in vitro* and *in vivo*.

Pharmaceutical compositions of the invention may be manufactured in conventional manner. E.g. a composition according to the invention comprising the molecules of the invention is preferably provided in lyophilized form. For immediate administration it is dissolved in a suitable aqueous carrier, for example sterile water for injection or sterile buffered physiological saline.

To aid in making up suitable compositions, the binding molecules of the invention and optionally a second drug enhancing the effect of the binding molecules of the invention, may be packaged separately within the same container, with instructions for mixing or concomitant administration. Optional second drug candidates are provided above.

The synergistic effect of a combination of the binding molecules of the invention and growth factors such as NGF may be demonstrated in vivo by the spinal cord injury models.

The invention will be more fully understood by reference to the following examples. They should not, however, be construed as limiting the scope of the invention.

The monoclonal antibodies of attention in the Examples are binding molecules according to the present invention containing for antibody 4784 the variable part of the light chain (SEQ ID NO: 4) and the variable part of the heavy chain (SEQ ID NO: 5) and comprising for 4785

the variable part of the light chain (SEQ ID NO: 6) and the variable part of the heavy chain (SEQ ID NO: 7).

The following abbreviations are used:

AP	human placental alkaline phosphatase
CDR	complementarity determining region
cDNA	complementary DNA
ELISA	enzyme linked immuno-sorbant assay
FACS	fluorescence activated cell sorting
FBS	foetal bovine serum
HCMV	human cytomegalovirus promoter
IgG	immunoglobulin isotype G
PBS	phosphate-buffered saline
PCR	polymerase chain reaction
PFA	paraformaldehyde
PNPP	para-nitrophenyl phosphate

Example 1: Generation of CHO-K1 cells expressing full length rat, cynomolgus monkey or human LINGO-1 and human LINGO-2

A human cDNA library is generated by RT-PCR of universal human reference RNA (Stratagene) using random and oligo dT primers. A cynomolgus monkey brain cDNA library is generated by RT-PCR of polyA RNA isolated from frozen cynomolgus monkey brain using random and oligo dT primers. A Marathon-ready rat brain cDNA library is obtained from Clontech. cDNA encoding the mature sequence (residues 34-614) of human LINGO-1 (SEQ ID NO: 27), cynomolgus monkey LINGO-1 (SEQ ID NO: 28) and rat LINGO-1 (SEQ ID NO: 29) flanked by 5′-XbaI and 3′-XhoI sites is PCR amplified from the respective library using the forward primer DM14, 5′-CTACGTCTAGAACGGGCTGCCCGCCCCGCT-3′ (SEQ ID NO: 30), and reverse primer DM15, 5′-GGTTTCTCGAGTCATATCATCTTCATGTTGAACTTGCGG-3′ (SEQ ID NO: 31). The PCR product is cleaved with XbaI and XhoI and inserted into the respective sites of the vector pSecTag2-V5 (SEQ ID NO: 32) to generate hLINGO-1-pSecTag2-V5, cmLINGO-1-pSecTag2-V5 and rLINGO-1-pSecTag2-V5, respectively. The predicted protein product is

the mature sequence of LINGO-1 fused at the N-terminus to a 14 amino acid residue V5 epitope tag via a 2 amino acid residue linker. cDNA encoding the mature sequence (residues 26-606) of human LINGO-2 (SEQ ID NO: 33) flanked by 5′-XbaI and 3′-XhoI sites is PCR amplified from a Marathon-ready human brain cDNA library (Clontech) using the forward primer DM16, 5′-CTACGTCTAGAATTGGCTGCCCCGCTCGCT-3′ (SEQ ID NO: 34), and reverse primer DM17, 5′-GGTTTCTCGAGTCAAATCATTTTCATGTTGAAC CTCCTG-3′ (SEQ ID NO: 35). The PCR product is cleaved with XbaI and XhoI and inserted into the respective sites of the vector pSecTag2-V5 to generate hLINGO-2-pSecTag2-V5. The predicted protein product is the mature sequence of LINGO-2 fused at the N-terminus to a 14 amino acid residue V5 epitope tag via a 2 amino acid residue linker. CHO-K1 cells stably expressing human LINGO-1 (CHO-K1-hLINGO-1), cynomolgous LINGO-1 (CHO-K1-cmLINGO-1), rat LINGO-1 (CHO-K1-rLINGO-1) and human LINGO-2 (CHO-K1-hLINGO-2) are generated by transfection of cells with hLINGO-1-pSecTag2-V5, cmLINGO-1-pSecTag2-V5, rLINGO-1-pSecTag2-V5 and hLINGO-2-pSecTag2-V5, respectively, using lipofectamine-2000 (Invitrogen) according to the manufacturer's instructions. Stably expressing transfectants are selected with 1 mg/ml zeocin (Invivogen) and single clones isolated either by serial dilution into 96-well plates or by using clonal rings. Expression of the constructs on the cell surface is confirmed by immunofluorescent analysis using an anti-V5 antibody (InvitroGen).

Example 2: Generation and expression of human LINGO-1-Fc and human LINGO-1ΔLRR-Fc

A MGC mRNA coding for human LINGO-1 (clone MGC:17422 IMAGE:4214343) is used as template for PCR amplification. The extracellular domain (ECD) preceded by the natural signal sequence (aa1-550) of human LINGO-1 is amplified by PCR with the Pwo1 polymerase (Roche Diagnostics) and with primers which added a HindIII restriction site and a Kozak consensus sequence at the 5' end of the target sequence and an XhoI restriction site immediately after the last codon of the target sequence at the 3' end. The PCR product is digested with HindIII and XhoI, gel purified and inserted into plasmid pRS5a-IgG (SEQ ID NO: 36) previously digested with the same enzymes. The accuracy of the inserted

sequence, complete Fc and flanking regions in the resulting expression clone (natleader-hsLINGO-1-Fc/pRS5a, SEQ ID NO: 37) is confirmed by DNA sequencing.

The same MGC clone serves as template for the construction by gene SOEing of the expression plasmid for human LINGO-1 lacking the LRR domain (aa34-65 + aa354-550). The N-terminal region of human ECD LINGO-1 (aa34-65) is amplified by PCR with primers extending the 5' end with a partial sequence coding for an heterologous secretion signal fused to mature LINGO-1 and adding, at the 3' end, a sequence coding for the first seven amino acids of the C-terminal fragment. The C-terminal region of human ECD LINGO-1 (aa354-550) is amplified by PCR with primers extending the 5' end with a sequence coding for the last seven amino acids of the N-terminal fragment and adding, at the 3' end, an XhoI site immediately after the last codon of the target sequence. The two PCR products are gel purified, mixed and serves as template for a second PCR amplification using at the 5' end a primer which adds a HindIII restriction site, a Kozak consensus sequence and completes the herologous secretion signal sequence and, at the 3' end, the external primer previously used to amplify the C-terminal fragment. The PCR product is digested with HindIII and XhoI, gel purified and inserted into plasmid pRS5a-IgG previously digested with the same enzymes. The accuracy of the inserted sequence, complete Fc and flanking regions in the resulting expression clone (Igleader-hsLINGO-1-ΔLRR-Fc/pRS5a, SEQ ID NO: 38) is confirmed by DNA sequencing.

As an initial expression evaluation both constructs are tested in small scale experiments. HEK.EBNA cells (Invitrogen, previous cat.no. R620-07) are cultivated in attached mode on tissue culture flasks in Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) buffered with 25 mM Hepes (Gibco/Life Technologies cat.no. 42430-025) and additionally enriched with 10% fetal calf serum; the cultures are maintained at 37°C and 5% CO_2 in humidified atmosphere. For small scale transfection experiments, $4x10^5$ cells are seeded one day prior to transfection into poly-D-lysine-coated 6-wells (plates). Transfections are performed using 3 µg of plasmid DNA and 6 µl of Lipofectamine^{2000} reagent (Invitrogen cat.no. 11668-019) per well, essentially as described by the vendor. Three days post-transfection the cell supernatants are harvested and the cell-free supernatant is subjected to protein analysis, i.e. to immuno-affinity HPLC analysis on Protein G columns. Titers ranging between 8 mg/l for construct natleader-hsLINGO-1-Fc/pRS5a and 40 mg/l for construct Igleader-hsLINGO-1-ΔLRR-Fc/pRS5a are determined. Subsequently, for both plasmids large-scale plasmid preps are

prepared to enable transient transfections on the multi-litre scale in HEK.EBNA suspension cultures.

For production of natleader-hsLINGO-1-Fc on enlarged scale, 2.9 L of HEK.EBNA cell culture at a density of $1.4x10^6$ cells/ml is mixed with 1.1 L DNA:PEI solution (1 µg DNA:2 µg PEI per ml). Following incubation of cells for 4 hrs, the culture is fed with 4 L of ExCell VPRO medium (SAFC, previously JRH, Lenexa, KS). The cell culture supernatant is harvested after 6 days of cultivation and concentrated by diafiltration down to 1-L using a disposable Hemoflow F10HPS filter with a 10 kDa cut-off (Fresenius Medical Care, Germany).

The second relevant protein production run to generate Igleader-hsLINGO-1-ΔLRR-Fc protein is done in a similar fashion. Details on large-scale transfection, DNA:PEI ratio, cell densities, feeding and harvest are exactly the same as described above.

a) natleader-hsLINGO-1-Fc

1 L concentrate (from 8 L culture supernatant) is chromatographed on 20 ml Protein A Sepharose. After base-line washing with 100 mM NaPi, pH 7.3, bound material is eluted with 50 mM citrate, 140 mM NaCl, pH 2.7, neutralized and sterile filtered. The eluted fraction is further concentrated and gel filtered on Superdex 75 in PBS yielding 8.2 mg product at a concentration of 1.2 mg/ml.

b) Igleader-hsLINGO-1-ΔLRR-Fc

1 L concentrate (from 8 L culture supernatant) is chromatographed on 20 ml Protein A Sepharose. After base-line washing with 100 mM NaPi, pH 7.3, bound material is eluted with 50 mM citrate, 140 mM NaCl, pH 2.7, neutralized and sterile filtered yielding 52.5 mg product at a concentration of 1.5 mg/ml.

The purified proteins are extensively characterized by N-terminal sequencing and by MALDI peptide mass analysis after reduction/alkylation and trypsin digestion.

Example 3: AP-LINGO-1 binding assay

Blocking the binding of LINGO-1 to NgR is expected to prevent the signaling of three myelin-associated inhibitors of neurite outgrowth, namely Nogo-66, MAG and OMgp, and hence attenuate the neurite outgrowth inhibitory activity of CNS myelin thus leading to increased axonal regeneration/plasticity and improved functional recovery following acute CNS injury.

To demonstrate that an anti-LINGO-1 antibody blocks the binding of LINGO-1 to NgR, an assay can be used which measures the binding of human placental alkaline phosphatase (AP)-tagged rat LINGO-1 ectodomain (AP-LINGO-1) to SH-SY5Y cells stably expressing NgR (NgR-SH-SY5Y, Walmsley et. al. (2004) J Cell Sci 117, 4591-4602).
cDNA encoding the majority of the rat LINGO-1 ectodomain (residues 34-532) flanked by 5′-Xho I and 3′-Xba I sites is PCR amplified from rLINGO-1-pSecTag2-V5 using the forward primer DM22, 5′-GGTTATCTCGAGACCGGCTGCCCGCCCC-3′ (SEQ ID NO: 24), and reverse primer DM23, 5′-GGCCCTTCTAGATCACTCGCCTGGCTGGTTGGAGATG-3′ (SEQ ID NO: 25). The PCR product is cleaved with XhoI and XbaI and inserted into the respective sites of the vector APtag-5-NHIS (SEQ ID NO: 26) to generate APtag-5-NHIS-solrLINGO-1. The predicted protein product is the majority of the rat LINGO-1 ectodomain fused at the N-terminus to residues 23-511 of human placental alkaline phosphatase via a 3 amino acid residue linker. HEK293T cells are transfected with APtag-5-NHIS-solrLINGO-1 using lipofectamine^{2000} according to the manufacturer's instructions. The transfection medium is removed 4 hrs after transfection and replaced with OptiMEM I without phenol red (Invitrogen). Medium is harvested after 24 hrs; replaced and harvested again after another 24 hrs. The medium is clarified by centrifugation at 13000xg for 5 min and the supernatant concentrated around 15-fold using a Centriprep filter device (Millipore) according to the manufacturer's instructions. AP activity of the concentrated supernatant is measured using 1-Step™ PNPP (Pierce) as change in absorbance at 405 nm over time and transformed to a concentration using the following equation (applies for a 96 well plate format with 200 µl PNPP/well):

$$\text{Concentration of AP-fusion (nM)} = \frac{\text{Change in absorbance (mAU/min)}}{7.945 \times \text{volume of sample added to PNPP(µl)}}$$

Concentrated supernatant is subjected to SDS-PAGE gel electrophoresis and Western blotted as described (Walmsley et. al. (2004) J Cell Sci 117, 4591-4602). AP-LINGO-1 is detected with 0.1% (v/v) anti-penta-histidine antibody (Qiagen) followed by 0.02% (v/v) peroxidase-conjugated anti-mouse IgG antibody (Sigma) using the ECL™ system (GE Healthcare). AP-LINGO-1 is visualised as a band of approximately 110 kDa, similar to its predicted molecular weight of 112kDa. No N-terminal degradation products are observed.

NgR:SH-SY5Y cells at 50% confluency are harvested with enzyme-free dissociation buffer (Invitrogen) to preserve cell surface proteins such as NgR. 1 nM AP, 1 nM AP-LINGO-1 or 1 nM AP-LINGO-1 in the presence of 2 µM anti-LINGO-1 Fab or a control Fab 3207 against lysozyme from hen egg white is pre-incubated for 30 min in OptiMEM (Invitrogen) and subsequently incubated with constant agitation for 1.5 hr with NgR:SH-SY5Y cells in suspension. Cells are washed 6 times in HBH (20 mM HEPES pH 7.4/1% bovine serum albumin in Hanks balanced saline) and fixed in 4% paraformaldehyde (PFA)/5% sucrose in PBS for 15 min. Following inactivation of endogenous AP activity by incubation at 65°C for 1 hr in 20 mM HEPES pH 7.4 in Hanks balanced saline, cell-bound AP activity is quantified as absorbance at 405 nm after a 30 min incubation with 1-Step™ PNPP (Pierce) according to the manufacturer's instructions.

The Fabs are used at a concentration of 2 µM in order to saturate AP-LINGO-1 with bound Fab and thus minimise the influence of their affinities on their ability to inhibit binding. The reason for this is to exclude the possibility of prematurely discarding Fabs from further studies which fail to inhibit binding due to their low affinity rather than the position of their binding site as the affinity of such Fabs could be increased at later stages by affinity maturation and IgG4 conversion. 1 nM AP-LINGO-1 is pre-incubated with either the control Fab 3207 or anti-LINGO-1 Fabs 4784 and 4785 and then allowed to bind in the presence of the Fab to NgR:SH-SY5Y cells in suspension (Fig. 1). The percentage inhibition in specific AP-LINGO-1 binding in the presence of the anti-LINGO-1 Fabs is normalized to that for Fab 3207. 4784 and 4785 give a significant inhibition ($p<0.01$, one way ANOVA, Holm-Sidak comparison to specific binding of AP-LINGO-1 in presence of control Fab 3207) of AP-LINGO-1 binding to the cells.

Blocking the binding of LINGO-1 to NgR is predicted to prevent the signaling of the myelin-associated inhibitors Nogo-66, MAG and OMgp leading to a reduction in the neurite outgrowth inhibitory activity of CNS myelin. In that regard, 4784 and 4785 Fabs are converted to the final IgG4 format (see Example 8) and assessed for their ability to attenuate the inhibition of neurite outgrowth from postnatal day 7 rat cerebellar granule neurons grown on adult rat spinal cord myelin.

Example 4: Neurite outgrowth inhibition assay

The most relevant in vitro assay to predict the effect of anti-LINGO-1 antibodies on axonal regeneration/plasticity in vivo is their ability to attenuate the neurite outgrowth inhibitory activity of CNS myelin. In this assay, postnatal day 7 rat cerebellar granule neurons (CGN) are grown in wells coated with whole spinal cord myelin extracted from adult rats and neurite outgrowth quantified by an automated ArrayScan® HCS Reader (Cellomics).

The disinhibitory activity of anti-LINGO-1 IgG4 antibodies 4784 and 4785 is assessed in the said neurite outgrowth assay (Fig 2).

Fresh rat spinal cord tissue from adult rats is homogenized in 3 volumes (w/v) extraction buffer (60 mM Chaps, 20 mM Tris pH 8.0, 1 mM EDTA, protease inhibitor cocktail), incubated for 30 min at 4°C and clarified by centrifugation at 170000xg for 30 min at 4°C. Each well in a 96 well plate is coated with 5 µl nitrocellulose in MeOH (5 cm^2 nitrocellulose in 12 ml MeOH), air dried and coated with 100 µl 5 µg/ml poly-D-lysine by incubation for 4 hr at 37°C. Following three washes in water, the plates are air dried for 1 hr and then coated with 60 µg/cm^2 spinal cord extract by incubation overnight at 37°C. CGN cells are freshly purified from trypsin dissociates of postnatal day 7 rat cerebellar tissue as described previously (Schweigreiter et al., 2004). Western blot analysis to detect LINGO-1 is performed on lysates from CHO-K1 cells expressing V5-tagged rat LINGO-1 or P7 CGN cells using 2µg/ml (or 13.3 nM) anti-LINGO-1 polyclonal antibody (Upstate) followed by 0.02 % (v/v) peroxidase-conjugated anti-rabbit IgG antibody (Sigma). CGN cells (35000 cells /well) are incubated for 30 min at 37°C on wells coated without or with spinal cord myelin prior to the addition of either 0-100 nM anti-LINGO-1 IgG4 antibody or the control 3207 IgG4 antibody. Following an 8-16 hr incubation at 37°C, cells are fixed with 4% PFA and stained with Hoechst 3342 (Invitrogen) for visualisation of the nucleus and anti-β-tubulin III antibody (R&D Systems) followed by an Alexa Fluor 546-conjugated anti-mouse IgG antibody (Invitrogen) to specifically visualize neurons. Parameters of neurite outgrowth are determined using an ArrayScan® HCS Reader (Cellomics). ArrayScan® II automatically locates, focuses and exposes fields of cells within a 96-well microtiter plate. ArrayScan® consists of a high-resolution optical system, a multiple bandpass emission filter with matched single band excitation filter (XF100), a CCD camera with frame grabber, and proprietary applications software. In this assay, the Extended Neurite Outgrowth Bioapplication is used.

An excitation filter wheel and multiple bandpass emission filters are used to enable multichannel imaging of fluorescence from two fluorophores in the same cells. Bandpass images of Hoechst 33342-labelled nuclei are acquired to identify discrete cells, and bandpass images of Alexa Fluor 488 are then acquired to indentify the extent of cells labeled with anti-tubulin antibody (using a secondary conjugated to Alexa Fluor 488). Inappropriate bodies within cells are automatically excluded from the analysis, so that only overlapping Hoechst and beta-tubulin cell bodies are analyzed. Dual emission images are acquired for 5 discrete 350 μm^2 fields in each well of the plate. Using a 10-x objective, this results in 400-500 cells per well analyzed. The Extended Neurite Outgrowth Bioapplication then reports several quantitative measures of neuronal morphology for single cells, including neurite length number of neurites per cell, cell body area, and branch and cross points. The mean neurite length per neuron (μm) is calculated for 500 neurons per well in replicates of 10.
In the above neurite outgrowth assay, the anti-LINGO-1 IgG4 antibodies 4784 and 4785 are disinhibitory at 1 and 10 nM, whereas the control IgG4 against lysozyme gives no disinhibition at both concentrations (Fig. 2). The mean length of neurites per neuron on spinal cord myelin in the presence of 4784 and 4785 at both concentrations is statistically higher than that in the absence of antibody. The greater level of disinhibition achieved with the ROCK inhibitor Y27632 compared to the anti-LINGO-1 antibodies 4784 and 4785 is expected as this compound inhibits the signaling pathways of additional myelin-associated neurite outgrowth inhibitors other than those that signal through the NgR receptor complex.

To confirm the above results, the neurite outgrowth assay is repeated (Fig. 3). Again, the anti-LINGO-1 antibodies 4784 and 4785 are disinhibitory at 1 nM and 10 nM, whereas the control IgG4 against lysozyme gives no disinhibition at both concentrations. The mean length of neurites per neuron on spinal cord myelin in the presence of 4784 and 4785 at both concentrations is statistically higher than that in the absence of antibody.

To further establish the potency of the anti-LINGO-1 antibodies 4784 and 4785, the effect on neurite outgrowth inhibition of sub-nM concentrations of the antibody is assessed (Fig. 4). 4784 and 4785 give a significant disinhibition (38-51% and 51-57%, respectively) of spinal cord myelin at concentrations as low as 0.1 nM, whereas the control anti-lysozyme antibody

has no effect. Again, the ROCK inhibitor Y27632 gives a higher degree of disinhibition (65-74%) than the anti-LINGO-1 IgG4 antibodies as expected.

Example 5: Primary oligodendrocyte differentiation assay

Blockade of LINGO-1 function by genetic means or by treatment with a receptor-body antagonist has been reported to increase the proportion of mature oligodendrocytes arising from purified OPC cultures (Mi et al. (2005) Nat Neurosci 8, 745-751). To assess the ability of anti-LINGO-1 antibodies to block LINGO-1 function in OPC cultures and promote oligodendrocyte maturation, freshly isolated rat OPCs are incubated with 4784, 4785 or control IgG4 3207 for 3 days in DMEM/CNTF/T3 medium followed by staining with the anti-O4 antibody to label both immature and mature oligodendrocytes (Fig 5). The degree of oligodendrocyte maturation is measured as the proportion of O4-positive cells exhibiting a mature morphology.

Enriched populations of OPCs are isolated from OFA P3 rats. Briefly, the brain is dissected and the telencephalons are placed in ice-cold Hank's buffered saline solution (HBSS, Invitrogen) containing 0.15% $MgSO_4$. The tissue is incubated with 1:1 HBBS/trypsin-EDTA (Invitrogen) and 100 μg/ml DNAse I (Roche) for 10 min at 37°C and the trypsin inactivated by addition of FCS (Invitrogen) to a final concentration of 10%. The tissue suspension is centrifuged at 890 rpm for 10 min and the pellet resuspended in Basal Medium Eagle (BME, Invitrogen) with 10% horse serum (Invitrogen). The suspension is filtered through a 40 μm cell strainer (BD Falcon) and the cells plated on poly-D-lysine pre-coated 80 cm^2 tissue culture flasks (BD Falcon) at 1 brain per flask. Cells are cultivated at 37°C for 11 days in BME/10% horse serum. Microglial cells are killed by adding 5 mM L-leucine-methyl esther and the flasks are agitated by shaking at 140 rpm for 2 hrs. OPCs are harvested by shaking the flasks overnight at 200 rpm at 37°C and any astrocytes remaining in the supernatant are further separated from the OPCs by pre-attachment for 2 hrs at 37°C on 10 cm bacterial culture dishes. Non-adherent cells are collected, centrifuged for 10 minutes at 890 rpm and plated at approximately 3 x 10^4 cells/well in poly-D-lysine-coated 8-well chamber slides (BD Falcon). Cultures are maintained for 3 days in either in DMEM/T3/CNTF medium consisting of DMEM (Invitrogen) containing 10 ng/ml Ciliary Neurotrophic Factor (R&D Systems) and 15 nM Triiodothyronine (Sigma) or in SATO medium consisting of DMEM (Invitrogen)

containing 10 μg/ml transferrin (Sigma), 10 μg/ml insulin (Sigma), 100 μM putrescine (Sigma), 200 nM progesterone (Sigma), 520 nM thyroxine (Sigma), 500 pM Triiodothyronine (Sigma), 220 nM sodium selenite (Sigma), 25 μg/ml gentamycin (Sigma) and 1% HS (Invitrogen). To assess the purity of the cultures with respect to the oligodendrocyte lineage, the percentage of cells that are stained with the anti-O4 antibody is quantified after 7 days of culture in SATO medium. Typically, 80-95% of the cells are stained with the anti-O4 antibody demonstrating that the majority of the cells in the culture are of the oligodendrocyte lineage.

To assess oligodendrocyte maturation based on oligodendrocyte morphology, freshly isolated OPC cultures are incubated in DMEM/T3/CNTF medium for 3 days in the absence or presence of 100 nM 4784, 4785 or control IgG4 3207 followed by staining with the anti-O4 antibody to label both immature and mature oligodendrocytes and DAPI to label cell nuclei. O4-positive cells with clearly defined short processes are considered to represent immature oligodendrocytes whereas O4-positive cells bearing extended and highly arborised processes with myelin sheet-like structures are considered to represent mature oligodendrocytes. The proportion of O4-positive cells with a mature morphology is quantified for around 300-1300 cells in triplicate per treatment and significance determined using one-way ANOVA with a Holm-Sidak comparison to the proportion of mature oligodendrocytes in the presence of the control IgG4 3207. To assess the effect of the antibody treatment on the proportion of total (immature and mature) oligodendrocytes in the culture, the proportion of DAPI nuclei associated with O4-staining is quantified.

In three independent experiments, treatment with the anti-LINGO-1 antibodies 4784 and 4785 significantly increases the proportion of oligodendrocytes with a mature morphology as represented by cells bearing highly arborised processes that extend over a wide area and myelin sheet-like structures (Fig 5). Treatment with the control IgG4 antibody 3207 has no effect on the proportion of mature oligodendrocytes in the culture. The proportion of DAPI-stained nuclei associated with O4-staining is similar for all treatments, demonstrating that anti-LINGO-1 antibodies have no effect on the proportion of cells corresponding to both immature and mature oligodendrocytes.

As anti-LINGO-1 antibody treatment has no effect on the proportion of total oligodendrocytes, the increase in the proportion of mature oligodendrocytes most likely arises due to an increase in the rate of differentiation of immature oligodendrocytes to

mature oligodendrocytes rather than an increase in the rate of differentiation of OPCs to immature oligodendrocytes.

Example 6: Anti-LINGO-1 antibody-mediated downregulation of cell surface LINGO-1

The binding of multi-valent antibodies to cell surface targets can lead to the internalisation of the antibody:target complex and subsequent degradation of the target within the endocytic pathway (Weinmann et al. (2006) Mol Cell Neurosci 32, 161-173).

To determine the effect of anti-LINGO-1 antibodies on the amount of cell surface LINGO-1, untransfected CHO-K1 or CHO-K1-hLINGO-1 cells (see Example 1) are incubated at 37°C for 24 hrs with 100 nM 4784, 4785 or 3207 and cell surface LINGO-1 is subsequently detected with an anti-V5 antibody followed by an anti-mouse IgG (Fc specific)-POD conjugate developed with a 1-Step™ Turbo TMB-ELISA kit (Pierce) (Fig 6A).

The amount of cell surface LINGO-1 in CHO-K1-hLINGO-1 cells is significantly reduced following a 24 hr incubation with anti-LINGO-1 antibodies 4784 and 4785, whereas incubation with the control IgG4 3207 ha s no effect. In addition, incubation with 4785 reduces cell surface LINGO-1 to a greater extent than 4784.

To assess the effect of anti-LINGO-1 antibodies on the degradation of cell surface LINGO-1, cell surface proteins on untransfected CHO-K1 or CHO-K1-hLINGO-1 cells are biotinylated at 4°C as described (Walmsley et al. (2004) J Cell Sci 117, 4591-4602) and the cells incubated at 37°C for various times over a 180 min period with or without 100 nM 4784, 4785 or 3207 (Fig 6B). At the end of the incubation period, LINGO-1 is immunoprecipitated from the cell lysate using anti-V5 antibody coupled to agarose beads and biotinylated LINGO-1 detected in the precipitate by Western blot analysis using an anti-biotin antibody (Sigma).

The intensity of the band corresponding to biotinylated (and hence cell surface) LINGO-1 diminishes more rapidly in CHO-K1-hLINGO-1 cells incubated with the anti-LINGO-1 antibodies 4784 and 4785 than in cells incubated without antibody or with the control IgG4 3207. In addition, incubation with 4785 increases the rate of degradation of cell surface LINGO-1 to a greater extent than 4784.

These results cumulatively show that anti-LINGO-1 antibodies 4784 and 4785 significantly downregulate LINGO-1 at the cell surface most likely by augmenting the internalisation and

degradation of the protein. This property is expected to contribute to the efficacy of these antibodies in blocking LINGO-1 function.

Example 7: Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) and FACS Techniques

Human recombinant LINGO-1-Fc fusion protein is immobilized onto Maxisorp plates 96 or 384 well for 1h at RT indirectly by capturing of the Fc part via a directly immobilized goat anti-human IgG Fc antibody (100µl or 20µl coated at 10 µg/ml in PBS).
After coating of 20µl of the antigen at 5µg/ml in PBS, the wells are blocked with PBS / 0.05% Tween (PBS-T) / 5% milk powder for 1 h at RT. After washing the wells with PBS-T BEL-extracts, purified Fabs or control IgGs are diluted in PBS, added to the wells and incubated for 1 h at RT. To detect the primary antibodies, the following secondary antibodies are applied: alkaline phospatase (AP)-conjugated AffiniPure goat $F(ab')_2$ fragment anti-human IgG or anti-mouse IgG (Jackson ImmunoResearch). For the detection of AP-conjugates fluorogenic substrates like AttoPhos (Roche) are used according to the manufacturers' instructions. Between all incubation steps, the wells of the microtiter plate are washed with PBS-T five times and five times after the final incubation with secondary antibody. Fluorescence is measured in a TECAN Spectrafluor plate reader.

FACS analysis of antibody binding to LINGO-1 expressed on the cell surface of transfected CHO-K1 cells

All stainings are performed in round bottom 96-well microtiter plates (NUNC™, Wiesbaden, Germany) with $2x10^5$ cells per well. Cells of the respective cell line are resuspended in PBS / 3% FCS / 0.02% NaN_3 (FACS buffer) and mixed with a) antibody from periplasmic extracts or BEL lysates or b) purified Fab fragments or c) purified IgG diluted in FACS buffer and incubated at 4°C for 30-60 min. Cells are then washed once with 150µl FACS buffer / well and taken up in 100 µl phycoerythrin-labeled secondary antibody (R-PE conjugated goat anti-human IgG (H+L) (Jackson ImmunoResearch) which has been diluted 1:200 in FACS buffer. After incubation for 30-60 min at 4°C cells are washed once with FACS buffer, resuspended in 100µl FACS buffer and binding of LINGO-1 specific antibodies is measured via FL2 fluorescence intensity of cells in FACSCalibur™ or FACSArray™ (Becton Dickinson).

For identification of LINGO-1 specific antibodies, stainings are done in parallel using CHO-K1-cmLINGO-1 or CHO-K1-rLINGO-1. Untransfected CHO-K1 cells serve as an additional control. Cynomolgus monkey and rat LINGO-1 expressing cells are chosen for screening as these species orthologues differ only in a few amino acids from the human LINGO-1 protein. Only those clones are judged as being LINGO-1 specific which are negative on untransfected CHO-K1 cells and ≥5x above background on LINGO-1 expressing cell lines. Cross-reactivity to human LINGO-1 and other orthologues (cynomolgus LINGO-1, rat LINGO-1) and to the human LINGO-2 paralogue is tested sequentially.

After sequence analysis thirty one (31) unique clones are identified that show strong binding to cell surface expressed human LINGO-1 in FACS analysis. Twelve (12) binders show strong binding to captured human LINGO-1-Fc in ELISA (signal:noise ratio greater than 10:1) and seven (7) show intermediate binding in ELISA (signal:noise ratio greater than 5:1). Four (4) of the binders showed strong binding to captured human NgR-Fc fusion protein (R&D Systems) in ELISA and are discontinued. Another three (3) of the binders do not cross-react to all of the three species of LINGO-1 and are discontinued. The remaining 24 clones that are cross-reactive to human/cynomolgus monkey/rat LINGO-1 but not to human NgR-Fc are expressed, purified and tested for their ability to significantly inhibit the binding of LINGO-1 to NgR (see Fig 1) and disinhibit the neurite outgrowth inhibitory activity of spinal cord myelin in vitro (see Figs 2-4) leading to the selection of Fabs 4784 and 4785 for further analysis. In an ELISA, 4784 and 4785 bind to captured human LINGO-1-Fc but no binding is observed to human LINGO-1-ΔLRR-Fc or human NgR-Fc compared to an unrelated Fc control (see Table 1 and Fig. 7). This indicates that 4784 and 4785 have epitopes that are within the LRR region (residues 66-353) of LINGO-1.

Table 1: Characterization of anti-LINGO-1 Fabs by ELISA

Human LINGO-1	Human LINGO-1 Fc	Human LINGO-1ΔLRR-Fc	Human NgR-Fc	Unrelated Fc
4784	98	49	68	52
4785	113	8	7	6

Values for ELISA analyses are given as mean values of relative fluorescence units.

Affinity Determination of selected anti-LINGO-1 Fabs using FACS saturation analysis

Cell based affinity of anti-LINGO-1 specific antibodies is determined by FACS saturation binding experiments. As the concentration of the antigen present in the sample to stain influences the apparent K_D values, only $1.25x10^4$ cells / well in contrast to $2x10^5$ cells / well are used in order to reduce the antigen concentration in FACS saturation experiments. Otherwise the staining procedure is done identical to the FACS staining procedure described above.

In detail, CHO-K1-hLINGO-1, CHO-K1-cmLINGO-1 or CHO-K1-rLINGO-1 are detached from culture flasks by versene, washed with FACS buffer and resuspended in FACS buffer. Purified anti-LINGO-1 Fabs are serially diluted in FACS buffer and spread into round bottom 96-well microtiter plates (NUNC™, Wiesbaden, Germany). For each concentration, duplicate wells are incubated with $1.25x10^4$ cells for 30-60 min on ice in a total volume of 100µl. After a washing step by applying 150µl FACS buffer and centrifugation for 5 min at 400xg, the cell pellets are resuspended in 100µl phycoerythrin-labeled secondary antibody (R-PE conjugated goat anti-human IgG (H+L) (Jackson ImmunoResearch) which has been diluted 1:200 in FACS buffer. After incubation for 30-60 min at 4°C cells are washed once with FACS buffer, resuspended in 100µl FACS buffer and binding of LINGO-1 specific antibodies is measured via FL2 fluorescence intensity of cells in FACSArray™ (Becton Dickinson). Apparent K_D values / EC50 values are determined from the saturation binding curves using GraphPad Prism v3.03 software or GraphPad Prism v4.03 applying a non-linear regression curve fit.

Using this assay the following apparent K_D values can be determined (Table 2). In Fab format the clone 4784 has rather weak affinities to human LINGO-1, cynomolgus monkey LINGO-1 and rat LINGO-1 (14.07nM, 27.11, and 24.03nM respectively). However, clone 4784 does not bind to human LINGO-2 in the Fab format. In Fab format the clone 4785 shows subnanomolar binding affinities (i.e. apparent K_D values being less than $1x10^{-9}$ M) to human LINGO-1, cynomolgus monkey LINGO-1 and rat LINGO-1. Clone 4785 shows cross-reactivity to human LINGO-2 in Fab format with low nanomolar to subnanomolar affinity. The consequence of cross-reactivity to LINGO-2 cannot be assessed at the time of writing as LINGO-2 function and distribution are as yet unknown. However, beneficial effects cannot be excluded.

Table 2: Apparent K_D values of anti-LINGO-1 Fabs to LINGO-1 or LINGO-2 expressed by CHO-K1 cells

	Human LINGO-1	Human LINGO-2	Cynomolgus LINGO-1	Rat LINGO-1
4784	14.07	nb	27.11	24.03
4785	0.35	1.21	0.26	0.260

Values given are mean values of apparent K_Ds in nM. nb, not binding.

Example 8: Cloning, expression and purification of HuCAL® IgG4

Conversion into the IgG Format

In order to express full length immunoglobulin (Ig), variable domain fragments of heavy (VH) and light chains (VL) are subcloned from the pMORPH®X9_MH (SEQ ID NO: 39) Fab expression vectors either into the pMORPH®_h_Ig (SEQ ID NOS: 40-42) or the pMORPH®2_h_Ig (SEQ ID NOS: 43-45) vector series for human IgG4.

Restriction enzymes EcoRI, MfeI, and BlpI a re used for subcloning of the VH domain fragment into pMORPH®_h_IgG4 (SEQ ID NO: 40): the vector backbone is generated by EcoRI / BlpI digestion and extraction of the 6400 bp fragment whereas the VH fragment (350 bp) is produced by digestion with MfeI and BlpI and subsequent purification. Vector and insert are ligated via compatible overhangs generated by the EcoRI and MfeI digests, respectively, and via the BlpI site. Thereby, both the EcoRI and the MfeI restriction site are destroyed.

Restriction enzymes MfeI and BlpI are used for subcloning of the VH domain fragment into pMORPH®2_h_IgG4 (SEQ ID NO: 43). In this new generation of IgG vectors, upon other modifications, the EcoRI site (which allowed only sub-cloning via compatible overhangs) is replaced by the MfeI site thus allowing MfeI / BlpI digestion of both, vector and insert.

Subcloning of the VL domain fragment into pMORPH®_h_Igκ (SEQ ID NO: 42) and pMORPH®2_h_Igκ (SEQ ID NO: 45) is performed via the EcoRV and BsiWI sites, whereas subcloning into pMORPH®_h_Igλ (SEQ ID NO: 41) and pMORPH®2_h_Igλ2 (SEQ ID NO: 43) is done using EcoRV and HpaI.

Transient Expression and Purification of Human IgG

HEK293 cells are transfected with an equimolar amount of IgG heavy and light chain expression vectors. On days 4 or 5 post-transfection the cell culture supernatant is harvested. After adjusting the pH of the supernatant to 8.0 and sterile filtration, the solution is subjected to standard protein A column chromatography (Poros 20A, PE Biosystems).

Example 9: Affinity Determination of selected anti-LINGO-1 IgG4s using FACS saturation analysis

Cell based affinity of anti-LINGO-1 specific antibodies is determined by FACS saturation binding experiments. The determination of the apparent K_D values is carried out identical to the procedure described above using anti-LINGO-1 Fab antibodies.

In detail, CHO-K1-hLINGO-1, CHO-K1-cmLINGO-1 or CHO-K1-rLINGO-1 are detached from culture flasks by versene, washed with FACS buffer and resuspended in FACS buffer. Purified anti-LINGO-1 IgG4s are serially diluted in FACS buffer and spread into round bottom 96-well microtiter plates (NUNC™, Wiesbaden, Germany). For each concentration, duplicate wells are incubated with $1.25x10^4$ cells for 30-60 min on ice in a total volume of 100µl. After a washing step by applying 150µl FACS buffer and centrifugation for 5 min at 400xg, the cell pellets are resuspended in 100µl phycoerythrin-labeled secondary antibody (R-PE conjugated goat anti-human IgG (H+L) (Jackson ImmunoResearch) which has been diluted 1:200 in FACS buffer. After incubation for 30-60 min at 4°C cells are washed once with FACS buffer, resuspended in 100µl FACS buffer and binding of LINGO-1 specific antibodies is measured via FL2 fluorescence intensity of cells in FACSArray™ (Becton Dickinson). Apparent K_D values / EC50 values are determined from the saturation binding curves using GraphPad Prism v3.03 software or GraphPad Prism v4.03 applying a non-linear regression curve fit. Using this assay the following apparent K_D values can be determined (Table 3).

The affinity of 4784 and 4785 IgG4 antibodies produced by using the pMORPH®2_h_Ig vector series are shown in Table 3. 4784 and 4785 in the IgG4 format have apparent K_D values clearly below 1 nM to human, cynomolgus and rat LINGO-1. 4784 has a far lower cross-reactivity to human LINGO-2 than 4785.

Table 3: Apparent K_D values of anti-LINGO-1 IgG4s to LINGO-1 or LINGO-2 expressed by CHO-K1 cells

	Human LINGO-1	Human LINGO-2	Cynomolgus LINGO-1	Rat LINGO-1
4784	0.29	25.94	0.62	0.98
4785	0.07	0.95	0.18	0.07

Values given are mean values of apparent K_Ds in nM.

Example 10: Influence of human Cerebro-spinal Fluid on Binding of selected anti-LINGO-1 IgG4s to human LINGO-1 using FACS analysis

Influence of human cerebro-spinal fluid on binding of anti-LINGO-1 IgG4s to human LINGO-1 is tested by FACS saturation binding experiments. Serial dilutions of the 4784 and 4785 are prepared. Binding to CHO-K1-hLINGO-1 is tested in the presence of 50% human cerebro-spinal fluid. The cells are stained in the presence of human CSF with these IgG4 antibodies according to the FACS stainings described above.

In detail, CHO-K1-hLINGO-1 are detached from culture flasks by versene, washed with FACS buffer and resuspended in FACS buffer. Purified anti-LINGO-1 IgG4s are serially diluted in FACS buffer plus 50% human serum and incubated for 60 min at 4°C. As controls, serial dilutions of the candidate binders in IgG4 format are incubated in FACS buffer with 2.6% BSA resembling protein content of human cerebro-spinal fluid for 60min at 4°C. After incubation the serial dilutions are spread into round bottom 96-well microtiter plates (NUNC™, Wiesbaden, Germany). For each concentration, duplicate wells are incubated with $1.25x10^4$ cells for 30-60 min on ice in a total volume of 100µl. After three washing steps by applying 150µl FACS buffer and centrifugation for 5 min at 400xg, the cell pellets are resuspended in 100µl phycoerythrin-labeled secondary antibody (R-PE conjugated goat anti-human IgG (H+L) (Jackson ImmunoResearch) which has been diluted 1:200 in FACS buffer. After incubation for 30-60 min at 4°C cells are washed once with FACS buffer, resuspended in 100µl FACS buffer and binding of LINGO-1 specific antibodies is measured via FL2 fluorescence intensity of cells in FACSArray™ (Becton Dickinson). Apparent K_D values / EC50 values are determined from the saturation binding curves using GraphPad Prism v3.03 software or GraphPad Prism v4.03 applying a non-linear regression curve fit.

Using this assay the influence of 50% human cerebrospinal fluid could be compared to the controls (Table 4). Incubation in 50% human cerebro-spinal fluid leads to a decrease in binding affinity with all binders being affected differently. The strongest impact on binding affinity by the presence of human cerebro-spinal fluid is seen for 4784 which shows a reduction in affinity by 73% from 0.43nM to 1.57nM.

Table 4: Influence of Human Cerebro-spinal Fluid on Apparent K_D values of anti-LINGO-1 IgG4s to LINGO-1 expressed by CHO-K1 cells

	App. K_D w/o 50% CSF	App. K_D w/ CSF	App. K_D ratio w/o CSF : w/ CSF
4784	0.43	1.57	0.27
4785	0.19	0.25	0.76

Values given are mean values of apparent K_Ds in nM.

Example 11: Influence of human Serum on Binding of selected anti-LINGO-1 IgG4s to human LINGO-1 using FACS analysis

Influence of human serum on binding of anti-LINGO-1 IgG4s to human LINGO-1 is tested by FACS saturation binding experiments. Serial dilutions of 4784 and 4785 are prepared in the presence of 50% v/v human serum. After incubation for 60 min cells are stained with these preincubated IgG4 antibodies according to the FACS stainings described above.
In detail, CHO-K1-hLINGO-1 are detached from culture flasks by versene, washed with FACS buffer and resuspended in FACS buffer. Purified anti-LINGO-1 IgG4s are serially diluted in FACS buffer plus 50% human serum and incubated for 60 min at 4°C. As controls, serial dilutions of the candidate binders in IgG4 format are incubated in FACS buffer plus 2.6% BSA resembling protein content of human serum or are incubated in FACS buffer alone for 60 min at 4°C. After incubation the serial dilutions are spread into round bottom 96-well microtiter plates (NUNC™, Wiesbaden, Germany). For each concentration, duplicate wells are incubated with $1.25x10^4$ cells for 30-60min on ice in a total volume of 100µl. After three washing steps by applying 150µl FACS buffer and centrifugation for 5 min at 400xg, the cell pellets are resuspended in 100µl phycoerythrin-labeled secondary antibody (R-PE conjugated goat anti-human IgG (H+L) (Jackson ImmunoResearch) which has been diluted 1:200 in FACS buffer. After incubation for 30-60 min at 4°C cells are washed once with

FACS buffer, resuspended in 100µl FACS buffer and binding of LINGO-1 specific antibodies is measured via FL2 fluorescence intensity of cells in FACSArray™ (Becton Dickinson). Apparent K_D values / EC50 values are determined from the saturation binding curves using GraphPad Prism v3.03 software or GraphPad Prism v4.03 applying a non-linear regression curve fit.

Using this assay the influence of preincubation in 50% human serum can be compared to the controls (Table 5). Incubation for 1hr in the presence of human serum has no effect on the K_D values of 4784 and 4785. These antibodies are therefore stable in human serum over this time period and, furthermore, as their K_D s are unchanged, they do not appear to cross-react with serum components.

Table 5: Influence of Human Serum on Apparent K_D values of anti-LINGO-1 IgG4s to LINGO-1 expressed by CHO-K1 cells

	FACS Buffer (FB)	FB + 2.6 % BSA	FB + 50 % HS
4784	0.28	0.19	0.27
4785	0.08	0.05	0.06

Values given are mean values of apparent K_Ds in nM.

List of Sequences with short description

SEQ ID NO: 1

Rat mature LINGO-1 ectodomain (residues 34-550)

TGCPPRCECSAQDRAVLCHRKRFVAVPEGIPTETRLLDLGKNRIKTLNQDEFASFPHLEE
LELNENIVSAVEPGAFNNLFNLRTLGLRSNRLKLIPLGVFTGLSNLTKLDISENKIVILL
DYMFQDLYNLKSLEVGDNDLVYISHRAFSGLNSLEQLTLEKCNLTSIPTEALSHLHGLIV
LRLRHLNINAIRDYSFKRLYRLKVLEISHWPYLDTMTPNCLYGLNLTSLSITHCNLTAVP
YLAVRHLVYLRFLNLSYNPIGTIEGSMLHELLRLQEIQLVGGQLAVVEPYAFRGLNYLRV
LNVSGNQLTTLEESAFHSVGNLETLILDSNPLACDCRLLWVFRRRWRLNFNRQQPTCATP
EFVQGKEFKDFPDVLLPNYFTCRRAHIRDRKAQQVFVDEGHTVQFVCRADGDPPPAILWL
SPRKHLVSAKSNGRLTVFPDGTLEVRYAQVQDNGTYLCIAANAGGNDSMPAHLHVRSYSP
DWPHQPNKTFAFISNQPGEGEANSTRATVPFPFDIKT

SEQ ID NO: 2

Cynomologus mature LINGO-1 ectodomain (residues 34-550)

TGCPPRCECSAQDRAVLCHRKRFVAVPEGIPTETRLLDLGKNRIKTLNQDEFASFPHLEE
LELNENIVSAVEPGAFNNLFNLRTLGLRSNRLKLIPLGVFTGLSNLTKLDISENKIVILL
DYMFQDLYNLKSLEVGDNDLVYISHRAFSGLNSLEQLTLEKCNLTSIPTEALSHLHGLIV
LRLRHLNINAIRDYSFKRLYRLKVLEISHWPYLDTMTPNCLYGLNLTSLSITHCNLTAVP
YLAVRHLVYLRFLNLSYNPISTIEGSMLHELLRLQEIQLVGGQLAMVEPYAFRGLNYLRV
LNVSGNQLTTLEESVFHSVGNLETLILDSNPLACDCRLLWVFRRRWRLNFNRQQPTCATP
EFVQGKEFKDFPDVLLPNYFTCRRARIRDRKAQQVFVDEGHTVQFVCRADGDPPPAILWL
SPRKHLVSAKSNGRLTVFPDGTLEVRYAQVQDNGTYLCIAANAGGNDSMPAHLHVRSYSP
DWPHQPNKTFAFIPNQPGEGEANSTRATVPFPFDIKT

SEQ ID NO: 3

Human mature LINGO-1 ectodomain (residues 34-550)

TGCPPRCECSAQDRAVLCHRKRFVAVPEGIPTETRLLDLGKNRIKTLNQDEFASFPHLEE
LELNENIVSAVEPGAFNNLFNLRTLGLRSNRLKLIPLGVFTGLSNLTKLDISENKIVILL

DYMFQDLYNLKSLEVGDNDLVYISHRAFSGLNSLEQLTLEKCNLTSIPTEALSHLHGLIV
LRLRHLNINAIRDYSFKRLYRLKVLEISHWPYLDTMTPNCLYGLNLTSLSITHCNLTAVP
YLAVRHLVYLRFLNLSYNPISTIEGSMLHELLRLQEIQLVGGQLAVVEPYAFRGLNYLRV
LNVSGNQLTTLEESVFHSVGNLETLILDSNPLACDCRLLWVFRRRWRLNFNRQQPTCATP
EFVQGKEFKDFPDVLLPNYFTCRRARIRDRKAQQVFVDEGHTVQFVCRADGDPPPAILWL
SPRKHLVSAKSNGRLTVFPDGTLEVRYAQVQDNGTYLCIAANAGGNDSMPAHLHVRSYSP
DWPHQPNKTFAFISNQPGEGEANSTRATVPFPFDIKT

SEQ ID NO: 4

4784 V_L

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNYYVYWYQQKPGQAPVLVIYEDTNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS
GTQAEDEADYYCQSYDNLHEQVFGGGTKLTVLG

SEQ ID NO: 5

4784 V_H

QVQLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSSSGVGVGWIRQPPGKALEWLAHIGSDDDKYYSTSLKTRLTISKDT
SKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARNQQYGDGYPGYFDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 6

4785 V_L

DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLISRNSKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA
ITGLQSEDEADYYCSTYDTFSIVFGGGTKLTVLG

SEQ ID NO: 7

4785 V_H

QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSDNSAAWSWIRQSPGRGLEWLGLIYLRSKWDNDYAVSVKSRITINP
DTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARTGRADEFDVWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 8

DNA-4784 V_H

CAGGTGCAATTGAAAGAAAGCGGCCCGGCCCTGGTGAAACCGACCCAAACCCTGACCCTGACCTGTACCTTTTCC
GGATTTAGCCTGTCTTCTTCTGGTGTTGGTGTGGGTTGGATTCGCCAGCCGCCTGGGAAAGCCCTCGAGTGGCTG
GCTCATATCGGTTCTGATGATGATAAGTATTATAGCACCAGCCTGAAAACGCGTCTGACCATTAGCAAAGATACT
TCGAAAAATCAGGTGGTGCTGACTATGACCAACATGGACCCGGTGGATACGGCCACCTATTATTGCGCGCGTAAT
CAGCAGTATGGTGATGGTTATCCTGGTTATTTTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

SEQ ID NO: 9

DNA-4785 V_H

CAGGTGCAATTGCAACAGTCTGGTCCGGGCCTGGTGAAACCGAGCCAAACCCTGAGCCTGACCTGTGCGATTTCC
GGAGATAGCGTGAGCGATAATTCTGCTGCTTGGTCTTGGATTCGCCAGTCTCCTGGGCGTGGCCTCGAGTGGCTG
GGCCTTATCTATCTTCGTAGCAAGTGGGATAACGATTATGCGGTGAGCGTGAAAAGCCGGATTACCATCAACCCG
GATACTTCGAAAAACCAGTTTAGCCTGCAACTGAACAGCGTGACCCCGGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCG
CGTACTGGTCGTGCTGATGAGTTTGATGTTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

SEQ ID NO: 10

DNA-4784 V_L

GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGAT
AATATTGGTAATTATTATGTTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATGAGGAT
ACTAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACCATTAGC
GGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTATGATAATCTTCATGAGCAGGTGTTTGGCGGC
GGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAG

SEQ ID NO: 11

DNA-4785 V_L

GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTGTGACCATCTCGTGTAGCGGCAGC
AGCAGCAACATTGGTAATAATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCTGATTTCT
CGTAATTCTAAGCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCACCAGCGCGAGCCTTGCG
ATTACGGGCCTGCAAAGCGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCTCTACTTATGATACTTTTTCTATTGTGTTTGGC
GGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAG

SEQ ID NO: 12

Antibody 4784 CDR-H1
SSGVGVG

SEQ ID NO: 13
Antibody 4784 CDR-H2
HIGSDDDKYYSTSLKT

SEQ ID NO: 14
Antibody 4784 CDR-H3
NQQYGDGYPGYFDY

SEQ ID NO: 15
Antibody 4784 CDR-L1
SGDNIGNYYVY

SEQ ID NO: 16
Antibody 4784 CDR-L2
EDTNRPS

SEQ ID NO: 17
Antibody 4784 CDR-L3
QSYDNLHEQV

SEQ ID NO: 18
Antibody 4785 CDR'-H1
DNSAAWS

SEQ ID NO: 19
Antibody 4785 CDR'-H2
LIYLRSKWDNDYAVSVKS

SEQ ID NO: 20

Antibody 4785 CDR'-H3

TGRADEFDV

SEQ ID NO: 21

Antibody 4785 CDR'-L1

SGSSSNIGNNYVS

SEQ ID NO: 22

Antibody 4785 CDR'-L2

RNSKRPS

SEQ ID NO: 23

Antibody 4785 CDR'-L3

STYDTFSIV

SEQ ID NO: 24

Forward primer DM22

GGTTATCTCGAGACCGGCTGCCCGCCCC

SEQ ID NO: 25

Reverse primer DM23

GGCCCTTCTAGATCACTCGCCTGGCTGGTTGGAGATG

SEQ ID NO: 26

APtag-5-NHIS vector

gacggatcgggagatctcccgatcccctatggtcgactctcagtacaatctgctctgatgccgcatagttaagcc
agtatctgctccctgcttgtgtgttggaggtcgctgagtagtgcgcgagcaaaatttaagctacaacaaggcaag

gcttgaccgacaattgcatgaagaatctgcttagggttaggcgttttgcgctgcttcgcgatgtacgggccagat
atacgcgttgacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcatagcccatata
tggagttccgcgttacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgt
caataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtggactatttacggt
aaactgcccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgacggtaaat
ggcccgcctggcattatgcccagtacatgaccttatgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtca
tcgctattaccatggtgatgcggttttggcagtacatcaatgggcgtggatagcggtttgactcacggggatttc
caagtctccaccccattgacgtcaatgggagtttgttttggcaccaaaatcaacgggactttccaaaatgtcgta
acaactccgccccattgacgcaaatgggcggtaggcgtgtacggtgggaggtctatataagcagagctctctggc
taactagagaacccactgcttactggcttatcgaaattaatacgactcactatagggagacccaagctggctagc
caccatggagacagacacactcctgctatgggtactgctgctctgggttccaggttccactggtgacgcggccca
gccggcccatcatcatcatcatcatgaagcttacgtaagatcttccggaatcatcccagttgaggaggagaaccc
ggacttctggaaccgcgaggcagccgaggccctgggtgccgccaagaagctgcagcctgcacagacagccgccaa
gaacctcatcatcttcctgggcgatgggatgggggtgtctacggtgacagctgccaggatcctaaaagggcagaa
gaaggacaaactggggcctgagataccccctggccatggaccgcttcccatatgtggctctgtccaagacatacaa
tgtagacaaacatgtgccagacagtggagccacagccacggcctacctgtgcggggtcaagggcaacttccagac
cattggcttgagtgcagccgcccgctttaaccagtgcaacacgacacgcggcaacgaggtcatctccgtgatgaa
tcgggccaagaaagcagggaagtcagtgggagtggtaaccaccacacgagtgcagcacgcctcgccagccggcac
ctacgcccacacggtgaaccgcaactggtactcggacgccgacgtgcctgcctcggcccgccaggaggggtgcca
ggacatcgctacgcagctcatctccaacatggacattgacgtgatcctaggtggaggccgaaagtacatgtttcg
catgggaaccccagaccctgagtacccagatgactacagccaaggtgggaccaggctggacgggaagaatctggt
gcaggaatggctggcgaagcgccagggtgcccggtatgtgtggaaccgcactgagctcatgcaggcttccctgga
cccgtctgtgacccatctcatgggtctctttgagcctggagacatgaaatacgagatccaccgagactccacact
ggacccctccctgatggagatgacagaggctgccctgcgcctgctgagcaggaacccccgcggcttcttcctctt
cgtggagggtggtcgcatcgaccatggtcatcatgaaagcagggcttaccgggcactgactgagacgatcatgtt
cgacgacgccattgagagggcgggccagctcaccagcgaggaggacacgctgagcctcgtcactgccgaccactc
ccacgtcttctccttcggaggctacccccctgcgagggagctccatcttcgggctggcccctggcaaggcccggga
caggaaggcctacacggtcctcctatacggaaacggtccaggctatgtgctcaaggacggcgcccggccggatgt
taccgagagcgagagcgggagccccgagtatcggcagcagtcagcagtgcccctggacgaagagacccacgcagg
cgaggacgtggcggtgttcgcgcgcggcccgcaggcgcacctggttcacggcgtgcaggagcagaccttcatagc
gcacgtcatggccttcgccgcctgcctggagccctacaccgcctgcgacctggcgccccccgccggcaccaccga
cgccgcgcacccgggttatctcgaggaagcgctctctctagaagggcccgaacaaaaactcatctcagaagagga
tctgaatagcgccgtcgaccatcatcatcatcatcattgagtttaaacccgctgatcagcctcgactgtgccttc
tagttgccagccatctgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcct
ttcctaataaaatgaggaaattgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggca
ggacagcaagggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggcttctgaggc
ggaaagaaccagctggggctctaggggtatccccacgcgccctgtagcggcgcattaagcgcggcgggtgtggt
ggttacgcgcagcgtgaccgctacacttgccagcgccctagcgcccgctcctttcgctttcttcccttcctttct
cgccacgttcgccggctttccccgtcaagctctaaatcggggcatccctttagggttccgatttagtgctttacg

gcacctcgaccccaaaaaacttgattagggtgatggttcacgtagtgggccatcgccctgatagacggtttttcg
ccctttgacgttggagtccacgttctttaatagtggactcttgttccaaactggaacaacactcaaccctatctc
ggtctattcttttgatttataagggattttggggatttcggcctattggttaaaaaatgagctgatttaacaaaa
atttaacgcgaattaattctgtggaatgtgtgtcagttagggtgtggaaagtccccaggctccccagcaggcaga
agtatgcaaagcatgcatctcaattagtcagcaaccaggtgtggaaagtccccaggctccccagcaggcagaagt
atgcaaagcatgcatctcaattagtcagcaaccatagtcccgcccctaactccgcccatcccgcccctaactccg
cccagttccgcccattctccgccccatggctgactaatttttttttatttatgcagaggccgaggccgcctctgcc
tctgagctattccagaagtagtgaggaggctttttggaggcctaggcttttgcaaaaagctcccgggagcttgt
atatccattttcggatctgatcagcacgtgttgacaattaatcatcggcatagtatatcggcatagtataatacg
acaaggtgaggaactaaaccatggccaagttgaccagtgccgttccggtgctcaccgcgcgcgacgtcgccggag
cggtcgagttctggaccgaccggctcgggttctcccgggacttcgtggaggacgacttcgccggtgtggtccggg
acgacgtgaccctgttcatcagcgcggtccaggaccaggtggtgccggacaacaccctggcctgggtgtgggtgc
gcggcctggacgagctgtacgccgagtggtcggaggtcgtgtccacgaacttccgggacgcctccgggccggcca
tgaccgagatcggcgagcagccgtgggggcgggagttcgccctgcgcgacccggccggcaactgcgtgcacttcg
tggccgaggagcaggactgacacgtgctacgagatttcgattccaccgccgccttctatgaaaggttgggcttcg
gaatcgttttccgggacgccggctggatgatcctccagcgcggggatctcatgctggagttcttcgcccacccca
acttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttt
cactgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtataccgtcgacctctagct
agagcttggcgtaatcatggtcatagctgtttcctgtgtgaaattgttatccgctcacaattccacacaacatac
gagccggaagcataaagtgtaaagcctggggtgcctaatgagtgagctaactcacattaattgcgttgcgctcac
tgcccgctttccagtcgggaaacctgtcgtgccagctgcattaatgaatcggccaacgcgcggggagaggcggtt
tgcgtattgggcgctcttccgcttcctcgctcactgactcgctgcgctcggtcgttcggctgcggcgagcggtat
cagctcactcaaaggcggtaatacggttatccacagaatcaggggataacgcaggaaagaacatgtgagcaaaag
gccagcaaaaggccaggaaccgtaaaaaggccgcgttgctggcgtttttccataggctccgcccccctgacgagc
atcacaaaaatcgacgctcaagtcagaggtggcgaaacccgacaggactataaagataccaggcgtttcccccctg
gaagctccctcgtgcgctctcctgttccgaccctgccgcttaccggatacctgtccgcctttctcccttcgggaa
gcgtggcgctttctcaatgctcacgctgtaggtatctcagttcggtgtaggtcgttcgctccaagctgggctgtg
tgcacgaaccccccgttcagcccgaccgctgcgccttatccggtaactatcgtcttgagtccaacccggtaagac
acgacttatcgccactggcagcagccactggtaacaggattagcagagcgaggtatgtaggcggtgctacagagt
tcttgaagtggtggcctaactacggctacactagaaggacagtatttggtatctgcgctctgctgaagccagtta
ccttcggaaaaagagttggtagctcttgatccggcaaacaaaccaccgctggtagcggtggtttttttgtttgca
agcagcagattacgcgcagaaaaaaaggatctcaagaagatcctttgatcttttctacggggtctgacgctcagt
ggaacgaaaactcacgttaagggattttggtcatgagattatcaaaaaggatcttcacctagatccttttaaatt
aaaaatgaagttttaaatcaatctaaagtatatatgagtaaacttggtctgacagttaccaatgcttaatcagtg
aggcacctatctcagcgatctgtctatttcgttcatccatagttgcctgactccccgtcgtgtagataactacga
tacgggagggcttaccatctggccccagtgctgcaatgataccgcgagacccacgctcaccggctccagatttat
cagcaataaaccagccagccggaagggccgagcgcagaagtggtcctgcaactttatccgcctccatccagtcta
ttaattgttgccgggaagctagagtaagtagttcgccagttaatagtttgcgcaacgttgttgccattgctacag
gcatcgtggtgtcacgctcgtcgtttggtatggcttcattcagctccggttcccaacgatcaaggcgagttacat

gatcccccatgttgtgcaaaaaagcggttagctccttcggtcctccgatcgttgtcagaagtaagttggccgcag
tgttatcactcatggttatggcagcactgcataattctcttactgtcatgccatccgtaagatgcttttctgtga
ctggtgagtactcaaccaagtcattctgagaatagtgtatgcggcgaccgagttgctcttgcccggcgtcaatac
gggataataccgcgccacatagcagaactttaaaagtgctcatcattggaaaacgttcttcggggcgaaaactct
caaggatcttaccgctgttgagatccagttcgatgtaacccactcgtgcacccaactgatcttcagcatctttta
ctttcaccagcgtttctgggtgagcaaaaacaggaaggcaaaatgccgcaaaaaagggaataagggcgacacgga
aatgttgaatactcatactcttccttttcaatattattgaagcatttatcagggttattgtctcatgagcggat
acatatttgaatgtatttagaaaaataaacaaataggggttccgcgcacatttccccgaaaagtgccacctgacg
tc

SEQ ID NO: 27

human LINGO-1 mature DNA sequence

acgggctgcccgccccgctgcgagtgctccgcccaggaccgcgctgtgctgtgccaccgcaagcgctttgtggca
gtccccgagggcatccccaccgagacgcgcctgctggacctaggcaagaaccgcatcaaaacgctcaaccaggac
gagttcgccagcttcccgcacctggaggagctggagctcaacgagaacatcgtgagcgccgtggagcccggcgcc
ttcaacaacctcttcaacctccggacgctgggtctccgcagcaaccgcctgaagctcatcccgctaggcgtcttc
actggcctcagcaacctgaccaagctggacatcagcgagaacaagattgttatcctgctggactacatgtttcag
gacctgtacaacctcaagtcactggaggttggcgacaatgacctcgtctacatctctcaccgcgccttcagcggc
ctcaacagcctggagcagctgacgctggagaaatgcaacctgacctccatccccaccgaggcgctgtcccacctg
cacggcctcatcgtcctgaggctccggcacctcaacatcaatgccatccgggactactccttcaagaggctctac
cgactcaaggtcttggagatctcccactggccctacttggacaccatgacacccaactgcctctacggcctcaac
ctgacgtccctgtccatcacacactgcaatctgaccgctgtgccctacctggccgtccgccacctagtctatctc
cgcttcctcaacctctcctacaaccccatcagcaccattgagggctccatgttgcatgagctgctccggctgcag
gagatccagctggtgggcgggcagctggccgtggtggagccctatgccttccgcggcctcaactacctgcgcgtg
ctcaatgtctctggcaaccagctgaccacactggaggaatcagtcttccactcggtgggcaacctggagacactc
atcctggactccaacccgctggcctgcgactgtcggctcctgtgggtgttccggcgccgctggcggctcaacttc
aaccggcagcagcccacgtgcgccacgcccgagtttgtccagggcaaggagttcaaggacttccctgatgtgcta
ctgcccaactacttcacctgccgccgcgcccgcatccgggaccgcaaggcccagcaggtgtttgtggacgagggc
cacacggtgcagtttgtgtgccgggccgatggcgacccgccgcccgccatcctctggctctcaccccgaaagcac
ctggtctcagccaagagcaatgggcggctcacagtcttccctgatggcacgctggaggtgcgctacgcccaggta
caggacaacggcacgtacctgtgcatcgcggccaacgcgggcggcaacgactccatgcccgcccacctgcatgtg
cgcagctactcgcccgactggccccatcagcccaacaagaccttcgctttcatctccaaccagccgggcgaggga
gaggccaacagcacccgcgccactgtgcctttcccccttcgacatcaagaccctcatcatcgccaccaccatgggc
ttcatctctttcctgggcgtcgtcctcttctgcctggtgctgctgtttctctggagccggggcaagggcaacaca
aagcacaacatcgagatcgagtatgtgccccgaaagtcggacgcaggcatcagctccgccgacgcgccccgcaag
ttcaacatgaagatgata

SEQ ID NO: 28

Cynomolgus monkey LINGO-1 mature DNA sequence

acgggctgcccgccccgctgcgagtgctccgcccaggaccgggctgtgctctgccaccgcaagcgctttgtggca
gtgcctgagggcatccccacggagacgcgcctgctggacctggggaagaaccgcatcaaaacgctcaaccaggac
gagttcgccagcttcccgcacctggaggagctggagctcaacgagaacatcgtgagcgccgtggagcctggcgcc
ttcaacaacctttcaacctccggacgctgggtctccgcagcaaccgcctgaagctcatcccgctgggcgtcttc
actggcctcagcaacttgaccaagctggacatcagcgagaacaagatcgttatcctgctggactacatgttccag
gacctgtacaacctcaagtcactggaggttggcgacaatgacctcgtctacatctcccaccgcgccttcagcggc
ctcaacagcctggagcagctgacgctggagaaatgcaacctgacctccatccccaccgaggcgctgtcccacctg
cacggcctcatcgtcctgaggctccggcacctcaacatcaatgccatccgggactactccttcaagaggttgtac
cgactcaaggtcttggagatctcccactggccctacttggacaccatgacacccaactgcctctacggcctcaac
ctgacgtccctgtccatcacgcactgcaatctgaccgctgtgccctacctggccgtccgccacctggtctatctc
cgcttcctcaacctctcctacaaccccatcagcaccattgagggctccatgttgcatgagctgctccggctgcag
gagatccagctggtgggcgggcagctggccatggtggagccctatgccttccgcggcctcaactacctgcgcgtg
ctcaatgtctctggcaaccagctgaccacgctggaagaatcagtcttccactcggtgggcaacctggagacgctc
atcctggactccaacccactggcctgcgactgtcggctcctgtgggtgttccggcgccgctggcggctcaacttc
aaccggcagcagcccacgtgcgccacgcccgagttcgtccagggcaaggagttcaaggacttccctgatgtgcta
ctgcccaactacttcacctgccgccgcgcccgcatccgggatcgcaaggcccagcaggtgtttgtggatgagggc
cacacggtgcagtttgtgtgccgggccgatggcgacccgccgcccgccatcctctggctctcaccccgaaagcac
ctggtctcagccaagagcaatgggcggctcacagtcttccctgatggcacgctggaggtgcgctacgcccaggta
caggacaatggcacgtacctgtgcatcgcggccaatgcaggcggcaacgactccatgcctgcccacctgcatgtg
cgcagctactcacccgactggccccatcagcccaacaagaccttcgccttcatccccaaccagccgggcgaggga
gaggccaacagcacccgagccactgtgcctttccccttcgacatcaagaccctcatcatcgccaccaccatgggc
ttcatctctttcctgggcgtcgtcctcttctgcctggtgctgctgtttctctggagccggggcaagggcaacacg
aagcacaacatcgagatcgagtatgtcccccgaaagtcggacgcaggcatcagctccgccgacgcgccccgcaag
ttcaacatgaagatgata

SEQ ID NO: 29

Rat LINGO-1 mature DNA sequence

accggctgcccgccccgctgcgagtgctcagcgcaggaccgagcagtgctctgtcaccgcaagcgctttgtggcg
gtgcccgagggcatccccaccgagactcgcctgctggacctgggcaaaaaccgcatcaagacactcaaccaggac
gagtttgccagtttcccacacctggaggagctagaactcaatgagaacattgtgagcgctgtggagccgggcgcc
ttcaacaacctcttcaacctgaggacgctggggcttcgcagcaaccgcctgaagctcatcccgctgggcgtcttc

accggcctcagcaacttgaccaagctggacatcagcgagaacaagatcgtcatcctgctagactacatgttccaa
gacctatacaacctcaagtcgctggaggtcggcgacaatgacctcgtctacatctcccatcgagccttcagcggc
ctcaacagcctggaacagctgacgctggagaaatgcaatctgacctccatccccactgaggcactctcccacctg
catggcctcatcgtcctgcggctacgacacctcaacatcaatgccatacgggactactccttcaagaggctgtac
cgactcaaggtcttagagatctcccactggccctacctggacaccatgacccccaactgcctctacggcctcaac
ctgacatccctatctatcacgcactgcaacctgacagccgtgccctatctggcagtgcgccacctggtctatctc
cgtttcctcaatctttcctacaaccccatcggtacaatcgagggctccatgctgcatgagctgctgcggttgcaa
gagatccaactggtgggcgggcagctggccgtggtggagccctacgcctttcgtgggctcaattacctgcgtgtg
ctcaatgtttctggcaaccagctgaccaccctggaggagtcagccttccactcggtgggcaacctggagacgctc
attctggactccaacccactggcctgtgactgccggctgctgtgggtgttccggcgccgctggcggctcaacttc
aacaggcagcagcctacctgcgccacacctgagttcgtccagggcaaggagttcaaggacttccccgatgtgctc
ctacccaactacttcacctgccgccgggcccacatccgggaccgcaaggcacagcaggtgtttgtagatgagggc
cacacggtgcagttcgtatgccgggcagatggcgaccctccaccagctatcctttggctctcaccccgcaagcac
ttggtctcagccaagagcaatgggcggctcacagtcttccctgatggcacgctggaggtgcgctacgcccaggta
caggacaacggcacgtacctgtgcatcgcagccaatgcaggcggcaacgactccatgcccgcccacttgcatgtg
cgcagctactcgcctgactggccccatcaacccaacaagaccttcgccttcatctccaaccagccaggcgaggga
gaggccaacagcacccgcgccactgtgcctttcccccttcgacatcaagacgctcatcatcgccaccaccatgggc
ttcatctccttcctgggcgtggtcctattctgcctggtgctgctgtttctatggagccggggcaaaggcaacaca
aagcacaacatcgaaattgaatatgtgccccggaaatcggacgcaggcatcagctcagctgatgcaccccgcaag
ttcaacatgaagatgata

SEQ ID NO: 30

Forward primer DM14

CTACGTCTAGAACGGGCTGCCCGCCCCGCT

SEQ ID NO: 31

Reverse primer DM15

GGTTTCTCGAGTCATATCATCTTCATGTTGAACTTGCGG

SEQ ID NO: 32

pSecTag2-V5 vector

gacggatcgggagatctcccgatcccctatggtcgactctcagtacaatctgctctgatgccgcatagttaagcc
agtatctgctccctgcttgtgtgttggaggtcgctgagtagtgcgcgagcaaaatttaagctacaacaaggcaag
gcttgaccgacaattgcatgaagaatctgcttagggttaggcgttttgcgctgcttcgcgatgtacgggccagat
atacgcgttgacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcatagcccatata
tggagttccgcgttacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgt
caataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtggactatttacggt
aaactgcccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgacggtaaat
ggcccgcctggcattatgcccagtacatgaccttatgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtca
tcgctattaccatggtgatgcggttttggcagtacatcaatgggcgtggatagcggtttgactcacggggatttc
caagtctccaccccattgacgtcaatgggagtttgttttggcaccaaaatcaacgggactttccaaaatgtcgta
acaactccgccccattgacgcaaatgggcggtaggcgtgtacggtgggaggtctatataagcagagctctctggc
taactagagaacccactgcttactggcttatcgaaattaatacgactcactatagggagacccaagctggctagc
caccatggagacagacacactcctgctatgggtactgctgctctgggttccaggttccactggtgacgcggccca
gcccggtaagcctatccctaaccctctcctcggtctcgattctacgtctagatatcctcgagaaacccgctgatc
agcctcgactgtgccttctagttgccagccatctgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctggaagg
tgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaattgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattct
ggggggtggggtggggcaggacagcaaggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcggtggg
ctctatggcttctgaggcggaaagaaccagctggggctctagggggtatccccacgcgccctgtagcggcgcatt
aagcgcggcgggtgtggtggttacgcgcagcgtgaccgctacacttgccagcgccctagcgcccgctcctttcgc
tttcttcccttcctttctcgccacgttcgccggctttccccgtcaagctctaaatcggggcatccctttagggtt
ccgatttagtgctttacggcacctcgaccccaaaaaacttgattagggtgatggttcacgtagtgggccatcgcc
ctgatagacggtttttcgccctttgacgttggagtccacgttctttaatagtggactcttgttccaaactggaac
aacactcaaccctatctcggtctattcttttgatttataagggatttttggggatttcggcctattggttaaaaaa
tgagctgatttaacaaaaatttaacgcgaattaattctgtggaatgtgtgtcagttagggtgtggaaagtccccca
ggctccccagcaggcagaagtatgcaaagcatgcatctcaattagtcagcaaccaggtgtggaaagtccccaggc
tccccagcaggcagaagtatgcaaagcatgcatctcaattagtcagcaaccatagtcccgcccctaactccgccc
atcccgcccctaactccgcccagttccgcccattctccgccccatggctgactaatttttttatttatgcagag
gccgaggccgcctctgcctctgagctattccagaagtagtgaggaggctttttggaggcctaggcttttgcaaa
aagctcccgggagcttgtatatccattttcggatctgatcagcacgtgttgacaattaatcatcggcatagtata
tcggcatagtataatacgacaaggtgaggaactaaaccatggccaagttgaccagtgccgttccggtgctcaccg
cgcgcgacgtcgccggagcggtcgagttctggaccgaccggctcgggttctcccgggacttcgtggaggacgact
tcgccggtgtggtccgggacgacgtgaccctgttcatcagcgcggtccaggaccaggtggtgccggacaacaccc
tggcctgggtgtgggtgcgcggcctggacgagctgtacgccgagtggtcggaggtcgtgtccacgaacttccggg
acgcctccgggccggccatgaccgagatcggcgagcagccgtgggggcgggagttcgccctgcgcgacccggccg
gcaactgcgtgcacttcgtggccgaggagcaggactgacacgtgctacgagatttcgattccaccgccgccttct
atgaaaggttgggcttcggaatcgttttccgggacgccggctggatgatcctccagcgcggggatctcatgctgg
agttcttcgcccaccccaacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttca
caaataaagcatttttttcactgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgta
taccgtcgacctctagctagagcttggcgtaatcatggtcatagctgtttcctgtgtgaaattgttatccgctca

caattccacacaacatacgagccggaagcataaagtgtaaagcctggggtgcctaatgagtgagctaactcacat
taattgcgttgcgctcactgcccgctttccagtcgggaaacctgtcgtgccagctgcattaatgaatcggccaac
gcgcggggagaggcggtttgcgtattgggcgctcttccgcttcctcgctcactgactcgctgcgctcggtcgttc
ggctgcggcgagcggtatcagctcactcaaaggcggtaatacggttatccacagaatcaggggataacgcaggaa
agaacatgtgagcaaaaggccagcaaaaggccaggaaccgtaaaaaggccgcgttgctggcgtttttccataggc
tccgcccccctgacgagcatcacaaaaatcgacgctcaagtcagaggtggcgaaacccgacaggactataaagat
accaggcgtttcccccctggaagctccctcgtgcgctctcctgttccgaccctgccgcttaccggatacctgtccg
cctttctcccttcgggaagcgtggcgctttctcaatgctcacgctgtaggtatctcagttcggtgtaggtcgttc
gctccaagctgggctgtgtgcacgaacccccccgttcagcccgaccgctgcgccttatccggtaactatcgtcttg
agtccaacccggtaagacacgacttatcgccactggcagcagccactggtaacaggattagcagagcgaggtatg
taggcggtgctacagagttcttgaagtggtggcctaactacggctacactagaaggacagtatttggtatctgcg
ctctgctgaagccagttaccttcggaaaaagagttggtagctcttgatccggcaaacaaaccaccgctggtagcg
gtggtttttttgtttgcaagcagcagattacgcgcagaaaaaaaggatctcaagaagatcctttgatcttttcta
cggggtctgacgctcagtggaacgaaaactcacgttaagggattttggtcatgagattatcaaaaaggatcttca
cctagatccttttaaattaaaaatgaagttttaaatcaatctaaagtatatatgagtaaacttggtctgacagtt
accaatgcttaatcagtgaggcacctatctcagcgatctgtctatttcgttcatccatagttgcctgactccccg
tcgtgtagataactacgatacgggagggcttaccatctggccccagtgctgcaatgataccgcgagacccacgct
caccggctccagatttatcagcaataaaccagccagccggaagggccgagcgcagaagtggtcctgcaactttat
ccgcctccatccagtctattaattgttgccgggaagctagagtaagtagttcgccagttaatagtttgcgcaacg
ttgttgccattgctacaggcatcgtggtgtcacgctcgtcgtttggtatggcttcattcagctccggttcccaac
gatcaaggcgagttacatgatcccccatgttgtgcaaaaaagcggttagctccttcggtcctccgatcgttgtca
gaagtaagttggccgcagtgttatcactcatggttatggcagcactgcataattctcttactgtcatgccatccg
taagatgcttttctgtgactggtgagtactcaaccaagtcattctgagaatagtgtatgcggcgaccgagttgct
cttgcccggcgtcaatacgggataataccgcgccacatagcagaactttaaaagtgctcatcattggaaaacgtt
cttcggggcgaaaactctcaaggatcttaccgctgttgagatccagttcgatgtaacccactcgtgcacccaact
gatcttcagcatcttttactttcaccagcgtttctgggtgagcaaaaacaggaaggcaaaatgccgcaaaaaagg
gaataagggcgacacggaaatgttgaatactcatactcttccttttcaatattattgaagcatttatcagggtt
attgtctcatgagcggatacatatttgaatgtatttagaaaaataaacaaatagggttccgcgcacatttcccc
gaaaagtgccacctgacgtc

SEQ ID NO: 33

Human LINGO-2 mature DNA sequence

attggctgccccgctcgctgtgagtgctctgcccagaacaaatctgttagctgtcacagaaggcgattgatcgcc
atcccagagggcattcccatcgaaaccaaaatcttggacctcagtaaaaacaggctaaaaagcgtcaaccctgaa
gaattcatatcatatcctctgctggaagagatagacttgagtgacaacatcattgccaatgtggaaccaggagca
ttcaacaatctctttaacctgcgttccctccgcctaaaaggcaatcgtctaaagctggtccctttgggagtattc

acggggctgtccaatctcactaagcttgacattagtgagaataagattgtcattttactagactacatgttccaa
gatctacataacctgaagtctctagaagtgggggacaatgatttggtttatatatcacacagggcattcagtggg
cttcttagcttggagcagctcaccctggagaaatgcaacttaacagcagtaccaacagaagccctctcccacctc
cgcagcctcatcagcctgcatctgaagcatctcaatatcaacaatatgcctgtgtatgcctttaaaagattgttc
cacctgaaacacctagagattgactattggcctttactggatatgatgcctgccaatagcctctacggtctcaac
ctcacatccctttcagtcaccaacaccaatctgtctactgtaccttccttgcctttaaacacctggtatacctg
actcaccttaacctctcctacaatcccatcagcactattgaagcaggcatgttctctgacctgatccgccttcag
gagcttcatatagtgggggcccagcttcgcaccattgagcctcactccttccaagggctccgcttcctacgcgtg
ctcaatgtgtctcagaacctgctggaaactttggaagagaatgtcttctcctcccctagggctctggaggtcttg
agcattaacaacaaccctctggcctgtgactgccgccttctctggatcttgcagcgacagcccaccctgcagttt
ggtggccagcaacctatgtgtgctggcccagacaccatccgtgagaggtctttcaaggatttccatagcactgcc
ctttcttttactttacctgcaaaaaacccaaaatccgtgaaaagaagttgcagcatctgctagtagatgaaggg
cagacagtccagctagaatgcagtgcagatggagacccgcagcctgtgatttcctgggtgacaccccgaaggcgt
ttcatcaccaccaagtccaatggaagagccaccgtgttgggtgatggcaccttggaaatccgctttgcccaggat
caagacagcgggatgtatgtttgcatcgctagcaatgctgctgggaatgataccttcacagcctccttaactgtg
aaaggattcgcttcagatcgttttctttatgcgaacaggacccctatgtacatgaccgactccaatgacaccatt
tccaatggcaccaatgccaatacttttttccctggaccttaaaacaatactggtgtctacagctatgggctgcttc
acattcctgggagtggttttattttgttttcttctccttttgtgtggagccgagggaaaggcaagcacaaaaac
agcattgaccttgagtatgtgcccagaaaaaacaatggtgctgttgtggaaggggaggtagctggacccaggagg
ttcaacatgaaaatgatt

SEQ ID NO: 34

Forward primer DM16

CTACGTCTAGAATTGGCTGCCCCGCTCGCT

SEQ ID NO: 35

Reverse primer DM17

GGTTTCTCGAGTCAAATCATTTTCATGTTGAACCTCCTG

SEQ ID NO: 36

pRS5a-IgG

tcgacggatcgggagatccgggacatgtacctcccaggggcccaggaagactacgggaggctacaccaacgtcaa
tcagaggggcctgtgtagctaccgataagcggaccctcaagagggcattagcaatagtgtttataaggccccctt
gttaaccctaaacgggtagcatatgcttcccgggtagtagtatatactatccagactaaccctaattcaatagca
tatgttacccaacgggaagcatatgctatcgaattagggttagtaaaagggtcctaaggaacagcgatatctccc
accccatgagctgtcacggttttatttacatggggtcaggattccacgagggtagtgaaccattttagtcacaag
ggcagtggctgaagatcaaggagcgggcagtgaactctcctgaatcttcgcctgcttcttcattctccttcgttt
agctaatagaataactgctgagttgtgaacagtaaggtgtatgtgaggtgctcgaaaacaaggtttcaggtgacg
cccccagaataaaatttggacgggggttcagtggtggcattgtgctatgacaccaatataaccctcacaaaccc
cttgggcaataaatactagtgtaggaatgaaacattctgaatatctttaacaatagaaatccatggggtggggac
aagccgtaaagactggatgtccatctcacacgaatttatggctatgggcaacacataatcctagtgcaatatgat
actggggttattaagatgtgtcccaggcagggaccaagacaggtgaaccatgttgttacactctatttgtaacaa
ggggaaagagagtggacgccgacagcagcggactccactggttgtctctaacacccccgaaaattaaacggggct
ccacgccaatggggcccataaacaaagacaagtggccactctttttttttgaaattgtggagtgggggcacgcgtc
agcccccacacgccgccctgcggttttggactgtaaaataagggtgtaataacttggctgattgtaaccccgcta
accactgcggtcaaaccacttgcccacaaaaccactaatggcaccccggggaatacctgcataagtaggtgggcg
ggccaagataggggcgcgattgctgcgatctggaggacaaattacacacacttgcgcctgagcgccaagcacagg
gttgttggtcctcatattcacgaggtcgctgagagcacggtgggctaatgttgccatgggtagcatatactaccc
aaatatctggatagcatatgctatcctaatctatatctgggtagcataggctatcctaatctatatctgggtagc
atatgctatcctaatctatatctgggtagtatatgctatcctaatttatatctgggtagcataggctatcctaat
ctatatctgggtagcatatgctatcctaatctatatctgggtagtatatgctatcctaatctgtatccgggtagc
atatgctatcctaatagagattagggtagtatatgctatcctaatttatatctgggtagcatatactacccaaat
atctggatagcatatgctatcctaatctatatctgggtagcatatgctatcctaatctatatctgggtagcatag
gctatcctaatctatatctgggtagcatatgctatcctaatctatatctgggtagtatatgctatcctaatttat
atctgggtagcataggctatcctaatctatatctgggtagcatatgctatcctaatctatatctgggtagtatat
gctatcctaatctgtatccgggtagcatatgctatcctcatgcatatacagtcagcatatgatacccagtagtag
agtgggagtgctatcctttgcatatgccgccacctcccaaggggcgtgaatttcgctgcttgtccttttcctg
catgcggatcttcaatattggccattagccatattattcattggttatatagcataaatcaatattggctattgg
ccattgcatacgttgtatctatatcataatatgtacatttatattggctcatgtccaatatgaccgccatgttgg
cattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcatagcccatatatggagttccgc
gttacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtcaataatgacg
tatgttcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggtaaactgcccac
ttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaagtccgcccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctgg
cattatgcccagtacatgaccttacgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattacc
atggtgatgcggttttggcagtacaccaatgggcgtggatagcggtttgactcacggggatttccaagtctccac
cccattgacgtcaatgggagtttgttttggcaccaaaatcaacgggactttccaaaatgtcgtaataaccccgcc
ccgttgacgcaaatgggcggtaggcgtgtacggtgggaggtctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcag
atcgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctccgcggccgg
gaacggtgcattggaacgcggattccccgtgccaagagtgacgtaagtaccgcctatagagtctataggcccacc

ccttggcttcgttagaacgcggctacaattaatacataaccttatgtatcatacacatacgatttaggtgacac
tatagaataacatccactttgcctttctctccacaggtgtccactcccaggtccaactgcacggaagcttcaatt
gggatccctcgaggttctgttccagggtccgaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacc
tgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccc
tgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgt
ggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcac
cgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccat
cgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatga
gctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggga
gagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctcta
cagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctct
gcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaatgagatctggtacctcgcgatggcggccg
ctctagagggcccgtttaaacccgctgatcagcctcgactgtgccttctagttgccagccatctgttgtttgccc
ctccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaattgcatc
gcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggtggggtggggcaggacagcaaggggaggattgggaaga
caatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggcttctgaggcggaaagaaccagctagctcgatcgagg
caggcagaagtatgcaaagcatgcatctcaattagtcagcaaccaggtgtggaaagtccccaggctccccagcag
gcagaagtatgcaaagcatgcatctcaattagtcagcaaccatagtcccgcccctaactccgcccatcccgcccc
taactccgcccagttccgcccattctccgccccatggctgactaatttttttttatttatgcagaggccgaggccg
cctctgcctctgagctattccagaagtagtgaggaggctttttttggaggcctaggcttttgcaaaaagctcccgg
gagcttgtatatccatttttcggatctgatcagcacgtgttgacaattaatcatcggcatagtatatcggcatagt
ataatacgacaaggtgaggaactaaaccatggccaagttgaccagtgccgttccggtgctcaccgcgcgcgacgt
cgccggagcggtcgagttctggaccgaccggctcgggttctcccgggacttcgtggaggacgacttcgccggtgt
ggtccgggacgacgtgaccctgttcatcagcgcggtccaggaccaggtggtgccggacaacaccctggcctgggt
gtgggtgcgcggcctggacgagctgtacgccgagtggtcggaggtcgtgtccacgaacttccgggacgcctccgg
gccggccatgaccgagatcggcgagcagccgtgggggcgggagttcgccctgcgcgacccggccggcaactgcgt
gcacttcgtggccgaggagcaggactgacacgtgctacgagatttcgattccaccgccgccttctatgaaaggtt
gggcttcggaatcgttttccgggacgccggctggatgatcctccagcgcggggatctcatgctggagttcttcgc
ccaccccaacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagc
attttttcactgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgaattttgcatta
atgaatcggccaacgcgcggggagaggcggtttgcgtattgggcgctcttccgcttcctcgctcactgactcgct
gcgctcggtcgttcggctgcggcgagcggtatcagctcactcaaaggcggtaatacggttatccacagaatcagg
ggataacgcaggaaagaacatgtgagcaaaaggccagcaaaaggccaggaaccgtaaaaaggccgcgttgctggc
gtttttccataggctccgccccctgacgagcatcacaaaaatcgacgctcaagtcagaggtggcgaaacccgac
aggactataaagataccaggcgtttcccccctggaagctccctcgtgcgctctcctgttccgaccctgccgcttac
cggatacctgtccgcctttctcccttcgggaagcgtggcgctttctcaatgctcacgctgtaggtatctcagttc
ggtgtaggtcgttcgctccaagctgggctgtgtgcacgaacccccgttcagcccgaccgctgcgccttatccgg
taactatcgtcttgagtccaacccggtaagacacgacttatcgccactggcagcagccactggtaacaggattag
cagagcgaggtatgtaggcggtgctacagagttcttgaagtggtggcctaactacggctacactagaaggacagt

atttggtatctgcgctctgctgaagccagttaccttcggaaaaagagttggtagctcttgatccggcaaacaaac
caccgctggtagcggtggttttttgtttgcaagcagcagattacgcgcagaaaaaaaggatctcaagaagatcc
tttgatcttttctacggggtctgacgctcagtggaacgaaaactcacgttaagggattttggtcatgagattatc
aaaaaggatcttcacctagatccttttaaattaaaaatgaagttttaaatcaatctaaagtatatatgagtaaac
ttggtctgacagttaccaatgcttaatcagtgaggcacctatctcagcgatctgtctatttcgttcatccatagt
tgcctgactccccgtcgtgtagataactacgatacgggagggcttaccatctggccccagtgctgcaatgatacc
gcgagacccacgctcaccggctccagatttatcagcaataaaccagccagccggaagggccgagcgcagaagtgg
tcctgcaactttatccgcctccatccagtctattaattgttgccgggaagctagagtaagtagttcgccagttaa
tagtttgcgcaacgttgttgccattgctacaggcatcgtggtgtcacgctcgtcgtttggtatggcttcattcag
ctccggttcccaacgatcaaggcgagttacatgatcccccatgttgtgcaaaaaagcggttagctccttcggtcc
tccgatcgttgtcagaagtaagttggccgcagtgttatcactcatggttatggcagcactgcataattctcttac
tgtcatgccatccgtaagatgcttttctgtgactggtgagtactcaaccaagtcattctgagaatagtgtatgcg
gcgaccgagttgctcttgcccggcgtcaatacgggataataccgcgccacatagcagaactttaaaagtgctcat
cattggaaaacgttcttcggggcgaaaactctcaaggatcttaccgctgttgagatccagttcgatgtaacccac
tcgtgcacccaactgatcttcagcatcttttactttcaccagcgtttctgggtgagcaaaaacaggaaggcaaaa
tgccgcaaaaaagggaataagggcgacacggaaatgttgaatactcatactcttccttttttcaatattattgaag
catttatcagggttattgtctcatgagcggatacatatttgaatgtatttagaaaaataaacaaatagggggttcc
gcgcacatttccccgaaaagtgccacctgacgtcga

SEQ ID NO: 37

natleader-hsLINGO-1-Fc/pRS5a

tcgacggatcgggagatccgggacatgtacctcccaggggcccaggaagactacgggaggctacaccaacgtcaa
tcagaggggcctgtgtagctaccgataagcggaccctcaagagggcattagcaatagtgtttataaggccccctt
gttaaccctaaacgggtagcatatgcttcccgggtagtagtatatactatccagactaaccctaattcaatagca
tatgttacccaacgggaagcatatgctatcgaattagggttagtaaaagggtcctaaggaacagcgatatctccc
accccatgagctgtcacggttttatttacatggggtcaggattccacgagggtagtgaaccattttagtcacaag
ggcagtggctgaagatcaaggagcgggcagtgaactctcctgaatcttcgcctgcttcttcattctccttcgttt
agctaatagaataactgctgagttgtgaacagtaaggtgtatgtgaggtgctcgaaaacaaggtttcaggtgacg
cccccagaataaaatttggacgggggttcagtggtggcattgtgctatgacaccaatataaccctcacaaaccc
cttgggcaataaatactagtgtaggaatgaaacattctgaatatctttaacaatagaaatccatggggtggggac
aagccgtaaagactggatgtccatctcacacgaatttatggctatgggcaacacataatcctagtgcaatatgat
actggggttattaagatgtgtcccaggcagggaccaagacaggtgaaccatgttgttacactctatttgtaacaa
ggggaaagagagtggacgccgacagcagcggactccactggttgtctctaacacccccgaaaattaaacggggct
ccacgccaatggggcccataaacaaagacaagtggccactctttttttttgaaattgtggagtgggggcacgcgtc

agcccccacacgccgccctgcggttttggactgtaaaataagggtgtaataacttggctgattgtaaccccgcta
accactgcggtcaaaccacttgcccacaaaaccactaatggcaccccggggaatacctgcataagtaggtgggcg
ggccaagatagggggcgcgattgctgcgatctggaggacaaattacacacacttgcgcctgagcgccaagcacagg
gttgttggtcctcatattcacgaggtcgctgagagcacggtgggctaatgttgccatgggtagcatatactaccc
aaatatctggatagcatatgctatcctaatctatatctgggtagcataggctatcctaatctatatctgggtagc
atatgctatcctaatctatatctgggtagtatatgctatcctaatttatatctgggtagcataggctatcctaat
ctatatctgggtagcatatgctatcctaatctatatctgggtagtatatgctatcctaatctgtatccgggtagc
atatgctatcctaatagagattagggtagtatatgctatcctaatttatatctgggtagcatatactacccaaat
atctggatagcatatgctatcctaatctatatctgggtagcatatgctatcctaatctatatctgggtagcatag
gctatcctaatctatatctgggtagcatatgctatcctaatctatatctgggtagtatatgctatcctaatttat
atctgggtagcataggctatcctaatctatatctgggtagcatatgctatcctaatctatatctgggtagtatat
gctatcctaatctgtatccgggtagcatatgctatcctcatgcatatacagtcagcatatgatacccagtagtag
agtgggagtgctatcctttgcatatgccgccacctcccaaggggcgtgaattttcgctgcttgtccttttcctg
catgcggatcttcaatattggccattagccatattattcattggttatatagcataaatcaatattggctattgg
ccattgcatacgttgtatctatatcataatatgtacatttatattggctcatgtccaatatgaccgccatgttgg
cattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcatagcccatatatggagttccgc
gttacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtcaataatgacg
tatgttcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggtaaactgcccac
ttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaagtccgcccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctgg
cattatgcccagtacatgaccttacgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattacc
atggtgatgcggttttggcagtacaccaatgggcgtggatagcggtttgactcacggggatttccaagtctccac
cccattgacgtcaatgggagtttgttttggcaccaaaatcaacgggactttccaaaatgtcgtaataaccccgcc
ccgttgacgcaaatgggcggtaggcgtgtacggtgggaggtctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcag
atcgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctccgcggccgg
gaacggtgcattggaacgcggattccccgtgccaagagtgacgtaagtaccgcctatagagtctataggcccacc
cccttggcttcgttagaacgcggctacaattaatacataaccttatgtatcatacacatacgatttaggtgacac
tatagaataacatccactttgcctttctctccacaggtgtccactcccaggtccaactgcacggaagcttgccgc
caccatgcaggtgagcaagaggatgctggcgggggcgtgaggagcatgcccagccccctcctggcctgctggca
gcccatcctcctgctggtgctgggctcagtgctgtcaggctcggccacgggctgcccgccccgctgcgagtgctc
cgcccaggaccgcgctgtgctgtgccaccgcaagcgctttgtggcagtccccgagggcatccccaccgagacgcg
cctgctggacctaggcaagaaccgcatcaaaacgctcaaccaggacgagttcgccagcttcccgcacctggagga
gctggagctcaacgagaacatcgtgagcgccgtggagcccggcgccttcaacaacctcttcaacctccggacgct
gggtctccgcagcaaccgcctgaagctcatcccgctaggcgtcttcactggcctcagcaacctgaccaagctgga
catcagcgagaacaagatcgttatcctactggactacatgtttcaggacctgtacaacctcaagtcactggaggt
tggcgacaatgacctcgtctacatctctcaccgcgccttcagcggcctcaacagcctggagcagctgacgctgga
gaaatgcaacctgacctccatccccaccgaggcgctgtcccacctgcacggcctcatcgtcctgaggctccggca
cctcaacatcaatgccatccgggactactccttcaagaggctgtaccgactcaaggtcttggagatctcccactg
gccctacttggacaccatgacacccaactgcctctacggcctcaacctgacgtccctgtccatcacacactgcaa
tctgaccgctgtgccctacctggccgtccgccacctagtctatctccgcttcctcaacctctcctacaaccccat

cagcaccattgagggctccatgttgcatgagctgctccggctgcaggagatccagctggtgggcgggcagctggc
cgtggtggagccctatgccttccgcggcctcaactacctgcgcgtgctcaatgtctctggcaaccagctgaccac
actggaggaatcagtcttccactcggtgggcaacctggagacactcatcctggactccaacccgctggcctgcga
ctgtcggctcctgtgggtgttccggcgccgctggcggctcaacttcaaccggcagcagcccacgtgcgccacgcc
cgagtttgtccagggcaaggagttcaaggacttccctgatgtgctactgcccaactacttcacctgccgccgcgc
ccgcatccgggaccgcaaggcccagcaggtgtttgtggacgagggccacacggtgcagtttgtgtgccgggccga
tggcgacccgccgcccgccatcctctggctctcaccccgaaagcacctggtctcagccaagagcaatgggcggct
cacagtcttccctgatggcacgctggaggtgcgctacgcccaggtacaggacaacggcacgtacctgtgcatcgc
ggccaacgcgggcggcaacgactccatgcccgcccacctgcatgtgcgcagctactcgcccgactggccccatca
gcccaacaagaccttcgctttcatctccaaccagccgggcgagggagaggccaacagcacccgcgccactgtgcc
tttccccttcgacatcaagaccctcgaggttctgttccagggtccgaaatcttgtgacaaaactcacacatgccc
accgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcat
gatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactg
gtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgt
ggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagc
cctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcc
cccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacat
cgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacgg
ctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgt
gatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaatgagatctggtacc
tcgcgatggcggccgctctagagggcccgtttaaacccgctgatcagcctcgactgtgccttctagttgccagcc
atctgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaa
tgaggaaattgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaaggg
ggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggcttctgaggcggaaagaaccag
ctagctcgatcgaggcaggcagaagtatgcaaagcatgcatctcaattagtcagcaaccaggtgtggaaagtccc
caggctccccagcaggcagaagtatgcaaagcatgcatctcaattagtcagcaaccatagtcccgcccctaactc
cgcccatcccgcccctaactccgcccagttccgcccattctccgccccatggctgactaatttttttatttatg
cagaggccgaggccgcctctgcctctgagctattccagaagtagtgaggaggctttttggaggcctaggctttt
gcaaaaagctcccgggagcttgtatatccattttcggatctgatcagcacgtgttgacaattaatcatcggcata
gtatatcggcatagtataatacgacaaggtgaggaactaaaccatggccaagttgaccagtgccgttccggtgct
caccgcgcgcgacgtcgccggagcggtcgagttctggaccgaccggctcgggttctcccgggacttcgtggagga
cgacttcgccggtgtggtccgggacgacgtgaccctgttcatcagcgcggtccaggaccaggtggtgccggacaa
caccctggcctgggtgtgggtgcgcggcctggacgagctgtacgccgagtggtcggaggtcgtgtccacgaactt
ccgggacgcctccgggccggccatgaccgagatcggcgagcagccgtgggggcgggagttcgccctgcgcgaccc
ggccggcaactgcgtgcacttcgtggccgaggagcaggactgacacgtgctacgagatttcgattccaccgccgc
cttctatgaaaggttgggcttcggaatcgttttccgggacgccggctggatgatcctccagcgcggggatctcat
gctggagttcttcgcccaccccaacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaa
tttcacaaataaagcatttttttcactgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgt
ctgaattttgcattaatgaatcggccaacgcgcggggagaggcggtttgcgtattgggcgctcttccgcttcctc

gctcactgactcgctgcgctcggtcgttcggctgcggcgagcggtatcagctcactcaaaggcggtaatacggtt
atccacagaatcaggggataacgcaggaaagaacatgtgagcaaaaggccagcaaaaggccaggaaccgtaaaaa
ggccgcgttgctggcgtttttccataggctccgccccctgacgagcatcacaaaaatcgacgctcaagtcagag
gtggcgaaacccgacaggactataaagataccaggcgtttccccctggaagctccctcgtgcgctctcctgttcc
gaccctgccgcttaccggatacctgtccgcctttctcccttcgggaagcgtggcgctttctcaatgctcacgctg
taggtatctcagttcggtgtaggtcgttcgctccaagctgggctgtgtgcacgaacccccgttcagcccgaccg
ctgcgccttatccggtaactatcgtcttgagtccaacccggtaagacacgacttatcgccactggcagcagccac
tggtaacaggattagcagagcgaggtatgtaggcggtgctacagagttcttgaagtggtggcctaactacggcta
cactagaaggacagtatttggtatctgcgctctgctgaagccagttaccttcggaaaaagagttggtagctcttg
atccggcaaacaaaccaccgctggtagcggtggtttttttgtttgcaagcagcagattacgcgcagaaaaaaagg
atctcaagaagatcctttgatcttttctacggggtctgacgctcagtggaacgaaaactcacgttaagggatttt
ggtcatgagattatcaaaaaggatcttcacctagatccttttaaattaaaaatgaagttttaaatcaatctaaag
tatatatgagtaaacttggtctgacagttaccaatgcttaatcagtgaggcacctatctcagcgatctgtctatt
tcgttcatccatagttgcctgactccccgtcgtgtagataactacgatacgggagggcttaccatctggccccag
tgctgcaatgataccgcgagacccacgctcaccggctccagatttatcagcaataaaccagccagccggaagggc
cgagcgcagaagtggtcctgcaactttatccgcctccatccagtctattaattgttgccgggaagctagagtaag
tagttcgccagttaatagtttgcgcaacgttgttgccattgctacaggcatcgtggtgtcacgctcgtcgtttgg
tatggcttcattcagctccggttcccaacgatcaaggcgagttacatgatcccccatgttgtgcaaaaaagcggt
tagctccttcggtcctccgatcgttgtcagaagtaagttggccgcagtgttatcactcatggttatggcagcact
gcataattctcttactgtcatgccatccgtaagatgcttttctgtgactggtgagtactcaaccaagtcattctg
agaatagtgtatgcggcgaccgagttgctcttgcccggcgtcaatacgggataataccgcgccacatagcagaac
tttaaaagtgctcatcattggaaaacgttcttcggggcgaaaactctcaaggatcttaccgctgttgagatccag
ttcgatgtaacccactcgtgcacccaactgatcttcagcatcttttactttcaccagcgtttctgggtgagcaaa
aacaggaaggcaaaatgccgcaaaaaagggaataagggcgacacggaaatgttgaatactcatactcttccttttt
tcaatattattgaagcatttatcagggttattgtctcatgagcggatacatatttgaatgtatttagaaaaataa
acaaatagggttccgcgcacatttccccgaaaagtgccacctgacgtcga

SEQ ID NO: 38

Igleader-hsLINGO-1-ΔLRR-Fc/pRS5a

tcgacggatcgggagatccgggacatgtacctcccaggggcccaggaagactacgggaggctacaccaacgtcaa
tcagaggggcctgtgtagctaccgataagcggaccctcaagagggcattagcaatagtgtttataaggcccccctt
gttaaccctaaacgggtagcatatgcttcccgggtagtagtatatactatccagactaaccctaattcaatagca
tatgttaccaacgggaagcatatgctatcgaattagggttagtaaaagggtcctaaggaacagcgatatctccc
accccatgagctgtcacggttttatttacatggggtcaggattccacgagggtagtgaaccattttagtcacaag
ggcagtggctgaagatcaaggagcgggcagtgaactctcctgaatcttcgcctgcttcttcattctccttcgttt
agctaatagaataactgctgagttgtgaacagtaaggtgtatgtgaggtgctcgaaaacaaggtttcaggtgacg

ccccagaataaaatttggacgggggttcagtggtggcattgtgctatgacaccaatataaccctcacaaaccc
cttgggcaataaatactagtgtaggaatgaaacattctgaatatctttaacaatagaaatccatggggtggggac
aagccgtaaagactggatgtccatctcacacgaatttatggctatgggcaacacataatcctagtgcaatatgat
actggggttattaagatgtgtcccaggcagggaccaagacaggtgaaccatgttgttacactctatttgtaacaa
ggggaaagagagtggacgccgacagcagcggactccactggttgtctctaacacccccgaaaattaaacggggct
ccacgccaatggggcccataaacaaagacaagtggccactctttttttttgaaattgtggagtgggggcacgcgtc
agcccccacacgccgccctgcggttttggactgtaaaataagggtgtaataacttggctgattgtaaccccgcta
accactgcggtcaaaccacttgcccacaaaaccactaatggcaccccgggaatacctgcataagtaggtgggcg
ggccaagataggggcgcgattgctgcgatctggaggacaaattacacacacttgcgcctgagcgccaagcacagg
gttgttggtcctcatattcacgaggtcgctgagagcacggtgggctaatgttgccatgggtagcatatactaccc
aaatatctggatagcatatgctatcctaatctatatctgggtagcataggctatcctaatctatatctgggtagc
atatgctatcctaatctatatctgggtagtatatgctatcctaatttatatctgggtagcataggctatcctaat
ctatatctgggtagcatatgctatcctaatctatatctgggtagtatatgctatcctaatctgtatccgggtagc
atatgctatcctaatagagattagggtagtatatgctatcctaatttatatctgggtagcatatactacccaaat
atctggatagcatatgctatcctaatctatatctgggtagcatatgctatcctaatctatatctgggtagcatag
gctatcctaatctatatctgggtagcatatgctatcctaatctatatctgggtagtatatgctatcctaatttat
atctgggtagcataggctatcctaatctatatctgggtagcatatgctatcctaatctatatctgggtagtatat
gctatcctaatctgtatccgggtagcatatgctatcctcatgcatatacagtcagcatatgatacccagtagtag
agtgggagtgctatcctttgcatatgccgccacctcccaaggggcgtgaattttcgctgcttgtccttttcctg
catgcggatcttcaatattggccattagccatattattcattggttatatagcataaatcaatattggctattgg
ccattgcatacgttgtatctatatcataatatgtacatttatattggctcatgtccaatatgaccgccatgttgg
cattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcatagcccatatatggagttccgc
gttacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtcaataatgacg
tatgttcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggtaaactgcccac
ttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaagtccgcccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctgg
cattatgcccagtacatgaccttacgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattacc
atggtgatgcggttttggcagtacaccaatgggcgtggatagcggtttgactcacggggatttccaagtctccac
cccattgacgtcaatgggagtttgttttggcaccaaaatcaacgggactttccaaaatgtcgtaataaccccgcc
ccgttgacgcaaatgggcggtaggcgtgtacggtgggaggtctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcag
atcgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctccgcggccgg
gaacggtgcattggaacgcggattccccgtgccaagagtgacgtaagtaccgcctatagagtctataggcccacc
cccttggcttcgttagaacgcggctacaattaatacataaccttatgtatcatacacatacgatttaggtgacac
tatagaataacatccactttgcctttctctccacaggtgtccactcccaggtccaactgcacggaagcttgccgc
caccatgagtgtgctcactcaggtcctggcgttgctgctgctgtggcttacaggtacgcgttgtacgggctgccc
gccccgctgcgagtgctccgcccaggaccgcgctgtgctgtgccaccgcaagcgctttgtggcagtccccgaggg
catccccaccaacctggagacactcatcctggactccaacccgctggcctgcgactgtcggctcctgtgggtgtt
ccggcgccgctggcggctcaacttcaaccggcagcagcccacgtgcgccacgcccgagtttgtccagggcaagga
gttcaaggacttccctgatgtgctactgcccaactacttcacctgccgccgcgcccgcatccgggaccgcaaggc
ccagcaggtgtttgtggacgagggccacacggtgcagtttgtgtgccgggccgatggcgacccgccgcccgccat

cctctggctctcaccccgaaagcacctggtctcagccaagagcaatgggcggctcacagtcttccctgatggcac
gctggaggtgcgctacgcccaggtacaggacaacggcacgtacctgtgcatcgcggccaacgcgggcggcaacga
ctccatgcccgcccacctgcatgtgcgcagctactcgcccgactggccccatcagcccaacaagaccttcgcttt
catctccaaccagccgggcgagggagaggccaacagcacccgcgccactgtgcctttccccttcgacatcaagac
cctcgaggttctgttccagggtccgaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaact
cctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggt
cacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggt
gcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcct
gcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaa
aaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgac
caagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaa
tgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaa
gctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaa
ccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaatgagatctggtacctcgcgatggcggccgctctag
agggcccgtttaaacccgctgatcagcctcgactgtgccttctagttgccagccatctgttgtttgcccctcccc
cgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaattgcatcgcattg
tctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaaggggaggattgggaagacaatag
caggcatgctggggatgcggtgggctctatggcttctgaggcggaaagaaccagctagctcgatcgaggcaggca
gaagtatgcaaagcatgcatctcaattagtcagcaaccaggtgtggaaagtccccaggctccccagcaggcagaa
gtatgcaaagcatgcatctcaattagtcagcaaccatagtcccgcccctaactccgcccatcccgcccctaactc
cgcccagttccgcccattctccgccccatggctgactaatttttttttatttatgcagaggccgaggccgcctctg
cctctgagctattccagaagtagtgaggaggctttttggaggcctaggcttttgcaaaaagctcccgggagcctt
gtatatccattttcggatctgatcagcacgtgttgacaattaatcatcggcatagtatatcggcatagtataata
cgacaaggtgaggaactaaaccatggccaagttgaccagtgccgttccggtgctcaccgcgcgcgacgtcgccgg
agcggtcgagttctggaccgaccggctcgggttctcccgggacttcgtggaggacgacttcgccggtgtggtccg
ggacgacgtgaccctgttcatcagcgcggtccaggaccaggtggtgccggacaacaccctggcctgggtgtgggt
gcgcggcctggacgagctgtacgccgagtggtcggaggtcgtgtccacgaacttccgggacgcctccgggccggc
catgaccgagatcggcgagcagccgtgggggcgggagttcgccctgcgcgacccggccggcaactgcgtgcactt
cgtggccgaggagcaggactgacacgtgctacgagatttcgattccaccgccgccttctatgaaaggttgggctt
cggaatcgttttccgggacgccggctggatgatcctccagcgcggggatctcatgctggagttcttcgcccaccc
caacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcattttt
ttcactgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgaattttgcattaatgaat
cggccaacgcgcggggagaggcggtttgcgtattgggcgctcttccgcttcctcgctcactgactcgctgcgctc
ggtcgttcggctgcggcgagcggtatcagctcactcaaaggcggtaatacggttatccacagaatcaggggataa
cgcaggaaagaacatgtgagcaaaaggccagcaaaaggccaggaaccgtaaaaaggccgcgttgctggcgttttt
ccataggctccgcccccctgacgagcatcacaaaaatcgacgctcaagtcagaggtggcgaaacccgacaggact
ataaagataccaggcgtttcccccctggaagctccctcgtgcgctctcctgttccgaccctgccgcttaccggata
cctgtccgcctttctcccttcgggaagcgtggcgctttctcaatgctcacgctgtaggtatctcagttcggtgta
ggtcgttcgctccaagctgggctgtgtgcacgaacccccccgttcagcccgaccgctgcgccttatccggtaacta

tcgtcttgagtccaacccggtaagacacgacttatcgccactggcagcagccactggtaacaggattagcagagc
gaggtatgtaggcggtgctacagagttcttgaagtggtggcctaactacggctacactagaaggacagtatttgg
tatctgcgctctgctgaagccagttaccttcggaaaaagagttggtagctcttgatccggcaaacaaaccaccgc
tggtagcggtggtttttttgtttgcaagcagcagattacgcgcagaaaaaaaggatctcaagaagatcctttgat
cttttctacggggtctgacgctcagtggaacgaaaactcacgttaagggattttggtcatgagattatcaaaaag
gatcttcacctagatccttttaaattaaaaatgaagttttaaatcaatctaaagtatatatgagtaaacttggtc
tgacagttaccaatgcttaatcagtgaggcacctatctcagcgatctgtctatttcgttcatccatagttgcctg
actccccgtcgtgtagataactacgatacgggagggcttaccatctggccccagtgctgcaatgataccgcgaga
cccacgctcaccggctccagatttatcagcaataaaccagccagccggaagggccgagcgcagaagtggtcctgc
aactttatccgcctccatccagtctattaattgttgccgggaagctagagtaagtagttcgccagttaatagttt
gcgcaacgttgttgccattgctacaggcatcgtggtgtcacgctcgtcgtttggtatggcttcattcagctccgg
ttcccaacgatcaaggcgagttacatgatcccccatgttgtgcaaaaaagcggttagctccttcggtcctccgat
cgttgtcagaagtaagttggccgcagtgttatcactcatggttatggcagcactgcataattctcttactgtcat
gccatccgtaagatgcttttctgtgactggtgagtactcaaccaagtcattctgagaatagtgtatgcggcgacc
gagttgctcttgcccggcgtcaatacgggataataccgcgccacatagcagaactttaaaagtgctcatcattgg
aaaacgttcttcggggcgaaaactctcaaggatcttaccgctgttgagatccagttcgatgtaacccactcgtgc
acccaactgatcttcagcatcttttactttcaccagcgtttctgggtgagcaaaaacaggaaggcaaaatgccgc
aaaaaagggaataagggcgacacggaaatgttgaatactcatactcttcctttttcaatattattgaagcattta
tcagggttattgtctcatgagcggatacatatttgaatgtatttagaaaaataaacaaataggggttccgcgcac
atttccccgaaaagtgccacctgacgtcga

SEQ ID NO: 39

Fab Expression Vector pMORPH®X9_MH

CTAGATAACG AGGGCAAAAA ATGAAAAAGA CAGCTATCGC GATTGCAGTG
GCACTGGCTG GTTTCGCTAC CGTAGCGCAG GCCGATATCG TGCTGACCCA
GCCGCCTTCA GTGAGTGGCG CACCAGGTCA GCGTGTGACC ATCTCGTGTA
GCGGCAGCAG CAGCAACATT GGTAATAATT ATGTGTCTTG GTACCAGCAG
TTGCCCGGGA CGGCGCCGAA ACTTCTGATT TCTCGTAATT CTAAGCGTCC
CTCAGGCGTG CCGGATCGTT TTAGCGGATC CAAAAGCGGC ACCAGCGCGA
GCCTTGCGAT TACGGGCCTG CAAAGCGAAG ACGAAGCGGA TTATTATTGC
TCTACTTATG ATACTTTTTC TATTGTGTTT GGCGGCGGCA CGAAGTTAAC
CGTTCTTGGC CAGCCGAAAG CCGCACCGAG TGTGACGCTG TTTCCGCCGA
GCAGCGAAGA ATTGCAGGCG AACAAAGCGA CCCTGGTGTG CCTGATTAGC

GACTTTTATC CGGGAGCCGT GACAGTGGCC TGGAAGGCAG ATAGCAGCCC
CGTCAAGGCG GGAGTGGAGA CCACCACACC CTCCAAACAA AGCAACAACA
AGTACGCGGC CAGCAGCTAT CTGAGCCTGA CGCCTGAGCA GTGGAAGTCC
CACAGAAGCT ACAGCTGCCA GGTCACGCAT GAGGGGAGCA CCGTGGAAAA
AACCGTTGCG CCGACTGAGG CCTGATAAGC ATGCGTAGGA GAAAATAAAA
TGAAACAAAG CACTATTGCA CTGGCACTCT TACCGTTGCT CTTCACCCCT
GTTACCAAAG CCCAGGTGCA ATTGCAACAG TCTGGTCCGG GCCTGGTGAA
ACCGAGCCAA ACCCTGAGCC TGACCTGTGC GATTTCCGGA GATAGCGTGA
GCGATAATTC TGCTGCTTGG TCTTGGATTC GCCAGTCTCC TGGGCGTGGC
CTCGAGTGGC TGGGCCTTAT CTATCTTCGT AGCAAGTGGG ATAACGATTA
TGCGGTGAGC GTGAAAAGCC GGATTACCAT CAACCCGGAT ACTTCGAAAA
ACCAGTTTAG CCTGCAACTG AACAGCGTGA CCCCGGAAGA TACGGCCGTG
TATTATTGCG CGCGTACTGG TCGTGCTGAT GAGTTTGATG TTTGGGGCCA
AGGCACCCTG GTGACGGTTA GCTCAGCGTC GACCAAAGGT CCAAGCGTGT
TTCCGCTGGC TCCGAGCAGC AAAAGCACCA GCGGCGGCAC GGCTGCCCTG
GGCTGCCTGG TTAAAGATTA TTTCCCGGAA CCAGTCACCG TGAGCTGGAA
CAGCGGGGCG CTGACCAGCG GCGTGCATAC CTTTCCGGCG GTGCTGCAAA
GCAGCGGCCT GTATAGCCTG AGCAGCGTTG TGACCGTGCC GAGCAGCAGC
TTAGGCACTC AGACCTATAT TTGCAACGTG AACCATAAAC CGAGCAACAC
CAAAGTGGAT AAAAAAGTGG AACCGAAAAG CGAATTCGAG CAGAAGCTGA
TCTCTGAGGA GGATCTGAAC GGCGCGCCGC ACCATCATCA CCATCACTGA
TAAGCTTGAC CTGTGAAGTG AAAAATGGCG CAGATTGTGC GACATTTTTT
TTGTCTGCCG TTTAATTAAA GGGGGGGGGG GGCCGGCCTG GGGGGGGGTG
TACATGAAAT TGTAAACGTT AATATTTTGT TAAAATTCGC GTTAAATTTT
TGTTAAATCA GCTCATTTTT TAACCAATAG GCCGAAATCG GCAAAATCCC
TTATAAATCA AAAGAATAGA CCGAGATAGG GTTGAGTGTT GTTCCAGTTT
GGAACAAGAG TCCACTATTA AAGAACGTGG ACTCCAACGT CAAAGGGCGA
AAAACCGTCT ATCAGGGCGA TGGCCCACTA CGAGAACCAT CACCCTAATC
AAGTTTTTTG GGGTCGAGGT GCCGTAAAGC ACTAAATCGG AACCCTAAAG
GGAGCCCCCG ATTTAGAGCT TGACGGGGAA AGCCGGCGAA CGTGGCGAGA
AAGGAAGGGA AGAAAGCGAA AGGAGCGGGC GCTAGGGCGC TGGCAAGTGT
AGCGGTCACG CTGCGCGTAA CCACCACACC CGCCGCGCTT AATGCGCCGC

TACAGGGCGC GTGCTAGACT AGTGTTTAAA CCGGACCGGG GGGGGGCTTA
AGTGGGCTGC AAAACAAAAC GGCCTCCTGT CAGGAAGCCG CTTTTATCGG
GTAGCCTCAC TGCCCGCTTT CCAGTCGGGA AACCTGTCGT GCCAGCTGCA
TCAGTGAATC GGCCAACGCG CGGGGAGAGG CGGTTTGCGT ATTGGGAGCC
AGGGTGGTTT TTCTTTTCAC CAGTGAGACG GGCAACAGCT GATTGCCCTT
CACCGCCTGG CCCTGAGAGA GTTGCAGCAA GCGGTCCACG CTGGTTTGCC
CCAGCAGGCG AAAATCCTGT TTGATGGTGG TCAGCGGCGG GATATAACAT
GAGCTGTCCT CGGTATCGTC GTATCCCACT ACCGAGATGT CCGCACCAAC
GCGCAGCCCG GACTCGGTAA TGGCACGCAT TGCGCCCAGC GCCATCTGAT
CGTTGGCAAC CAGCATCGCA GTGGGAACGA TGCCCTCATT CAGCATTTGC
ATGGTTTGTT GAAAACCGGA CATGGCACTC CAGTCGCCTT CCCGTTCCGC
TATCGGCTGA ATTTGATTGC GAGTGAGATA TTTATGCCAG CCAGCCAGAC
GCAGACGCGC CGAGACAGAA CTTAATGGGC CAGCTAACAG CGCGATTTGC
TGGTGGCCCA ATGCGACCAG ATGCTCCACG CCCAGTCGCG TACCGTCCTC
ATGGGAGAAA ATAATACTGT TGATGGGTGT CTGGTCAGAG ACATCAAGAA
ATAACGCCGG AACATTAGTG CAGGCAGCTT CCACAGCAAT AGCATCCTGG
TCATCCAGCG GATAGTTAAT AATCAGCCCA CTGACACGTT GCGCGAGAAG
ATTGTGCACC GCCGCTTTAC AGGCTTCGAC GCCGCTTCGT TCTACCATCG
ACACGACCAC GCTGGCACCC AGTTGATCGG CGCGAGATTT AATCGCCGCG
ACAATTTGCG ACGGCGCGTG CAGGGCCAGA CTGGAGGTGG CAACGCCAAT
CAGCAACGAC TGTTTGCCCG CCAGTTGTTG TGCCACGCGG TTAGGAATGT
AATTCAGCTC CGCCATCGCC GCTTCCACTT TTTCCCGCGT TTTCGCAGAA
ACGTGGCTGG CCTGGTTCAC CACGCGGGAA ACGGTCTGAT AAGAGACACC
GGCATACTCT GCGACATCGT ATAACGTTAC TGGTTTCACA TTCACCACCC
TGAATTGACT CTCTTCCGGG CGCTATCATG CCATACCGCG AAAGGTTTTG
CGCCATTCGA TGCTAGCCAT GTGAGCAAAA GGCCAGCAAA AGGCCAGGAA
CCGTAAAAAG GCCGCGTTGC TGGCGTTTTT CCATAGGCTC CGCCCCCCTG
ACGAGCATCA CAAAAATCGA CGCTCAAGTC AGAGGTGGCG AAACCCGACA
GGACTATAAA GATACCAGGC GTTTCCCCCT GGAAGCTCCC TCGTGCGCTC
TCCTGTTCCG ACCCTGCCGC TTACCGGATA CCTGTCCGCC TTTCTCCCTT
CGGGAAGCGT GGCGCTTTCT CATAGCTCAC GCTGTAGGTA TCTCAGTTCG
GTGTAGGTCG TTCGCTCCAA GCTGGGCTGT GTGCACGAAC CCCCCGTTCA

GCCCGACCGC TGCGCCTTAT CCGGTAACTA TCGTCTTGAG TCCAACCCGG
TAAGACACGA CTTATCGCCA CTGGCAGCAG CCACTGGTAA CAGGATTAGC
AGAGCGAGGT ATGTAGGCGG TGCTACAGAG TTCTTGAAGT GGTGGCCTAA
CTACGGCTAC ACTAGAAGAA CAGTATTTGG TATCTGCGCT CTGCTGTAGC
CAGTTACCTT CGGAAAAAGA GTTGGTAGCT CTTGATCCGG CAAACAAACC
ACCGCTGGTA GCGGTGGTTT TTTTGTTTGC AAGCAGCAGA TTACGCGCAG
AAAAAAAGGA TCTCAAGAAG ATCCTTTGAT CTTTTCTACG GGGTCTGACG
CTCAGTGGAA CGAAAACTCA CGTTAAGGGA TTTTGGTCAG ATCTAGCACC
AGGCGTTTAA GGGCACCAAT AACTGCCTTA AAAAAATTAC GCCCCGCCCT
GCCACTCATC GCAGTACTGT TGTAATTCAT TAAGCATTCT GCCGACATGG
AAGCCATCAC AAACGGCATG ATGAACCTGA ATCGCCAGCG GCATCAGCAC
CTTGTCGCCT TGCGTATAAT ATTTGCCCAT AGTGAAAACG GGGGCGAAGA
AGTTGTCCAT ATTGGCTACG TTTAAATCAA AACTGGTGAA ACTCACCCAG
GGATTGGCTG AGACGAAAAA CATATTCTCA ATAAACCCTT TAGGGAAATA
GGCCAGGTTT TCACCGTAAC ACGCCACATC TTGCGAATAT ATGTGTAGAA
ACTGCCGGAA ATCGTCGTGG TATTCACTCC AGAGCGATGA AAACGTTTCA
GTTTGCTCAT GGAAAACGGT GTAACAAGGG TGAACACTAT CCCATATCAC
CAGCTCACCG TCTTTCATTG CCATACGGAA CTCCGGGTGA GCATTCATCA
GGCGGGCAAG AATGTGAATA AAGGCCGGAT AAAACTTGTG CTTATTTTTC
TTTACGGTCT TTAAAAAGGC CGTAATATCC AGCTGAACGG TCTGGTTATA
GGTACATTGA GCAACTGACT GAAATGCCTC AAAATGTTCT TTACGATGCC
ATTGGGATAT ATCAACGGTG GTATATCCAG TGATTTTTTT CTCCATTTTA
GCTTCCTTAG CTCCTGAAAA TCTCGATAAC TCAAAAAATA CGCCCGGTAG
TGATCTTATT TCATTATGGT GAAAGTTGGA ACCTCACCCG ACGTCTAATG
TGAGTTAGCT CACTCATTAG GCACCCCAGG CTTTACACTT TATGCTTCCG
GCTCGTATGT TGTGTGGAAT TGTGAGCGGA TAACAATTTC ACACAGGAAA
CAGCTATGAC CATGATTACG AATTT

SEQ ID NO: 40

IgG4 Expression Vector pMORPH®_h_Igγ4

AATTGCATGA AGAATCTGCT TAGGGTTAGG CGTTTTGCGC TGCTTCGCGA
TGTACGGGCC AGATATACGC GTTGACATTG ATTATTGACT AGTTATTAAT
AGTAATCAAT TACGGGGTCA TTAGTTCATA GCCCATATAT GGAGTTCCGC
GTTACATAAC TTACGGTAAA TGGCCCGCCT GGCTGACCGC CCAACGACCC
CCGCCCATTG ACGTCAATAA TGACGTATGT TCCCATAGTA ACGCCAATAG
GGACTTTCCA TTGACGTCAA TGGGTGGACT ATTTACGGTA AACTGCCCAC
TTGGCAGTAC ATCAAGTGTA TCATATGCCA AGTACGCCCC CTATTGACGT
CAATGACGGT AAATGGCCCG CCTGGCATTA TGCCCAGTAC ATGACCTTAT
GGGACTTTCC TACTTGGCAG TACATCTACG TATTAGTCAT CGCTATTACC
ATGGTGATGC GGTTTTGGCA GTACATCAAT GGGCGTGGAT AGCGGTTTGA
CTCACGGGGA TTTCCAAGTC TCCACCCCAT TGACGTCAAT GGGAGTTTGT
TTTGGCACCA AAATCAACGG GACTTTCCAA AATGTCGTAA CAACTCCGCC
CCATTGACGC AAATGGGCGG TAGGCGTGTA CGGTGGGAGG TCTATATAAG
CAGAGCTCTC TGGCTAACTA GAGAACCCAC TGCTTACTGG CTTATCGAAA
TTAATACGAC TCACTATAGG GAGACCCAAG CTGGCTAGCG CCACCATGAA
ACACCTGTGG TTCTTCCTCC TGCTGGTGGC AGCTCCCAGA TGGGTCCTGT
CCCAGGTGGA ATTGCAACAG TCTGGTCCGG GCCTGGTGAA ACCGAGCCAA
ACCCTGAGCC TGACCTGTGC GATTTCCGGA GATAGCGTGA GCGATAATTC
TGCTGCTTGG TCTTGGATTC GCCAGTCTCC TGGGCGTGGC CTCGAGTGGC
TGGGCCTTAT CTATCTTCGT AGCAAGTGGG ATAACGATTA TGCGGTGAGC
GTGAAAAGCC GGATTACCAT CAACCCGGAT ACTTCGAAAA ACCAGTTTAG
CCTGCAACTG AACAGCGTGA CCCCGGAAGA TACGGCCGTG TATTATTGCG
CGCGTACTGG TCGTGCTGAT GAGTTTGATG TTTGGGGCCA AGGCACCCTG
GTGACGGTTA GCTCAGCTTC CACCAAGGGA CCATCCGTCT TCCCCCTGGC
GCCCTGCTCC AGGAGCACCT CCGAGAGCAC AGCCGCCCTG GGCTGCCTGG
TCAAGGACTA CTTCCCCGAA CCGGTGACGG TGTCGTGGAA CTCAGGCGCC
CTGACCAGCG GCGTGCACAC CTTCCCGGCT GTCCTACAGT CCTCAGGACT
CTACTCCCTC AGCAGCGTGG TGACCGTGCC CTCCAGCAGC TTGGGCACGA
AGACCTACAC CTGCAACGTA GATCACAAGC CCAGCAACAC CAAGGTGGAC
AAGAGAGTTG AGTCCAAATA TGGTCCCCCA TGCCCATCAT GCCCAGCACC
TGAGTTCCTG GGGGGACCAT CAGTCTTCCT GTTCCCCCCA AAACCCAAGG
ACACTCTCAT GATCTCCCGG ACCCCTGAGG TCACGTGCGT GGTGGTGGAC

GTGAGCCAGG AAGACCCCGA GGTCCAGTTC AACTGGTACG TGGATGGCGT
GGAGGTGCAT AATGCCAAGA CAAAGCCGCG GGAGGAGCAG TTCAACAGCA
CGTACCGTGT GGTCAGCGTC CTCACCGTCC TGCACCAGGA CTGGCTGAAC
GGCAAGGAGT ACAAGTGCAA GGTCTCCAAC AAAGGCCTCC CGTCCTCCAT
CGAGAAAACC ATCTCCAAAG CCAAAGGGCA GCCCCGAGAG CCACAGGTGT
ACACCCTGCC CCCATCCCAG GAGGAGATGA CCAAGAACCA GGTCAGCCTG
ACCTGCCTGG TCAAAGGCTT CTACCCCAGC GACATCGCCG TGGAGTGGGA
GAGCAATGGG CAGCCGGAGA ACAACTACAA GACCACGCCT CCCGTGCTGG
ACTCCGACGG CTCCTTCTTC CTCTACAGCA GGCTAACCGT GGACAAGAGC
AGGTGGCAGG AGGGGAATGT CTTCTCATGC TCCGTGATGC ATGAGGCTCT
GCACAACCAC TACACACAGA AGAGCCTCTC CCTGTCTCTG GGTAAATGAG
GGCCCGTTTA AACCCGCTGA TCAGCCTCGA CTGTGCCTTC TAGTTGCCAG
CCATCTGTTG TTTGCCCCTC CCCCGTGCCT TCCTTGACCC TGGAAGGTGC
CACTCCCACT GTCCTTTCCT AATAAAATGA GGAAATTGCA TCGCATTGTC
TGAGTAGGTG TCATTCTATT CTGGGGGGTG GGGTGGGGCA GGACAGCAAG
GGGGAGGATT GGGAAGACAA TAGCAGGCAT GCTGGGGATG CGGTGGGCTC
TATGGCTTCT GAGGCGGAAA GAACCAGCTG GGGCTCTAGG GGGTATCCCC
ACGCGCCCTG TAGCGGCGCA TTAAGCGCGG CGGGTGTGGT GGTTACGCGC
AGCGTGACCG CTACACTTGC CAGCGCCCTA GCGCCCGCTC CTTTCGCTTT
CTTCCCTTCC TTTCTCGCCA CGTTCGCCGG CTTTCCCCGT CAAGCTCTAA
ATCGGGGCAT CCCTTTAGGG TTCCGATTTA GTGCTTTACG GCACCTCGAC
CCCAAAAAAC TTGATTAGGG TGATGGTTCA CGTAGTGGGC CATCGCCCTG
ATAGACGGTT TTTCGCCCTT TGACGTTGGA GTCCACGTTC TTTAATAGTG
GACTCTTGTT CCAAACTGGA ACAACACTCA ACCCTATCTC GGTCTATTCT
TTTGATTTAT AAGGGATTTT GGGGATTTCG GCCTATTGGT TAAAAAATGA
GCTGATTTAA CAAAAATTTA ACGCGAATTA ATTCTGTGGA ATGTGTGTCA
GTTAGGGTGT GGAAAGTCCC CAGGCTCCCC AGGCAGGCAG AAGTATGCAA
AGCATGCATC TCAATTAGTC AGCAACCAGG TGTGGAAAGT CCCCAGGCTC
CCCAGCAGGC AGAAGTATGC AAAGCATGCA TCTCAATTAG TCAGCAACCA
TAGTCCCGCC CCTAACTCCG CCCATCCCGC CCCTAACTCC GCCCAGTTCC
GCCCATTCTC CGCCCCATGG CTGACTAATT TTTTTTATTT ATGCAGAGGC
CGAGGCCGCC TCTGCCTCTG AGCTATTCCA GAAGTAGTGA GGAGGCTTTT

TTGGAGGCCT AGGCTTTTGC AAAAAGCTCC CGGGAGCTTG TATATCCATT
TTCGGATCTG ATCAAGAGAC AGGATGAGGA TCGTTTCGCA TGATTGAACA
AGATGGATTG CACGCAGGTT CTCCGGCCGC TTGGGTGGAG AGGCTATTCG
GCTATGACTG GGCACAACAG ACAATCGGCT GCTCTGATGC CGCCGTGTTC
CGGCTGTCAG CGCAGGGGCG CCCGGTTCTT TTTGTCAAGA CCGACCTGTC
CGGTGCCCTG AATGAACTGC AGGACGAGGC AGCGCGGCTA TCGTGGCTGG
CCACGACGGG CGTTCCTTGC GCAGCTGTGC TCGACGTTGT CACTGAAGCG
GGAAGGGACT GGCTGCTATT GGGCGAAGTG CCGGGGCAGG ATCTCCTGTC
ATCTCACCTT GCTCCTGCCG AGAAAGTATC CATCATGGCT GATGCAATGC
GGCGGCTGCA TACGCTTGAT CCGGCTACCT GCCCATTCGA CCACCAAGCG
AAACATCGCA TCGAGCGAGC ACGTACTCGG ATGGAAGCCG GTCTTGTCGA
TCAGGATGAT CTGGACGAAG AGCATCAGGG GCTCGCGCCA GCCGAACTGT
TCGCCAGGCT CAAGGCGCGC ATGCCCGACG GCGAGGATCT CGTCGTGACC
CATGGCGATG CCTGCTTGCC GAATATCATG GTGGAAAATG GCCGCTTTTC
TGGATTCATC GACTGTGGCC GGCTGGGTGT GGCGGACCGC TATCAGGACA
TAGCGTTGGC TACCCGTGAT ATTGCTGAAG AGCTTGGCGG CGAATGGGCT
GACCGCTTCC TCGTGCTTTA CGGTATCGCC GCTCCCGATT CGCAGCGCAT
CGCCTTCTAT CGCCTTCTTG ACGAGTTCTT CTGAGCGGGA CTCTGGGGTT
CGAAATGACC GACCAAGCGA CGCCCAACCT GCCATCACGA GATTTCGATT
CCACCGCCGC CTTCTATGAA AGGTTGGGCT TCGGAATCGT TTTCCGGGAC
GCCGGCTGGA TGATCCTCCA GCGCGGGGAT CTCATGCTGG AGTTCTTCGC
CCACCCCAAC TTGTTTATTG CAGCTTATAA TGGTTACAAA TAAAGCAATA
GCATCACAAA TTTCACAAAT AAAGCATTTT TTTCACTGCA TTCTAGTTGT
GGTTTGTCCA AACTCATCAA TGTATCTTAT CATGTCTGTA TACCGTCGAC
CTCTAGCTAG AGCTTGGCGT AATCATGGTC ATAGCTGTTT CCTGTGTGAA
ATTGTTATCC GCTCACAATT CCACACAACA TACGAGCCGG AAGCATAAAG
TGTAAAGCCT GGGGTGCCTA ATGAGTGAGC TAACTCACAT TAATTGCGTT
GCGCTCACTG CCCGCTTTCC AGTCGGGAAA CCTGTCGTGC CAGCTGCATT
AATGAATCGG CCAACGCGCG GGGAGAGGCG GTTTGCGTAT TGGGCGCTCT
TCCGCTTCCT CGCTCACTGA CTCGCTGCGC TCGGTCGTTC GGCTGCGGCG
AGCGGTATCA GCTCACTCAA AGGCGGTAAT ACGGTTATCC ACAGAATCAG
GGGATAACGC AGGAAAGAAC ATGTGAGCAA AAGGCCAGCA AAAGGCCAGG

AACCGTAAAA AGGCCGCGTT GCTGGCGTTT TTCCATAGGC TCCGCCCCCC
TGACGAGCAT CACAAAAATC GACGCTCAAG TCAGAGGTGG CGAAACCCGA
CAGGACTATA AAGATACCAG GCGTTTCCCC CTGGAAGCTC CCTCGTGCGC
TCTCCTGTTC CGACCCTGCC GCTTACCGGA TACCTGTCCG CCTTTCTCCC
TTCGGGAAGC GTGGCGCTTT CTCAATGCTC ACGCTGTAGG TATCTCAGTT
CGGTGTAGGT CGTTCGCTCC AAGCTGGGCT GTGTGCACGA ACCCCCCGTT
CAGCCCGACC GCTGCGCCTT ATCCGGTAAC TATCGTCTTG AGTCCAACCC
GGTAAGACAC GACTTATCGC CACTGGCAGC AGCCACTGGT AACAGGATTA
GCAGAGCGAG GTATGTAGGC GGTGCTACAG AGTTCTTGAA GTGGTGGCCT
AACTACGGCT ACACTAGAAG GACAGTATTT GGTATCTGCG CTCTGCTGAA
GCCAGTTACC TTCGGAAAAA GAGTTGGTAG CTCTTGATCC GGCAAACAAA
CCACCGCTGG TAGCGGTGGT TTTTTTGTTT GCAAGCAGCA GATTACGCGC
AGAAAAAAAG GATCTCAAGA AGATCCTTTG ATCTTTTCTA CGGGGTCTGA
CGCTCAGTGG AACGAAAACT CACGTTAAGG GATTTTGGTC ATGAGATTAT
CAAAAAGGAT CTTCACCTAG ATCCTTTTAA ATTAAAAATG AAGTTTTAAA
TCAATCTAAA GTATATATGA GTAAACTTGG TCTGACAGTT ACCAATGCTT
AATCAGTGAG GCACCTATCT CAGCGATCTG TCTATTTCGT TCATCCATAG
TTGCCTGACT CCCCGTCGTG TAGATAACTA CGATACGGGA GGGCTTACCA
TCTGGCCCCA GTGCTGCAAT GATACCGCGA GACCCACGCT CACCGGCTCC
AGATTTATCA GCAATAAACC AGCCAGCCGG AAGGGCCGAG CGCAGAAGTG
GTCCTGCAAC TTTATCCGCC TCCATCCAGT CTATTAATTG TTGCCGGGAA
GCTAGAGTAA GTAGTTCGCC AGTTAATAGT TTGCGCAACG TTGTTGCCAT
TGCTACAGGC ATCGTGGTGT CACGCTCGTC GTTTGGTATG GCTTCATTCA
GCTCCGGTTC CCAACGATCA AGGCGAGTTA CATGATCCCC CATGTTGTGC
AAAAAAGCGG TTAGCTCCTT CGGTCCTCCG ATCGTTGTCA GAAGTAAGTT
GGCCGCAGTG TTATCACTCA TGGTTATGGC AGCACTGCAT AATTCTCTTA
CTGTCATGCC ATCCGTAAGA TGCTTTTCTG TGACTGGTGA GTACTCAACC
AAGTCATTCT GAGAATAGTG TATGCGGCGA CCGAGTTGCT CTTGCCCGGC
GTCAATACGG GATAATACCG CGCCACATAG CAGAACTTTA AAAGTGCTCA
TCATTGGAAA ACGTTCTTCG GGGCGAAAAC TCTCAAGGAT CTTACCGCTG
TTGAGATCCA GTTCGATGTA ACCCACTCGT GCACCCAACT GATCTTCAGC
ATCTTTTACT TTCACCAGCG TTTCTGGGTG AGCAAAAACA GGAAGGCAAA

ATGCCGCAAA AAAGGGAATA AGGGCGACAC GGAAATGTTG AATACTCATA
CTCTTCCTTT TTCAATATTA TTGAAGCATT TATCAGGGTT ATTGTCTCAT
GAGCGGATAC ATATTTGAAT GTATTTAGAA AAATAAACAA ATAGGGGTTC
CGCGCACATT TCCCCGAAAA GTGCCACCTG ACGTCGACGG ATCGGGAGAT
CTCCCGATCC CCTATGGTCG ACTCTCAGTA CAATCTGCTC TGATGCCGCA
TAGTTAAGCC AGTATCTGCT CCCTGCTTGT GTGTTGGAGG TCGCTGAGTA
GTGCGCGAGC AAAATTTAAG CTACAACAAG GCAAGGCTTG ACCGAC

SEQ ID NO: 41

IgG Lambda Chain Expression Vector pMORPH®_h_Ig_lambda

AATTGCATGA AGAATCTGCT TAGGGTTAGG CGTTTTGCGC TGCTTCGCGA
TGTACGGGCC AGATATACGC GTTGACATTG ATTATTGACT AGTTATTAAT
AGTAATCAAT TACGGGGTCA TTAGTTCATA GCCCATATAT GGAGTTCCGC
GTTACATAAC TTACGGTAAA TGGCCCGCCT GGCTGACCGC CCAACGACCC
CCGCCCATTG ACGTCAATAA TGACGTATGT TCCCATAGTA ACGCCAATAG
GGACTTTCCA TTGACGTCAA TGGGTGGACT ATTTACGGTA AACTGCCCAC
TTGGCAGTAC ATCAAGTGTA TCATATGCCA AGTACGCCCC CTATTGACGT
CAATGACGGT AAATGGCCCG CCTGGCATTA TGCCCAGTAC ATGACCTTAT
GGGACTTTCC TACTTGGCAG TACATCTACG TATTAGTCAT CGCTATTACC
ATGGTGATGC GGTTTTGGCA GTACATCAAT GGGCGTGGAT AGCGGTTTGA
CTCACGGGGA TTTCCAAGTC TCCACCCCAT TGACGTCAAT GGGAGTTTGT
TTTGGCACCA AAATCAACGG GACTTTCCAA AATGTCGTAA CAACTCCGCC
CCATTGACGC AAATGGGCGG TAGGCGTGTA CGGTGGGAGG TCTATATAAG
CAGAGCTCTC TGGCTAACTA GAGAACCCAC TGCTTACTGG CTTATCGAAA
TTAATACGAC TCACTATAGG GAGACCCAAG CTGGCTAGCG CCACCATGGC
CTGGGCTCTG CTGCTCCTCA CCCTCCTCAC TCAGGGCACA GGATCCTGGG
CTGATATCGT GCTGACCCAG CCGCCTTCAG TGAGTGGCGC ACCAGGTCAG
CGTGTGACCA TCTCGTGTAG CGGCAGCAGC AGCAACATTG GTAATAATTA
TGTGTCTTGG TACCAGCAGT TGCCCGGGAC GGCGCCGAAA CTTCTGATTT
CTCGTAATTC TAAGCGTCCC TCAGGCGTGC CGGATCGTTT TAGCGGATCC

AAAAGCGGCA CCAGCGCGAG CCTTGCGATT ACGGGCCTGC AAAGCGAAGA
CGAAGCGGAT TATTATTGCT CTACTTATGA TACTTTTTCT ATTGTGTTTG
GCGGCGGCAC GAAGTTAACC GTCCTAGGTC AGCCCAAGGC TGCCCCCTCG
GTCACTCTGT TCCCGCCCTC CTCTGAGGAG CTTCAAGCCA ACAAGGCCAC
ACTGGTGTGT CTCATAAGTG ACTTCTACCC GGGAGCCGTG ACAGTGGCCT
GGAAGGGAGA TAGCAGCCCC GTCAAGGCGG GAGTGGAGAC CACCACACCC
TCCAAACAAA GCAACAACAA GTACGCGGCC AGCAGCTATC TGAGCCTGAC
GCCTGAGCAG TGGAAGTCCC ACAGAAGCTA CAGCTGCCAG GTCACGCATG
AAGGGAGCAC CGTGGAGAAG ACAGTGGCCC CTACAGAATG TTCATAGGGG
CCCGTTTAAA CCCGCTGATC AGCCTCGACT GTGCCTTCTA GTTGCCAGCC
ATCTGTTGTT TGCCCCTCCC CCGTGCCTTC CTTGACCCTG GAAGGTGCCA
CTCCCACTGT CCTTTCCTAA TAAAATGAGG AAATTGCATC GCATTGTCTG
AGTAGGTGTC ATTCTATTCT GGGGGGTGGG GTGGGGCAGG ACAGCAAGGG
GGAGGATTGG GAAGACAATA GCAGGCATGC TGGGGATGCG GTGGGCTCTA
TGGCTTCTGA GGCGGAAAGA ACCAGCTGGG GCTCTAGGGG GTATCCCCAC
GCGCCCTGTA GCGGCGCATT AAGCGCGGCG GGTGTGGTGG TTACGCGCAG
CGTGACCGCT ACACTTGCCA GCGCCCTAGC GCCCGCTCCT TTCGCTTTCT
TCCCTTCCTT TCTCGCCACG TTCGCCGGCT TTCCCCGTCA AGCTCTAAAT
CGGGGCATCC CTTTAGGGTT CCGATTTAGT GCTTTACGGC ACCTCGACCC
CAAAAAACTT GATTAGGGTG ATGGTTCACG TAGTGGGCCA TCGCCCTGAT
AGACGGTTTT TCGCCCTTTG ACGTTGGAGT CCACGTTCTT TAATAGTGGA
CTCTTGTTCC AAACTGGAAC AACACTCAAC CCTATCTCGG TCTATTCTTT
TGATTTATAA GGGATTTTGG GGATTTCGGC CTATTGGTTA AAAAATGAGC
TGATTTAACA AAAATTTAAC GCGAATTAAT TCTGTGGAAT GTGTGTCAGT
TAGGGTGTGG AAAGTCCCCA GGCTCCCCAG GCAGGCAGAA GTATGCAAAG
CATGCATCTC AATTAGTCAG CAACCAGGTG TGGAAAGTCC CCAGGCTCCC
CAGCAGGCAG AAGTATGCAA AGCATGCATC TCAATTAGTC AGCAACCATA
GTCCCGCCCC TAACTCCGCC CATCCCGCCC CTAACTCCGC CCAGTTCCGC
CCATTCTCCG CCCCATGGCT GACTAATTTT TTTTATTTAT GCAGAGGCCG
AGGCCGCCTC TGCCTCTGAG CTATTCCAGA AGTAGTGAGG AGGCTTTTTT
GGAGGCCTAG GCTTTTGCAA AAAGCTCCCG GGAGCTTGTA TATCCATTTT
CGGATCTGAT CAGCACGTGT TGACAATTAA TCATCGGCAT AGTATATCGG

CATAGTATAA TACGACAAGG TGAGGAACTA AACCATGGCC AAGTTGACCA
GTGCCGTTCC GGTGCTCACC GCGCGCGACG TCGCCGGAGC GGTCGAGTTC
TGGACCGACC GGCTCGGGTT CTCCCGGGAC TTCGTGGAGG ACGACTTCGC
CGGTGTGGTC CGGGACGACG TGACCCTGTT CATCAGCGCG GTCCAGGACC
AGGTGGTGCC GGACAACACC CTGGCCTGGG TGTGGGTGCG CGGCCTGGAC
GAGCTGTACG CCGAGTGGTC GGAGGTCGTG TCCACGAACT TCCGGGACGC
CTCCGGGCCG GCCATGACCG AGATCGGCGA GCAGCCGTGG GGGCGGGAGT
TCGCCCTGCG CGACCCGGCC GGCAACTGCG TGCACTTCGT GGCCGAGGAG
CAGGACTGAC ACGTGCTACG AGATTTCGAT TCCACCGCCG CCTTCTATGA
AAGGTTGGGC TTCGGAATCG TTTTCCGGGA CGCCGGCTGG ATGATCCTCC
AGCGCGGGGA TCTCATGCTG GAGTTCTTCG CCCACCCCAA CTTGTTTATT
GCAGCTTATA ATGGTTACAA ATAAAGCAAT AGCATCACAA ATTTCACAAA
TAAAGCATTT TTTTCACTGC ATTCTAGTTG TGGTTTGTCC AAACTCATCA
ATGTATCTTA TCATGTCTGT ATACCGTCGA CCTCTAGCTA GAGCTTGGCG
TAATCATGGT CATAGCTGTT TCCTGTGTGA AATTGTTATC CGCTCACAAT
TCCACACAAC ATACGAGCCG GAAGCATAAA GTGTAAAGCC TGGGGTGCCT
AATGAGTGAG CTAACTCACA TTAATTGCGT TGCGCTCACT GCCCGCTTTC
CAGTCGGGAA ACCTGTCGTG CCAGCTGCAT TAATGAATCG GCCAACGCGC
GGGGAGAGGC GGTTTGCGTA TTGGGCGCTC TTCCGCTTCC TCGCTCACTG
ACTCGCTGCG CTCGGTCGTT CGGCTGCGGC GAGCGGTATC AGCTCACTCA
AAGGCGGTAA TACGGTTATC CACAGAATCA GGGGATAACG CAGGAAAGAA
CATGTGAGCA AAAGGCCAGC AAAAGGCCAG GAACCGTAAA AAGGCCGCGT
TGCTGGCGTT TTTCCATAGG CTCCGCCCCC CTGACGAGCA TCACAAAAAT
CGACGCTCAA GTCAGAGGTG GCGAAACCCG ACAGGACTAT AAAGATACCA
GGCGTTTCCC CCTGGAAGCT CCCTCGTGCG CTCTCCTGTT CCGACCCTGC
CGCTTACCGG ATACCTGTCC GCCTTTCTCC CTTCGGGAAG CGTGGCGCTT
TCTCAATGCT CACGCTGTAG GTATCTCAGT TCGGTGTAGG TCGTTCGCTC
CAAGCTGGGC TGTGTGCACG AACCCCCCGT TCAGCCCGAC CGCTGCGCCT
TATCCGGTAA CTATCGTCTT GAGTCCAACC CGGTAAGACA CGACTTATCG
CCACTGGCAG CAGCCACTGG TAACAGGATT AGCAGAGCGA GGTATGTAGG
CGGTGCTACA GAGTTCTTGA AGTGGTGGCC TAACTACGGC TACACTAGAA
GGACAGTATT TGGTATCTGC GCTCTGCTGA AGCCAGTTAC CTTCGGAAAA

AGAGTTGGTA GCTCTTGATC CGGCAAACAA ACCACCGCTG GTAGCGGTGG
TTTTTTTGTT TGCAAGCAGC AGATTACGCG CAGAAAAAAA GGATCTCAAG
AAGATCCTTT GATCTTTTCT ACGGGGTCTG ACGCTCAGTG GAACGAAAAC
TCACGTTAAG GGATTTTGGT CATGAGATTA TCAAAAAGGA TCTTCACCTA
GATCCTTTTA AATTAAAAAT GAAGTTTTAA ATCAATCTAA AGTATATATG
AGTAAACTTG GTCTGACAGT TACCAATGCT TAATCAGTGA GGCACCTATC
TCAGCGATCT GTCTATTTCG TTCATCCATA GTTGCCTGAC TCCCCGTCGT
GTAGATAACT ACGATACGGG AGGGCTTACC ATCTGGCCCC AGTGCTGCAA
TGATACCGCG AGACCCACGC TCACCGGCTC CAGATTTATC AGCAATAAAC
CAGCCAGCCG GAAGGGCCGA GCGCAGAAGT GGTCCTGCAA CTTTATCCGC
CTCCATCCAG TCTATTAATT GTTGCCGGGA AGCTAGAGTA AGTAGTTCGC
CAGTTAATAG TTTGCGCAAC GTTGTTGCCA TTGCTACAGG CATCGTGGTG
TCACGCTCGT CGTTTGGTAT GGCTTCATTC AGCTCCGGTT CCCAACGATC
AAGGCGAGTT ACATGATCCC CCATGTTGTG CAAAAAAGCG GTTAGCTCCT
TCGGTCCTCC GATCGTTGTC AGAAGTAAGT TGGCCGCAGT GTTATCACTC
ATGGTTATGG CAGCACTGCA TAATTCTCTT ACTGTCATGC CATCCGTAAG
ATGCTTTTCT GTGACTGGTG AGTACTCAAC CAAGTCATTC TGAGAATAGT
GTATGCGGCG ACCGAGTTGC TCTTGCCCGG CGTCAATACG GGATAATACC
GCGCCACATA GCAGAACTTT AAAAGTGCTC ATCATTGGAA AACGTTCTTC
GGGGCGAAAA CTCTCAAGGA TCTTACCGCT GTTGAGATCC AGTTCGATGT
AACCCACTCG TGCACCCAAC TGATCTTCAG CATCTTTTAC TTTCACCAGC
GTTTCTGGGT GAGCAAAAAC AGGAAGGCAA AATGCCGCAA AAAAGGGAAT
AAGGGCGACA CGGAAATGTT GAATACTCAT ACTCTTCCTT TTTCAATATT
ATTGAAGCAT TTATCAGGGT TATTGTCTCA TGAGCGGATA CATATTTGAA
TGTATTTAGA AAAATAAACA AATAGGGGTT CCGCGCACAT TTCCCCGAAA
AGTGCCACCT GACGTCGACG GATCGGGAGA TCTCCCGATC CCCTATGGTC
GACTCTCAGT ACAATCTGCT CTGATGCCGC ATAGTTAAGC CAGTATCTGC
TCCCTGCTTG TGTGTTGGAG GTCGCTGAGT AGTGCGCGAG CAAAATTTAA
GCTACAACAA GGCAAGGCTT GACCGAC

SEQ ID NO: 42

IgG Kappa Chain Expression Vector pMORPH®_h_Ig_kappa

AATTGCATGA AGAATCTGCT TAGGGTTAGG CGTTTTGCGC TGCTTCGCGA
TGTACGGGCC AGATATACGC GTTGACATTG ATTATTGACT AGTTATTAAT
AGTAATCAAT TACGGGGTCA TTAGTTCATA GCCCATATAT GGAGTTCCGC
GTTACATAAC TTACGGTAAA TGGCCCGCCT GGCTGACCGC CCAACGACCC
CCGCCCATTG ACGTCAATAA TGACGTATGT TCCCATAGTA ACGCCAATAG
GGACTTTCCA TTGACGTCAA TGGGTGGAGT ATTTACGGTA AACTGCCCAC
TTGGCAGTAC ATCAAGTGTA TCATATGCCA AGTACGCCCC CTATTGACGT
CAATGACGGT AAATGGCCCG CCTGGCATTA TGCCCAGTAC ATGACCTTAT
GGGACTTTCC TACTTGGCAG TACATCTACG TATTAGTCAT CGCTATTACC
ATGGTGATGC GGTTTTGGCA GTACATCAAT GGGCGTGGAT AGCGGTTTGA
CTCACGGGGA TTTCCAAGTC TCCACCCCAT TGACGTCAAT GGGAGTTTGT
TTTGGCACCA AAATCAACGG GACTTTCCAA AATGTCGTAA CAACTCCGCC
CCATTGACGC AAATGGGCGG TAGGCGTGTA CGGTGGGAGG TCTATATAAG
CAGAGCTCTC TGGCTAACTA GAGAACCCAC TGCTTACTGG CTTATCGAAA
TTAATACGAC TCACTATAGG GAGACCCAAG CTGGCTAGCG CCACCATGGT
GTTGCAGACC CAGGTCTTCA TTTCTCTGTT GCTCTGGATC TCTGGTGCCT
ACGGGGATAT CCAGATGACC CAGAGCCCGT CTAGCCTGAG CGCGAGCGTG
GGTGATCGTG TGACCATTAC CTGCAGAGCG AGCCAGTCTA TTTCTAATTG
GCTGAATTGG TACCAGCAGA AACCAGGTAA AGCACCGAAA CTATTAATTT
ATAAGGCTTC TACTTTGCAA AGCGGGGTCC CGTCCCGTTT TAGCGGCTCT
GGATCCGGCA CTGATTTTAC CCTGACCATT AGCAGCCTGC AACCTGAAGA
CTTTGCGACT TATTATTGCC AGCAGTATGG TAATATTCCT ATTACCTTTG
GCCAGGGTAC GAAAGTTGAA ATTAAACGTA CGGTGGCTGC ACCATCTGTC
TTCATCTTCC CGCCATCTGA TGAGCAGTTG AAATCTGGAA CTGCCTCTGT
TGTGTGCCTG CTGAATAACT TCTATCCCAG AGAGGCCAAA GTACAGTGGA
AGGTGGATAA CGCCCTCCAA TCGGGTAACT CCCAGGAGAG TGTCACAGAG
CAGGACAGCA AGGACAGCAC CTACAGCCTC AGCAGCACCC TGACGCTGAG
CAAAGCAGAC TACGAGAAAC ACAAAGTCTA CGCCTGCGAA GTCACCCATC
AGGGCCTGAG CTCGCCCGTC ACAAAGAGCT TCAACAGGGG AGAGTGTTAG
GGGCCCGTTT AAACCCGCTG ATCAGCCTCG ACTGTGCCTT CTAGTTGCCA

GCCATCTGTT GTTTGCCCCT CCCCCGTGCC TTCCTTGACC CTGGAAGGTG
CCACTCCCAC TGTCCTTTCC TAATAAAATG AGGAAATTGC ATCGCATTGT
CTGAGTAGGT GTCATTCTAT TCTGGGGGGT GGGGTGGGGC AGGACAGCAA
GGGGGAGGAT TGGGAAGACA ATAGCAGGCA TGCTGGGGAT GCGGTGGGCT
CTATGGCTTC TGAGGCGGAA AGAACCAGCT GGGGCTCTAG GGGGTATCCC
CACGCGCCCT GTAGCGGCGC ATTAAGCGCG GCGGGTGTGG TGGTTACGCG
CAGCGTGACC GCTACACTTG CCAGCGCCCT AGCGCCCGCT CCTTTCGCTT
TCTTCCCTTC CTTTCTCGCC ACGTTCGCCG GCTTTCCCCG TCAAGCTCTA
AATCGGGGGC TCCCTTTAGG GTTCCGATTT AGTGCTTTAC GGCACCTCGA
CCCCAAAAAA CTTGATTAGG GTGATGGTTC ACGTAGTGGG CCATCGCCCT
GATAGACGGT TTTTCGCCCT TTGACGTTGG AGTCCACGTT CTTTAATAGT
GGACTCTTGT TCCAAACTGG AACAACACTC AACCCTATCT CGGTCTATTC
TTTTGATTTA TAAGGGATTT TGCCGATTTC GGCCTATTGG TTAAAAAATG
AGCTGATTTA ACAAAAATTT AACGCGAATT AATTCTGTGG AATGTGTGTC
AGTTAGGGTG TGGAAAGTCC CCAGGCTCCC CAGCAGGCAG AAGTATGCAA
AGCATGCATC TCAATTAGTC AGCAACCAGG TGTGGAAAGT CCCCAGGCTC
CCCAGCAGGC AGAAGTATGC AAAGCATGCA TCTCAATTAG TCAGCAACCA
TAGTCCCGCC CCTAACTCCG CCCATCCCGC CCCTAACTCC GCCCAGTTCC
GCCCATTCTC CGCCCCATGG CTGACTAATT TTTTTTATTT ATGCAGAGGC
CGAGGCCGCC TCTGCCTCTG AGCTATTCCA GAAGTAGTGA GGAGGCTTTT
TTGGAGGCCT AGGCTTTTGC AAAAAGCTCC CGGGAGCTTG TATATCCATT
TTCGGATCTG ATCAGCACGT GTTGACAATT AATCATCGGC ATAGTATATC
GGCATAGTAT AATACGACAA GGTGAGGAAC TAAACCATGG CCAAGTTGAC
CAGTGCCGTT CCGGTGCTCA CCGCGCGCGA CGTCGCCGGA GCGGTCGAGT
TCTGGACCGA CCGGCTCGGG TTCTCCCGGG ACTTCGTGGA GGACGACTTC
GCCGGTGTGG TCCGGGACGA CGTGACCCTG TTCATCAGCG CGGTCCAGGA
CCAGGTGGTG CCGGACAACA CCCTGGCCTG GGTGTGGGTG CGCGGCCTGG
ACGAGCTGTA CGCCGAGTGG TCGGAGGTCG TGTCCACGAA CTTCCGGGAC
GCCTCCGGGC CGGCCATGAC CGAGATCGGC GAGCAGCCGT GGGGGCGGGA
GTTCGCCCTG CGCGACCCGG CCGGCAACTG CGTGCACTTC GTGGCCGAGG
AGCAGGACTG ACACGTGCTA CGAGATTTCG ATTCCACCGC CGCCTTCTAT
GAAAGGTTGG GCTTCGGAAT CGTTTTCCGG GACGCCGGCT GGATGATCCT

CCAGCGCGGG GATCTCATGC TGGAGTTCTT CGCCCACCCC AACTTGTTTA
TTGCAGCTTA TAATGGTTAC AAATAAAGCA ATAGCATCAC AAATTTCACA
AATAAAGCAT TTTTTTCACT GCATTCTAGT TGTGGTTTGT CCAAACTCAT
CAATGTATCT TATCATGTCT GTATACCGTC GACCTCTAGC TAGAGCTTGG
CGTAATCATG GTCATAGCTG TTTCCTGTGT GAAATTGTTA TCCGCTCACA
ATTCCACACA ACATACGAGC CGGAAGCATA AAGTGTAAAG CCTGGGGTGC
CTAATGAGTG AGCTAACTCA CATTAATTGC GTTGCGCTCA CTGCCCGCTT
TCCAGTCGGG AAACCTGTCG TGCCAGCTGC ATTAATGAAT CGGCCAACGC
GCGGGGAGAG GCGGTTTGCG TATTGGGCGC TCTTCCGCTT CCTCGCTCAC
TGACTCGCTG CGCTCGGTCG TTCGGCTGCG GCGAGCGGTA TCAGCTCACT
CAAAGGCGGT AATACGGTTA TCCACAGAAT CAGGGGATAA CGCAGGAAAG
AACATGTGAG CAAAAGGCCA GCAAAAGGCC AGGAACCGTA AAAAGGCCGC
GTTGCTGGCG TTTTTCCATA GGCTCCGCCC CCCTGACGAG CATCACAAAA
ATCGACGCTC AAGTCAGAGG TGGCGAAACC CGACAGGACT ATAAAGATAC
CAGGCGTTTC CCCCTGGAAG CTCCCTCGTG CGCTCTCCTG TTCCGACCCT
GCCGCTTACC GGATACCTGT CCGCCTTTCT CCCTTCGGGA AGCGTGGCGC
TTTCTCATAG CTCACGCTGT AGGTATCTCA GTTCGGTGTA GGTCGTTCGC
TCCAAGCTGG GCTGTGTGCA CGAACCCCCC GTTCAGCCCG ACCGCTGCGC
CTTATCCGGT AACTATCGTC TTGAGTCCAA CCCGGTAAGA CACGACTTAT
CGCCACTGGC AGCAGCCACT GGTAACAGGA TTAGCAGAGC GAGGTATGTA
GGCGGTGCTA CAGAGTTCTT GAAGTGGTGG CCTAACTACG GCTACACTAG
AAGAACAGTA TTTGGTATCT GCGCTCTGCT GAAGCCAGTT ACCTTCGGAA
AAAGAGTTGG TAGCTCTTGA TCCGGCAAAC AAACCACCGC TGGTAGCGGT
GGTTTTTTTG TTTGCAAGCA GCAGATTACG CGCAGAAAAA AAGGATCTCA
AGAAGATCCT TTGATCTTTT CTACGGGGTC TGACGCTCAG TGGAACGAAA
ACTCACGTTA AGGGATTTTG GTCATGAGAT TATCAAAAAG GATCTTCACC
TAGATCCTTT TAAATTAAAA ATGAAGTTTT AAATCAATCT AAAGTATATA
TGAGTAAACT TGGTCTGACA GTTACCAATG CTTAATCAGT GAGGCACCTA
TCTCAGCGAT CTGTCTATTT CGTTCATCCA TAGTTGCCTG ACTCCCCGTC
GTGTAGATAA CTACGATACG GGAGGGCTTA CCATCTGGCC CCAGTGCTGC
AATGATACCG CGAGACCCAC GCTCACCGGC TCCAGATTTA TCAGCAATAA
ACCAGCCAGC CGGAAGGGCC GAGCGCAGAA GTGGTCCTGC AACTTTATCC

GCCTCCATCC AGTCTATTAA TTGTTGCCGG GAAGCTAGAG TAAGTAGTTC
GCCAGTTAAT AGTTTGCGCA ACGTTGTTGC CATTGCTACA GGCATCGTGG
TGTCACGCTC GTCGTTTGGT ATGGCTTCAT TCAGCTCCGG TTCCCAACGA
TCAAGGCGAG TTACATGATC CCCCATGTTG TGCAAAAAAG CGGTTAGCTC
CTTCGGTCCT CCGATCGTTG TCAGAAGTAA GTTGGCCGCA GTGTTATCAC
TCATGGTTAT GGCAGCACTG CATAATTCTC TTACTGTCAT GCCATCCGTA
AGATGCTTTT CTGTGACTGG TGAGTACTCA ACCAAGTCAT TCTGAGAATA
GTGTATGCGG CGACCGAGTT GCTCTTGCCC GGCGTCAATA CGGGATAATA
CCGCGCCACA TAGCAGAACT TTAAAAGTGC TCATCATTGG AAAACGTTCT
TCGGGGCGAA AACTCTCAAG GATCTTACCG CTGTTGAGAT CCAGTTCGAT
GTAACCCACT CGTGCACCCA ACTGATCTTC AGCATCTTTT ACTTTCACCA
GCGTTTCTGG GTGAGCAAAA ACAGGAAGGC AAAATGCCGC AAAAAAGGGA
ATAAGGGCGA CACGGAAATG TTGAATACTC ATACTCTTCC TTTTTCAATA
TTATTGAAGC ATTTATCAGG GTTATTGTCT CATGAGCGGA TACATATTTG
AATGTATTTA GAAAAATAAA CAAATAGGGG TTCCGCGCAC ATTTCCCCGA
AAAGTGCCAC CTGACGTCGA CGGATCGGGA GATCTCCCGA TCCCCTATGG
TGCACTCTCA GTACAATCTG CTCTGATGCC GCATAGTTAA GCCAGTATCT
GCTCCCTGCT TGTGTGTTGG AGGTCGCTGA GTAGTGCGCG AGCAAAATTT
AAGCTACAAC AAGGCAAGGC TTGACCGAC

SEQ ID NO: 43

IgG4 Expression Vector pMORPH2®_h_Igγ4

TAATACGACT CACTATAGGG AGACCCAAGC TGGCTAGCGC CACCATGAAA
CACCTGTGGT TCTTCCTCCT GCTGGTGGCA GCTCCCAGAT GGGTCCTGTC
CCAGGTGCAA TTGCAACAGT CTGGTCCGGG CCTGGTGAAA CCGAGCCAAA
CCCTGAGCCT GACCTGTGCG ATTTCCGGAG ATAGCGTGAG CGATAATTCT
GCTGCTTGGT CTTGGATTCG CCAGTCTCCT GGGCGTGGCC TCGAGTGGCT
GGGCCTTATC TATCTTCGTA GCAAGTGGGA TAACGATTAT GCGGTGAGCG

TGAAAAGCCG GATTACCATC AACCCGGATA CTTCGAAAAA CCAGTTTAGC
CTGCAACTGA ACAGCGTGAC CCCGGAAGAT ACGGCCGTGT ATTATTGCGC
GCGTACTGGT CGTGCTGATG AGTTTGATGT TTGGGGCCAA GGCACCCTGG
TGACGGTTAG CTCAGCTTCC ACCAAGGGAC CATCCGTCTT CCCCCTGGCG
CCCTGCTCCA GGAGCACCTC CGAGAGCACA GCCGCCCTGG GCTGCCTGGT
CAAGGACTAC TTCCCCGAAC CGGTGACGGT GTCGTGGAAC TCAGGCGCCC
TGACCAGCGG CGTGCACACC TTCCCGGCTG TCCTACAGTC CTCAGGACTC
TACTCCCTCA GCAGCGTGGT GACCGTGCCC TCCAGCAGCT TGGGCACGAA
GACCTACACC TGCAACGTAG ATCACAAGCC CAGCAACACC AAGGTGGACA
AGAGAGTTGA GTCCAAATAT GGTCCCCCAT GCCCATCATG CCCAGCACCT
GAGTTCCTGG GGGGACCATC AGTCTTCCTG TTCCCCCCAA AACCCAAGGA
CACTCTCATG ATCTCCCGGA CCCCTGAGGT CACGTGCGTG GTGGTGGACG
TGAGCCAGGA AGACCCCGAG GTCCAGTTCA ACTGGTACGT GGATGGCGTG
GAGGTGCATA ATGCCAAGAC AAAGCCGCGG GAGGAGCAGT TCAACAGCAC
GTACCGTGTG GTCAGCGTCC TCACCGTCCT GCACCAGGAC TGGCTGAACG
GCAAGGAGTA CAAGTGCAAG GTCTCCAACA AAGGCCTCCC GTCCTCCATC
GAGAAAACCA TCTCCAAAGC CAAAGGGCAG CCCCGAGAGC CACAGGTGTA
CACCCTGCCC CCATCCCAGG AGGAGATGAC CAAGAACCAG GTCAGCCTGA
CCTGCCTGGT CAAAGGCTTC TACCCCAGCG ACATCGCCGT GGAGTGGGAG
AGCAATGGGC AGCCGGAGAA CAACTACAAG ACCACGCCTC CCGTGCTGGA
CTCCGACGGC TCCTTCTTCC TCTACAGCAG GCTAACCGTG GACAAGAGCA
GGTGGCAGGA GGGGAATGTC TTCTCATGCT CCGTGATGCA TGAGGCTCTG
CACAACCACT ACACACAGAA GAGCCTCTCC CTGTCTCTGG GTAAATGAGG
GCCCGTTTAA ACGGGTGGCA TCCCTGTGAC CCCTCCCCAG TGCCTCTCCT
GGCCCTGGAA GTTGCCACTC CAGTGCCCAC CAGCCTTGTC CTAATAAAAT
TAAGTTGCAT CATTTTGTCT GACTAGGTGT CCTTCTATAA TATTATGGGG
TGGAGGGGGG TGGTATGGAG CAAGGGGCAA GTTGGGAAGA CAACCTGTAG
GGCCTGCGGG GTCTATTGGG AACCAAGCTG GAGTGCAGTG GCACAATCTT
GGCTCACTGC AATCTCCGCC TCCTGGGTTC AAGCGATTCT CCTGCCTCAG
CCTCCCGAGT TGTTGGGATT CCAGGCATGC ATGACCAGGC TCACCTAATT
TTTGTTTTTT TGGTAGAGAC GGGGTTTCAC CATATTGGCC AGGCTGGTCT
CCAACTCCTA ATCTCAGGTG ATCTACCCAC CTTGGCCTCC CAAATTGCTG

GGATTACAGG CGTGAACCAC TGCTCCCTTC CCTGTCCTTC TGATTTTAAA
ATAACTATAC CAGCAGGAGG ACGTCCAGAC ACAGCATAGG CTACCTGGCC
ATGCCCAACC GGTGGGACAT TTGAGTTGCT TGCTTGGCAC TGTCCTCTCA
TGCGTTGGGT CCACTCAGTA GATGCCTGTT GAATTGGGTA CGCGGCATCG
ATTCCACGCG CCCTGTAGCG GCGCATTAAG CGCGGCGGGT GTGGTGGTTA
CGCGCAGCGT GACCGCTACA CTTGCCAGCG CCCTAGCGCC CGCTCCTTTC
GCTTTCTTCC CTTCCTTTCT CGCCACGTTC GCCGGCTTTC CCCGTCAAGC
TCTAAATCGG GGGCTCCCTT TAGGGTTCCG ATTTAGTGCT TTACGGCACC
TCGACCCCAA AAAACTTGAT TAGGGTGATG GTTCACGTAG TGGGCCATCG
CCCTGATAGA CGGTTTTTCG CCCTTTGACG TTGGAGTCCA CGTTCTTTAA
TAGTGGACTC TTGTTCCAAA CTGGAACAAC ACTCAACCCT ATCTCGGTCT
ATTCTTTTGA TTTATAAGGG ATTTTGCCGA TTTCGGCCTA TTGGTTAAAA
AATGAGCTGA TTTAACAAAA ATTTAACGCG AATTAATTCT GTGGAATGTG
TGTCAGTTAG GGTGTGGAAA GTCCCCAGGC TCCCCAGCAG GCAGAAGTAT
GCAAAGCATG CATCTCAATT AGTCAGCAAC CAGGTGTGGA AAGTCCCCAG
GCTCCCCAGC AGGCAGAAGT ATGCAAAGCA TGCATCTCAA TTAGTCAGCA
ACCATAGTCC CGCCCCTAAC TCCGCCCATC CCGCCCCTAA CTCCGCCCAG
TTCCGCCCAT TCTCCGCCCC ATGGCTGACT AATTTTTTTT ATTTATGCAG
AGGCCGAGGC CGCCTCTGCC TCTGAGCTAT TCCAGAAGTA GTGAGGAGGC
TTTTTTGGAG GCCTAGGCTT TTGCAAAAAG CTCCCGGGAG CTTGTATATC
CATTTTCGGA TCTGATCAAG AGACAGGATG AGGATCGTTT CGCATGATTG
AACAAGATGG ATTGCACGCA GGTTCTCCGG CCGCTTGGGT GGAGAGGCTA
TTCGGCTATG ACTGGGCACA ACAGACAATC GGCTGCTCTG ATGCCGCCGT
GTTCCGGCTG TCAGCGCAGG GGCGCCCGGT TCTTTTTGTC AAGACCGACC
TGTCCGGTGC CCTGAATGAA CTGCAGGACG AGGCAGCGCG GCTATCGTGG
CTGGCCACGA CGGGCGTTCC TTGCGCAGCT GTGCTCGACG TTGTCACTGA
AGCGGGAAGG GACTGGCTGC TATTGGGCGA AGTGCCGGGG CAGGATCTCC
TGTCATCTCA CCTTGCTCCT GCCGAGAAAG TATCCATCAT GGCTGATGCA
ATGCGGCGGC TGCATACGCT TGATCCGGCT ACCTGCCCAT TCGACCACCA
AGCGAAACAT CGCATCGAGC GAGCACGTAC TCGGATGGAA GCCGGTCTTG
TCGATCAGGA TGATCTGGAC GAAGAGCATC AGGGGCTCGC GCCAGCCGAA
CTGTTCGCCA GGCTCAAGGC GCGCATGCCC GACGGCGAGG ATCTCGTCGT

GACCCATGGC GATGCCTGCT TGCCGAATAT CATGGTGGAA AATGGCCGCT
TTTCTGGATT CATCGACTGT GGCCGGCTGG GTGTGGCGGA CCGCTATCAG
GACATAGCGT TGGCTACCCG TGATATTGCT GAAGAGCTTG GCGGCGAATG
GGCTGACCGC TTCCTCGTGC TTTACGGTAT CGCCGCTCCC GATTCGCAGC
GCATCGCCTT CTATCGCCTT CTTGACGAGT TCTTCTGAGC GGGACTCTGG
GGTTCGAAAT GACCGACCAA GCGACGCCCA ACCTGCCATC ACGAGATTTC
GATTCCACCG CCGCCTTCTA TGAAAGGTTG GGCTTCGGAA TCGTTTTCCG
GGACGCCGGC TGGATGATCC TCCAGCGCGG GGATCTCATG CTGGAGTTCT
TCGCCCACCC CAACTTGTTT ATTGCAGCTT ATAATGGTTA CAAATAAAGC
AATAGCATCA CAAATTTCAC AAATAAAGCA TTTTTTTCAC TGCATTCTAG
TTGTGGTTTG TCCAAACTCA TCAATGTATC TTATCATGTC TGTATACCGT
CGACCTCTAG CTAGAGCTTG GCGTAATCAT GGTCATAGCT GTTTCCTGTG
TGAAATTGTT ATCCGCTCAC AATTCCACAC AACATACGAG CCGGAAGCAT
AAAGTGTAAA GCCTGGGGTG CCTAATGAGT GAGCTAACTC ACATTAATTG
CGTTGCGCTC ACTGCCCGCT TTCCAGTCGG GAAACCTGTC GTGCCAGCTG
CATTAATGAA TCGGCCAACG CGCGGGGAGA GGCGGTTTGC GTATTGGGCG
CTCTTCCGCT TCCTCGCTCA CTGACTCGCT GCGCTCGGTC GTTCGGCTGC
GGCGAGCGGT ATCAGCTCAC TCAAAGGCGG TAATACGGTT ATCCACAGAA
TCAGGGGATA ACGCAGGAAA GAACATGTGA GCAAAAGGCC AGCAAAAGGC
CAGGAACCGT AAAAAGGCCG CGTTGCTGGC GTTTTTCCAT AGGCTCCGCC
CCCCTGACGA GCATCACAAA AATCGACGCT CAAGTCAGAG GTGGCGAAAC
CCGACAGGAC TATAAAGATA CCAGGCGTTT CCCCCTGGAA GCTCCCTCGT
GCGCTCTCCT GTTCCGACCC TGCCGCTTAC CGGATACCTG TCCGCCTTTC
TCCCTTCGGG AAGCGTGGCG CTTTCTCATA GCTCACGCTG TAGGTATCTC
AGTTCGGTGT AGGTCGTTCG CTCCAAGCTG GGCTGTGTGC ACGAACCCCC
CGTTCAGCCC GACCGCTGCG CCTTATCCGG TAACTATCGT CTTGAGTCCA
ACCCGGTAAG ACACGACTTA TCGCCACTGG CAGCAGCCAC TGGTAACAGG
ATTAGCAGAG CGAGGTATGT AGGCGGTGCT ACAGAGTTCT TGAAGTGGTG
GCCTAACTAC GGCTACACTA GAAGAACAGT ATTTGGTATC TGCGCTCTGC
TGAAGCCAGT TACCTTCGGA AAAAGAGTTG GTAGCTCTTG ATCCGGCAAA
CAAACCACCG CTGGTAGCGG TGGTTTTTTT GTTTGCAAGC AGCAGATTAC
GCGCAGAAAA AAAGGATCTC AAGAAGATCC TTTGATCTTT TCTACGGGGT

CTGACGCTCA GTGGAACGAA AACTCACGTT AAGGGATTTT GGTCATGAGA
TTATCAAAAA GGATCTTCAC CTAGATCCTT TTAAATTAAA AATGAAGTTT
TAAATCAATC TAAAGTATAT ATGAGTAAAC TTGGTCTGAC AGTTACCAAT
GCTTAATCAG TGAGGCACCT ATCTCAGCGA TCTGTCTATT TCGTTCATCC
ATAGTTGCCT GACTCCCCGT CGTGTAGATA ACTACGATAC GGGAGGGCTT
ACCATCTGGC CCCAGTGCTG CAATGATACC GCGAGACCCA CGCTCACCGG
CTCCAGATTT ATCAGCAATA AACCAGCCAG CCGGAAGGGC CGAGCGCAGA
AGTGGTCCTG CAACTTTATC CGCCTCCATC CAGTCTATTA ATTGTTGCCG
GGAAGCTAGA GTAAGTAGTT CGCCAGTTAA TAGTTTGCGC AACGTTGTTG
CCATTGCTAC AGGCATCGTG GTGTCACGCT CGTCGTTTGG TATGGCTTCA
TTCAGCTCCG GTTCCCAACG ATCAAGGCGA GTTACATGAT CCCCCATGTT
GTGCAAAAAA GCGGTTAGCT CCTTCGGTCC TCCGATCGTT GTCAGAAGTA
AGTTGGCCGC AGTGTTATCA CTCATGGTTA TGGCAGCACT GCATAATTCT
CTTACTGTCA TGCCATCCGT AAGATGCTTT TCTGTGACTG GTGAGTACTC
AACCAAGTCA TTCTGAGAAT AGTGTATGCG GCGACCGAGT TGCTCTTGCC
CGGCGTCAAT ACGGGATAAT ACCGCGCCAC ATAGCAGAAC TTTAAAAGTG
CTCATCATTG GAAAACGTTC TTCGGGGCGA AAACTCTCAA GGATCTTACC
GCTGTTGAGA TCCAGTTCGA TGTAACCCAC TCGTGCACCC AACTGATCTT
CAGCATCTTT TACTTTCACC AGCGTTTCTG GGTGAGCAAA AACAGGAAGG
CAAAATGCCG CAAAAAAGGG AATAAGGGCG ACACGGAAAT GTTGAATACT
CATACTCTTC CTTTTTCAAT ATTATTGAAG CATTTATCAG GGTTATTGTC
TCATGAGCGG ATACATATTT GAATGTATTT AGAAAAATAA ACAAATAGGG
GTTCCGCGCA CATTTCCCCG AAAAGTGCCA CCTGACGTCG ACGGATCGGG
AGATCTCCCG ATCCCCTATG GTGCACTCTC AGTACAATCT GCTCTGATGC
CGCATAGTTA AGCCAGTATC TGCTCCCTGC TTGTGTGTTG GAGGTCGCTG
AGTAGTGCGC GAGCAAAATT TAAGCTACAA CAAGGCAAGG CTTGACCGAC
ATTTGCATGA AGAATCTGCT TAGGGTTAGG CGTTTTGCGC TGCTTCGCGA
TGTACGGGCC AGATATACGC GTTGACATTG ATTATTGACT AGTTATTAAT
AGTAATCAAT TACGGGGTCA TTAGTTCATA GCCCATATAT GGAGTTCCGC
GTTACATAAC TTACGGTAAA TGGCCCGCCT GGCTGACCGC CCAACGACCC
CCGCCCATTG ACGTCAATAA TGACGTATGT TCCCATAGTA ACGCCAATAG
GGACTTTCCA TTGACGTCAA TGGGTGGAGT ATTTACGGTA AACTGCCCAC

TTGGCAGTAC ATCAAGTGTA TCATATGCCA AGTACGCCCC CTATTGACGT
CAATGACGGT AAATGGCCCG CCTGGCATTA TGCCCAGTAC ATGACCTTAT
GGGACTTTCC TACTTGGCAG TACATCTACG TATTAGTCAT CGCTATTACC
ATGGTGATGC GGTTTTGGCA GTACATCAAT GGGCGTGGAT AGCGGTTTGA
CTCACGGGGA TTTCCAAGTC TCCACCCCAT TGACGTCAAT GGGAGTTTGT
TTTGGCACCA AAATCAACGG GACTTTCCAA AATGTCGTAA CAACTCCGCC
CCATTGACGC AAATGGGCGG TAGGCGTGTA CGGTGGGAGG TCTATATAAG
CAGAGCTCTC TGGCTAACTA GAGAACCCAC TGCTTACTGG CTTATCGAAA
T

SEQ ID NO: 44

IgG Lambda Chain Expression Vector pMORPH®2_h_Ig_lambda2

TAATACGACT CACTATAGGG AGACCCAAGC TGGCTAGCGC CACCATGGCC
TGGGCTCTGC TGCTCCTCAC CCTCCTCACT CAGGGCACAG GATCCTGGGC
TGATATCGTG CTGACCCAGC CGCCTTCAGT GAGTGGCGCA CCAGGTCAGC
GTGTGACCAT CTCGTGTAGC GGCAGCAGCA GCAACATTGG TAATAATTAT
GTGTCTTGGT ACCAGCAGTT GCCCGGGACG GCGCCGAAAC TTCTGATTTC
TCGTAATTCT AAGCGTCCCT CAGGCGTGCC GGATCGTTTT AGCGGATCCA
AAAGCGGCAC CAGCGCGAGC CTTGCGATTA CGGGCCTGCA AAGCGAAGAC
GAAGCGGATT ATTATTGCTC TACTTATGAT ACTTTTTCTA TTGTGTTTGG
CGGCGGCACG AAGTTAACCG TCCTAGGTCA GCCCAAGGCT GCCCCCTCGG
TCACTCTGTT CCCGCCCTCC TCTGAGGAGC TTCAAGCCAA CAAGGCCACA
CTGGTGTGTC TCATAAGTGA CTTCTACCCG GGAGCCGTGA CAGTGGCCTG
GAAGGCAGAT AGCAGCCCCG TCAAGGCGGG AGTGGAGACC ACCACACCCT
CCAAACAAAG CAACAACAAG TACGCGGCCA GCAGCTATCT GAGCCTGACG
CCTGAGCAGT GGAAGTCCCA CAGAAGCTAC AGCTGCCAGG TCACGCATGA
AGGGAGCACC GTGGAGAAGA CAGTGGCCCC TACAGAATGT TCATAGGGGC
CCGTTTAAAC GGGTGGCATC CCTGTGACCC CTCCCCAGTG CCTCTCCTGG
CCCTGGAAGT TGCCACTCCA GTGCCCACCA GCCTTGTCCT AATAAAATTA
AGTTGCATCA TTTTGTCTGA CTAGGTGTCC TTCTATAATA TTATGGGGTG

GAGGGGGGTG GTATGGAGCA AGGGGCAAGT TGGGAAGACA ACCTGTAGGG
CCTGCGGGGT CTATTGGGAA CCAAGCTGGA GTGCAGTGGC ACAATCTTGG
CTCACTGCAA TCTCCGCCTC CTGGGTTCAA GCGATTCTCC TGCCTCAGCC
TCCCGAGTTG TTGGGATTCC AGGCATGCAT GACCAGGCTC ACCTAATTTT
TGTTTTTTTG GTAGAGACGG GGTTTCACCA TATTGGCCAG GCTGGTCTCC
AACTCCTAAT CTCAGGTGAT CTACCCACCT TGGCCTCCCA AATTGCTGGG
ATTACAGGCG TGAACCACTG CTCCCTTCCC TGTCCTTCTG ATTTTAAAAT
AACTATACCA GCAGGAGGAC GTCCAGACAC AGCATAGGCT ACCTGGCCAT
GCCCAACCGG TGGGACATTT GAGTTGCTTG CTTGGCACTG TCCTCTCATG
CGTTGGGTCC ACTCAGTAGA TGCCTGTTGA ATTGGGTACG CGGCATCGAT
TCCACGCGCC CTGTAGCGGC GCATTAAGCG CGGCGGGTGT GGTGGTTACG
CGCAGCGTGA CCGCTACACT TGCCAGCGCC CTAGCGCCCG CTCCTTTCGC
TTTCTTCCCT TCCTTTCTCG CCACGTTCGC CGGCTTTCCC CGTCAAGCTC
TAAATCGGGG GCTCCCTTTA GGGTTCCGAT TTAGTGCTTT ACGGCACCTC
GACCCCAAAA AACTTGATTA GGGTGATGGT TCACGTAGTG GGCCATCGCC
CTGATAGACG GTTTTTCGCC CTTTGACGTT GGAGTCCACG TTCTTTAATA
GTGGACTCTT GTTCCAAACT GGAACAACAC TCAACCCTAT CTCGGTCTAT
TCTTTTGATT TATAAGGGAT TTTGGGGATT TCGGCCTATT GGTTAAAAAA
TGAGCTGATT TAACAAAAAT TTAACGCGAA TTAATTCTGT GGAATGTGTG
TCAGTTAGGG TGTGGAAAGT CCCCAGGCTC CCCAGGCAGG CAGAAGTATG
CAAAGCATGC ATCTCAATTA GTCAGCAACC AGGTGTGGAA AGTCCCCAGG
CTCCCCAGCA GGCAGAAGTA TGCAAAGCAT GCATCTCAAT TAGTCAGCAA
CCATAGTCCC GCCCCTAACT CCGCCCATCC CGCCCCTAAC TCCGCCCAGT
TCCGCCCATT CTCCGCCCCA TGGCTGACTA ATTTTTTTTA TTTATGCAGA
GGCCGAGGCC GCCTCTGCCT CTGAGCTATT CCAGAAGTAG TGAGGAGGCT
TTTTTGGAGG CCTAGGCTTT TGCAAAAAGC TCCCGGGAGC TTGTATATCC
ATTTTCGGAT CTGATCAGCA CGTGTTGACA ATTAATCATC GGCATAGTAT
ATCGGCATAG TATAATACGA CAAGGTGAGG AACTAAACCA TGGCCAAGTT
GACCAGTGCC GTTCCGGTGC TCACCGCGCG CGACGTCGCC GGAGCGGTCG
AGTTCTGGAC CGACCGGCTC GGGTTCTCCC GGGACTTCGT GGAGGACGAC
TTCGCCGGTG TGGTCCGGGA CGACGTGACC CTGTTCATCA GCGCGGTCCA
GGACCAGGTG GTGCCGGACA ACACCCTGGC CTGGGTGTGG GTGCGCGGCC

TGGACGAGCT GTACGCCGAG TGGTCGGAGG TCGTGTCCAC GAACTTCCGG
GACGCCTCCG GGCCGGCCAT GACCGAGATC GGCGAGCAGC CGTGGGGGCG
GGAGTTCGCC CTGCGCGACC CGGCCGGCAA CTGCGTGCAC TTCGTGGCCG
AGGAGCAGGA CTGACACGTG CTACGAGATT TCGATTCCAC CGCCGCCTTC
TATGAAAGGT TGGGCTTCGG AATCGTTTTC CGGGACGCCG GCTGGATGAT
CCTCCAGCGC GGGGATCTCA TGCTGGAGTT CTTCGCCCAC CCCAACTTGT
TTATTGCAGC TTATAATGGT TACAAATAAA GCAATAGCAT CACAAATTTC
ACAAATAAAG CATTTTTTTC ACTGCATTCT AGTTGTGGTT TGTCCAAACT
CATCAATGTA TCTTATCATG TCTGTATACC GTCGACCTCT AGCTAGAGCT
TGGCGTAATC ATGGTCATAG CTGTTTCCTG TGTGAAATTG TTATCCGCTC
ACAATTCCAC ACAACATACG AGCCGGAAGC ATAAAGTGTA AAGCCTGGGG
TGCCTAATGA GTGAGCTAAC TCACATTAAT TGCGTTGCGC TCACTGCCCG
CTTTCCAGTC GGGAAACCTG TCGTGCCAGC TGCATTAATG AATCGGCCAA
CGCGCGGGGA GAGGCGGTTT GCGTATTGGG CGCTCTTCCG CTTCCTCGCT
CACTGACTCG CTGCGCTCGG TCGTTCGGCT GCGGCGAGCG GTATCAGCTC
ACTCAAAGGC GGTAATACGG TTATCCACAG AATCAGGGGA TAACGCAGGA
AAGAACATGT GAGCAAAAGG CCAGCAAAAG GCCAGGAACC GTAAAAAGGC
CGCGTTGCTG GCGTTTTTCC ATAGGCTCCG CCCCCCTGAC GAGCATCACA
AAAATCGACG CTCAAGTCAG AGGTGGCGAA ACCCGACAGG ACTATAAAGA
TACCAGGCGT TTCCCCCTGG AAGCTCCCTC GTGCGCTCTC CTGTTCCGAC
CCTGCCGCTT ACCGGATACC TGTCCGCCTT TCTCCCTTCG GGAAGCGTGG
CGCTTTCTCA ATGCTCACGC TGTAGGTATC TCAGTTCGGT GTAGGTCGTT
CGCTCCAAGC TGGGCTGTGT GCACGAACCC CCCGTTCAGC CCGACCGCTG
CGCCTTATCC GGTAACTATC GTCTTGAGTC CAACCCGGTA AGACACGACT
TATCGCCACT GGCAGCAGCC ACTGGTAACA GGATTAGCAG AGCGAGGTAT
GTAGGCGGTG CTACAGAGTT CTTGAAGTGG TGGCCTAACT ACGGCTACAC
TAGAAGGACA GTATTTGGTA TCTGCGCTCT GCTGAAGCCA GTTACCTTCG
GAAAAAGAGT TGGTAGCTCT TGATCCGGCA AACAAACCAC CGCTGGTAGC
GGTGGTTTTT TTGTTTGCAA GCAGCAGATT ACGCGCAGAA AAAAAGGATC
TCAAGAAGAT CCTTTGATCT TTTCTACGGG GTCTGACGCT CAGTGGAACG
AAAACTCACG TTAAGGGATT TTGGTCATGA GATTATCAAA AAGGATCTTC
ACCTAGATCC TTTTAAATTA AAAATGAAGT TTTAAATCAA TCTAAAGTAT

ATATGAGTAA ACTTGGTCTG ACAGTTACCA ATGCTTAATC AGTGAGGCAC
CTATCTCAGC GATCTGTCTA TTTCGTTCAT CCATAGTTGC CTGACTCCCC
GTCGTGTAGA TAACTACGAT ACGGGAGGGC TTACCATCTG GCCCCAGTGC
TGCAATGATA CCGCGAGACC CACGCTCACC GGCTCCAGAT TTATCAGCAA
TAAACCAGCC AGCCGGAAGG GCCGAGCGCA GAAGTGGTCC TGCAACTTTA
TCCGCCTCCA TCCAGTCTAT TAATTGTTGC CGGGAAGCTA GAGTAAGTAG
TTCGCCAGTT AATAGTTTGC GCAACGTTGT TGCCATTGCT ACAGGCATCG
TGGTGTCACG CTCGTCGTTT GGTATGGCTT CATTCAGCTC CGGTTCCCAA
CGATCAAGGC GAGTTACATG ATCCCCCATG TTGTGCAAAA AAGCGGTTAG
CTCCTTCGGT CCTCCGATCG TTGTCAGAAG TAAGTTGGCC GCAGTGTTAT
CACTCATGGT TATGGCAGCA CTGCATAATT CTCTTACTGT CATGCCATCC
GTAAGATGCT TTTCTGTGAC TGGTGAGTAC TCAACCAAGT CATTCTGAGA
ATAGTGTATG CGGCGACCGA GTTGCTCTTG CCCGGCGTCA ATACGGGATA
ATACCGCGCC ACATAGCAGA ACTTTAAAAG TGCTCATCAT TGGAAAACGT
TCTTCGGGGC GAAAACTCTC AAGGATCTTA CCGCTGTTGA GATCCAGTTC
GATGTAACCC ACTCGTGCAC CCAACTGATC TTCAGCATCT TTTACTTTCA
CCAGCGTTTC TGGGTGAGCA AAAACAGGAA GGCAAAATGC CGCAAAAAAG
GGAATAAGGG CGACACGGAA ATGTTGAATA CTCATACTCT TCCTTTTTCA
ATATTATTGA AGCATTTATC AGGGTTATTG TCTCATGAGC GGATACATAT
TTGAATGTAT TTAGAAAAAT AAACAAATAG GGGTTCCGCG CACATTTCCC
CGAAAAGTGC CACCTGACGT CGACGGATCG GGAGATCTCC CGATCCCCTA
TGGTCGACTC TCAGTACAAT CTGCTCTGAT GCCGCATAGT TAAGCCAGTA
TCTGCTCCCT GCTTGTGTGT TGGAGGTCGC TGAGTAGTGC GCGAGCAAAA
TTTAAGCTAC AACAAGGCAA GGCTTGACCG ACAATTGCAT GAAGAATCTG
CTTAGGGTTA GGCGTTTTGC GCTGCTTCGC GATGTACGGG CCAGATATAC
GCGTTGACAT TGATTATTGA CTAGTTATTA ATAGTAATCA ATTACGGGGT
CATTAGTTCA TAGCCCATAT ATGGAGTTCC GCGTTACATA ACTTACGGTA
AATGGCCCGC CTGGCTGACC GCCCAACGAC CCCCGCCCAT TGACGTCAAT
AATGACGTAT GTTCCCATAG TAACGCCAAT AGGGACTTTC CATTGACGTC
AATGGGTGGA CTATTTACGG TAAACTGCCC ACTTGGCAGT ACATCAAGTG
TATCATATGC CAAGTACGCC CCCTATTGAC GTCAATGACG GTAAATGGCC
CGCCTGGCAT TATGCCCAGT ACATGACCTT ATGGGACTTT CCTACTTGGC

AGTACATCTA CGTATTAGTC ATCGCTATTA CCATGGTGAT GCGGTTTTGG
CAGTACATCA ATGGGCGTGG ATAGCGGTTT GACTCACGGG GATTTCCAAG
TCTCCACCCC ATTGACGTCA ATGGGAGTTT GTTTTGGCAC CAAAATCAAC
GGGACTTTCC AAAATGTCGT AACAACTCCG CCCCATTGAC GCAAATGGGC
GGTAGGCGTG TACGGTGGGA GGTCTATATA AGCAGAGCTC TCTGGCTAAC
TAGAGAACCC ACTGCTTACT GGCTTATCGA AAT

SEQ ID NO: 45

IgG kappa Chain Expression Vector pMORPH®2_h_Ig_kappa

TAATACGACT CACTATAGGG AGACCCAAGC TGGCTAGCGC CACCATGGTG
TTGCAGACCC AGGTCTTCAT TTCTCTGTTG CTCTGGATCT CTGGTGCCTA
CGGGGATATC CAGATGACCC AGAGCCCGTC TAGCCTGAGC GCGAGCGTGG
GTGATCGTGT GACCATTACC TGCAGAGCGA GCCAGTCTAT TTCTAATTGG
CTGAATTGGT ACCAGCAGAA ACCAGGTAAA GCACCGAAAC TATTAATTTA
TAAGGCTTCT ACTTTGCAAA GCGGGGTCCC GTCCCGTTTT AGCGGCTCTG
GATCCGGCAC TGATTTTACC CTGACCATTA GCAGCCTGCA ACCTGAAGAC
TTTGCGACTT ATTATTGCCA GCAGTATGGT AATATTCCTA TTACCTTTGG
CCAGGGTACG AAAGTTGAAA TTAAACGTAC GGTGGCTGCA CCATCTGTCT
TCATCTTCCC GCCATCTGAT GAGCAGTTGA AATCTGGAAC TGCCTCTGTT
GTGTGCCTGC TGAATAACTT CTATCCCAGA GAGGCCAAAG TACAGTGGAA
GGTGGATAAC GCCCTCCAAT CGGGTAACTC CCAGGAGAGT GTCACAGAGC
AGGACAGCAA GGACAGCACC TACAGCCTCA GCAGCACCCT GACGCTGAGC
AAAGCAGACT ACGAGAAACA CAAAGTCTAC GCCTGCGAAG TCACCCATCA
GGGCCTGAGC TCGCCCGTCA CAAAGAGCTT CAACAGGGGA GAGTGTTAGG
GGCCCGTTTA AACGGGTGGC ATCCCTGTGA CCCCTCCCCA GTGCCTCTCC
TGGCCCTGGA AGTTGCCACT CCAGTGCCCA CCAGCCTTGT CCTAATAAAA
TTAAGTTGCA TCATTTTGTC TGACTAGGTG TCCTTCTATA ATATTATGGG
GTGGAGGGGG GTGGTATGGA GCAAGGGGCA AGTTGGGAAG ACAACCTGTA
GGGCCTGCGG GGTCTATTGG GAACCAAGCT GGAGTGCAGT GGCACAATCT

TGGCTCACTG CAATCTCCGC CTCCTGGGTT CAAGCGATTC TCCTGCCTCA
GCCTCCCGAG TTGTTGGGAT TCCAGGCATG CATGACCAGG CTCACCTAAT
TTTTGTTTTT TTGGTAGAGA CGGGGTTTCA CCATATTGGC CAGGCTGGTC
TCCAACTCCT AATCTCAGGT GATCTACCCA CCTTGGCCTC CCAAATTGCT
GGGATTACAG GCGTGAACCA CTGCTCCCTT CCCTGTCCTT CTGATTTTAA
AATAACTATA CCAGCAGGAG GACGTCCAGA CACAGCATAG GCTACCTGGC
CATGCCCAAC CGGTGGGACA TTTGAGTTGC TTGCTTGGCA CTGTCCTCTC
ATGCGTTGGG TCCACTCAGT AGATGCCTGT TGAATTGGGT ACGCGGCATC
GATTCCACGC GCCCTGTAGC GGCGCATTAA GCGCGGCGGG TGTGGTGGTT
ACGCGCAGCG TGACCGCTAC ACTTGCCAGC GCCCTAGCGC CCGCTCCTTT
CGCTTTCTTC CCTTCCTTTC TCGCCACGTT CGCCGGCTTT CCCCGTCAAG
CTCTAAATCG GGGGCTCCCT TTAGGGTTCC GATTTAGTGC TTTACGGCAC
CTCGACCCCA AAAAACTTGA TTAGGGTGAT GGTTCACGTA GTGGGCCATC
GCCCTGATAG ACGGTTTTTC GCCCTTTGAC GTTGGAGTCC ACGTTCTTTA
ATAGTGGACT CTTGTTCCAA ACTGGAACAA CACTCAACCC TATCTCGGTC
TATTCTTTTG ATTTATAAGG GATTTTGGGG ATTTCGGCCT ATTGGTTAAA
AAATGAGCTG ATTTAACAAA AATTTAACGC GAATTAATTC TGTGGAATGT
GTGTCAGTTA GGGTGTGGAA AGTCCCCAGG CTCCCCAGGC AGGCAGAAGT
ATGCAAAGCA TGCATCTCAA TTAGTCAGCA ACCAGGTGTG GAAAGTCCCC
AGGCTCCCCA GCAGGCAGAA GTATGCAAAG CATGCATCTC AATTAGTCAG
CAACCATAGT CCCGCCCCTA ACTCCGCCCA TCCCGCCCCT AACTCCGCCC
AGTTCCGCCC ATTCTCCGCC CCATGGCTGA CTAATTTTTT TTATTTATGC
AGAGGCCGAG GCCGCCTCTG CCTCTGAGCT ATTCCAGAAG TAGTGAGGAG
GCTTTTTTGG AGGCCTAGGC TTTTGCAAAA AGCTCCCGGG AGCTTGTATA
TCCATTTTCG GATCTGATCA GCACGTGTTG ACAATTAATC ATCGGCATAG
TATATCGGCA TAGTATAATA CGACAAGGTG AGGAACTAAA CCATGGCCAA
GTTGACCAGT GCCGTTCCGG TGCTCACCGC GCGCGACGTC GCCGGAGCGG
TCGAGTTCTG GACCGACCGG CTCGGGTTCT CCCGGGACTT CGTGGAGGAC
GACTTCGCCG GTGTGGTCCG GGACGACGTG ACCCTGTTCA TCAGCGCGGT
CCAGGACCAG GTGGTGCCGG ACAACACCCT GGCCTGGGTG TGGGTGCGCG
GCCTGGACGA GCTGTACGCC GAGTGGTCGG AGGTCGTGTC CACGAACTTC
CGGGACGCCT CCGGGCCGGC CATGACCGAG ATCGGCGAGC AGCCGTGGGG

GCGGGAGTTC GCCCTGCGCG ACCCGGCCGG CAACTGCGTG CACTTCGTGG
CCGAGGAGCA GGACTGACAC GTGCTACGAG ATTTCGATTC CACCGCCGCC
TTCTATGAAA GGTTGGGCTT CGGAATCGTT TTCCGGGACG CCGGCTGGAT
GATCCTCCAG CGCGGGGATC TCATGCTGGA GTTCTTCGCC CACCCCAACT
TGTTTATTGC AGCTTATAAT GGTTACAAAT AAAGCAATAG CATCACAAAT
TTCACAAATA AAGCATTTTT TTCACTGCAT TCTAGTTGTG GTTTGTCCAA
ACTCATCAAT GTATCTTATC ATGTCTGTAT ACCGTCGACC TCTAGCTAGA
GCTTGGCGTA ATCATGGTCA TAGCTGTTTC CTGTGTGAAA TTGTTATCCG
CTCACAATTC CACACAACAT ACGAGCCGGA AGCATAAAGT GTAAAGCCTG
GGGTGCCTAA TGAGTGAGCT AACTCACATT AATTGCGTTG CGCTCACTGC
CCGCTTTCCA GTCGGGAAAC CTGTCGTGCC AGCTGCATTA ATGAATCGGC
CAACGCGCGG GGAGAGGCGG TTTGCGTATT GGGCGCTCTT CCGCTTCCTC
GCTCACTGAC TCGCTGCGCT CGGTCGTTCG GCTGCGGCGA GCGGTATCAG
CTCACTCAAA GGCGGTAATA CGGTTATCCA CAGAATCAGG GGATAACGCA
GGAAAGAACA TGTGAGCAAA AGGCCAGCAA AAGGCCAGGA ACCGTAAAAA
GGCCGCGTTG CTGGCGTTTT TCCATAGGCT CCGCCCCCCT GACGAGCATC
ACAAAAATCG ACGCTCAAGT CAGAGGTGGC GAAACCCGAC AGGACTATAA
AGATACCAGG CGTTTCCCCC TGGAAGCTCC CTCGTGCGCT CTCCTGTTCC
GACCCTGCCG CTTACCGGAT ACCTGTCCGC CTTTCTCCCT TCGGGAAGCG
TGGCGCTTTC TCAATGCTCA CGCTGTAGGT ATCTCAGTTC GGTGTAGGTC
GTTCGCTCCA AGCTGGGCTG TGTGCACGAA CCCCCCGTTC AGCCCGACCG
CTGCGCCTTA TCCGGTAACT ATCGTCTTGA GTCCAACCCG GTAAGACACG
ACTTATCGCC ACTGGCAGCA GCCACTGGTA ACAGGATTAG CAGAGCGAGG
TATGTAGGCG GTGCTACAGA GTTCTTGAAG TGGTGGCCTA ACTACGGCTA
CACTAGAAGG ACAGTATTTG GTATCTGCGC TCTGCTGAAG CCAGTTACCT
TCGGAAAAAG AGTTGGTAGC TCTTGATCCG GCAAACAAAC CACCGCTGGT
AGCGGTGGTT TTTTTGTTTG CAAGCAGCAG ATTACGCGCA GAAAAAAAGG
ATCTCAAGAA GATCCTTTGA TCTTTTCTAC GGGGTCTGAC GCTCAGTGGA
ACGAAAACTC ACGTTAAGGG ATTTTGGTCA TGAGATTATC AAAAAGGATC
TTCACCTAGA TCCTTTTAAA TTAAAAATGA AGTTTTAAAT CAATCTAAAG
TATATATGAG TAAACTTGGT CTGACAGTTA CCAATGCTTA ATCAGTGAGG
CACCTATCTC AGCGATCTGT CTATTTCGTT CATCCATAGT TGCCTGACTC

CCCGTCGTGT AGATAACTAC GATACGGGAG GGCTTACCAT CTGGCCCCAG
TGCTGCAATG ATACCGCGAG ACCCACGCTC ACCGGCTCCA GATTTATCAG
CAATAAACCA GCCAGCCGGA AGGGCCGAGC GCAGAAGTGG TCCTGCAACT
TTATCCGCCT CCATCCAGTC TATTAATTGT TGCCGGGAAG CTAGAGTAAG
TAGTTCGCCA GTTAATAGTT TGCGCAACGT TGTTGCCATT GCTACAGGCA
TCGTGGTGTC ACGCTCGTCG TTTGGTATGG CTTCATTCAG CTCCGGTTCC
CAACGATCAA GGCGAGTTAC ATGATCCCCC ATGTTGTGCA AAAAAGCGGT
TAGCTCCTTC GGTCCTCCGA TCGTTGTCAG AAGTAAGTTG GCCGCAGTGT
TATCACTCAT GGTTATGGCA GCACTGCATA ATTCTCTTAC TGTCATGCCA
TCCGTAAGAT GCTTTTCTGT GACTGGTGAG TACTCAACCA AGTCATTCTG
AGAATAGTGT ATGCGGCGAC CGAGTTGCTC TTGCCCGGCG TCAATACGGG
ATAATACCGC GCCACATAGC AGAACTTTAA AAGTGCTCAT CATTGGAAAA
CGTTCTTCGG GGCGAAAACT CTCAAGGATC TTACCGCTGT TGAGATCCAG
TTCGATGTAA CCCACTCGTG CACCCAACTG ATCTTCAGCA TCTTTTACTT
TCACCAGCGT TTCTGGGTGA GCAAAAACAG GAAGGCAAAA TGCCGCAAAA
AAGGGAATAA GGGCGACACG GAAATGTTGA ATACTCATAC TCTTCCTTTT
TCAATATTAT TGAAGCATTT ATCAGGGTTA TTGTCTCATG AGCGGATACA
TATTTGAATG TATTTAGAAA AATAAACAAA TAGGGGTTCC GCGCACATTT
CCCCGAAAAG TGCCACCTGA CGTCGACGGA TCGGGAGATC TCCCGATCCC
CTATGGTCGA CTCTCAGTAC AATCTGCTCT GATGCCGCAT AGTTAAGCCA
GTATCTGCTC CCTGCTTGTG TGTTGGAGGT CGCTGAGTAG TGCGCGAGCA
AAATTTAAGC TACAACAAGG CAAGGCTTGA CCGACAATTG CATGAAGAAT
CTGCTTAGGG TTAGGCGTTT TGCGCTGCTT CGCGATGTAC GGGCCAGATA
TACGCGTTGA CATTGATTAT TGACTAGTTA TTAATAGTAA TCAATTACGG
GGTCATTAGT TCATAGCCCA TATATGGAGT TCCGCGTTAC ATAACTTACG
GTAAATGGCC CGCCTGGCTG ACCGCCCAAC GACCCCCGCC CATTGACGTC
AATAATGACG TATGTTCCCA TAGTAACGCC AATAGGGACT TTCCATTGAC
GTCAATGGGT GGACTATTTA CGGTAAACTG CCCACTTGGC AGTACATCAA
GTGTATCATA TGCCAAGTAC GCCCCCTATT GACGTCAATG ACGGTAAATG
GCCCGCCTGG CATTATGCCC AGTACATGAC CTTATGGGAC TTTCCTACTT
GGCAGTACAT CTACGTATTA GTCATCGCTA TTACCATGGT GATGCGGTTT
TGGCAGTACA TCAATGGGCG TGGATAGCGG TTTGACTCAC GGGGATTTCC

AAGTCTCCAC CCCATTGACG TCAATGGGAG TTTGTTTTGG CACCAAAATC
AACGGGACTT TCCAAAATGT CGTAACAACT CCGCCCCATT GACGCAAATG
GGCGGTAGGC GTGTACGGTG GGAGGTCTAT ATAAGCAGAG CTCTCTGGCT
AACTAGAGAA CCCACTGCTT ACTGGCTTAT CGAAAT

Claims:

1. A binding molecule which is capable of binding to the protein according to SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, or SEQ ID NO: 3, with a dissociation constant <1000nM.

2. A binding molecule according to claim 1 which binds to one or more of the sequences chosen form the group consisting of; SEQ ID NO: 46-51.

3. A binding molecule according to claim 1 or 2 which is capable of disinhibiting spinal cord myelin at a concentration of less than 20nM.

4. A binding molecule according to claim 1, 2, or 3, which is capable of increasing the mean neurite length per cell of rat cerebellar granule cells grown on a substrate of adult rat spinal cord myelin by at least 20%.

5. A binding molecule according to any one of claims 1, 2, 3 or 4, which comprises one or more amino acid sequences chosen from the group consisting of SEQ ID NO: 12-17 or SEQ ID NO: 18-23.

6. A binding molecule according to claim 5, which comprises at least one antigen binding site chosen from the group consisting of;

   a sequence which is at least 50% homologous to SEQ ID NO: 5 or SEQ ID NO: 7, and;

   a sequence which is at least 50% homologous to SEQ ID NO: 4 or SEQ ID NO: 6, or a direct equivalent thereof.

7. A binding molecule according to claim 6, which comprises a first sequence which is at least 50% homologous to SEQ ID NO: 5 or SEQ ID NO: 7, and a second sequence which is at least 50% homologous to SEQ ID NO: 4 or SEQ ID NO: 6, or a direct equivalent thereof.

8. The binding molecule according to claims 1-7 which comprises at least
   a) one immunoglobulin heavy chain or fragment thereof which comprises
   (i) a variable domain comprising SEQ ID NO: 5 or SEQ ID NO: 7, and
   (ii) the constant part or fragment thereof of a human heavy chain; and
   b) one immunoglobulin light chain or fragment thereof which comprises
   (i) a variable domain comprising SEQ ID NO: 4 or SEQ ID NO: 6, and
   (ii) the constant part or fragment thereof of a human light chain; or
   direct equivalents thereof.

9. A binding molecule according to any one of claims 1-8, which is an antibody or a fragment thereof, or a direct equivalent thereof.

10. The binding molecule according to claim 9 in which the constant part or fragment thereof of the human heavy chain is of the γ4 type and the constant part or fragment thereof of the human light chain is of the κ type.

11. The binding molecule according to claims 1-9, which is a human or chimeric or humanized monoclonal antibody.

12. A polynucleotide encoding a binding molecule according to any one of claims 1-9.

13. A polynucleotide chosen from the group consisting of SEQ ID NO: 8 and SEQ ID NO: 9; or from the group consisting of SEQ ID NO: 10 and SEQ ID NO: 11.

14. An expression vector comprising one or more polynucleotides according to any one of claims 12 or 13.

15. An expression system comprising a polynucleotide according to any one of claims 12 or 13, wherein said expression system or part thereof is capable of producing a polypeptide of any one of claims 1 to 11, when said expression system or part thereof is present in a compatible host cell.

16. An isolated host cell which comprises an expression system according to claim 15.

17. The use of a binding molecule according to any one of claims 1 to 11 as a medicament.

18. The use of a binding molecule according to any one of claims 1 to 11 in the preparation of a medicament for the treatment of a CNS injury.

19. The use of a binding molecule according to any one of claims 1 to 11 in the treatment of a CNS injury.

20. A pharmaceutical composition comprising a binding molecule according to any one of claims 1 to 11 together with at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

21. A method of treatment of diseases associated with the promotion of axonal regeneration/plasticity comprising administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a binding molecule according to any one of claims 1 to 11.

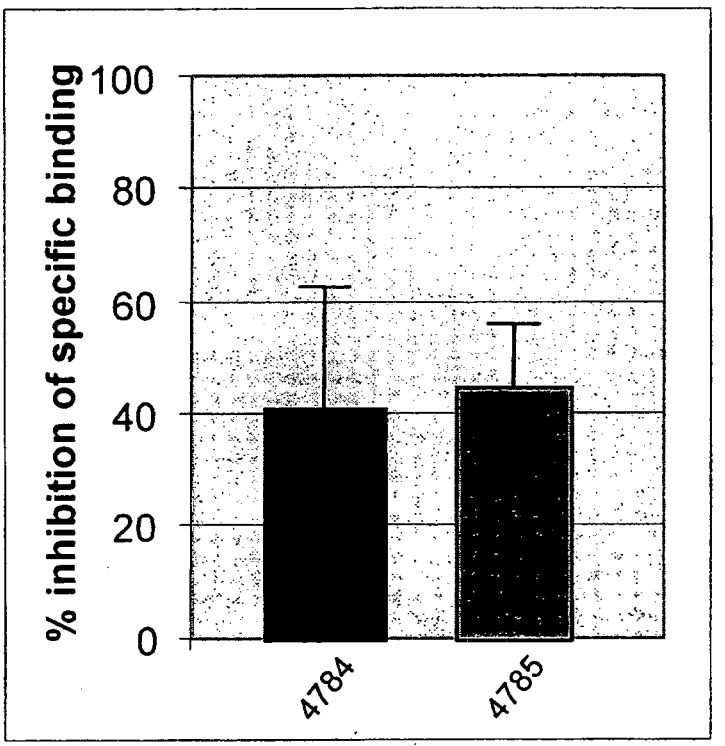


Fig. 1

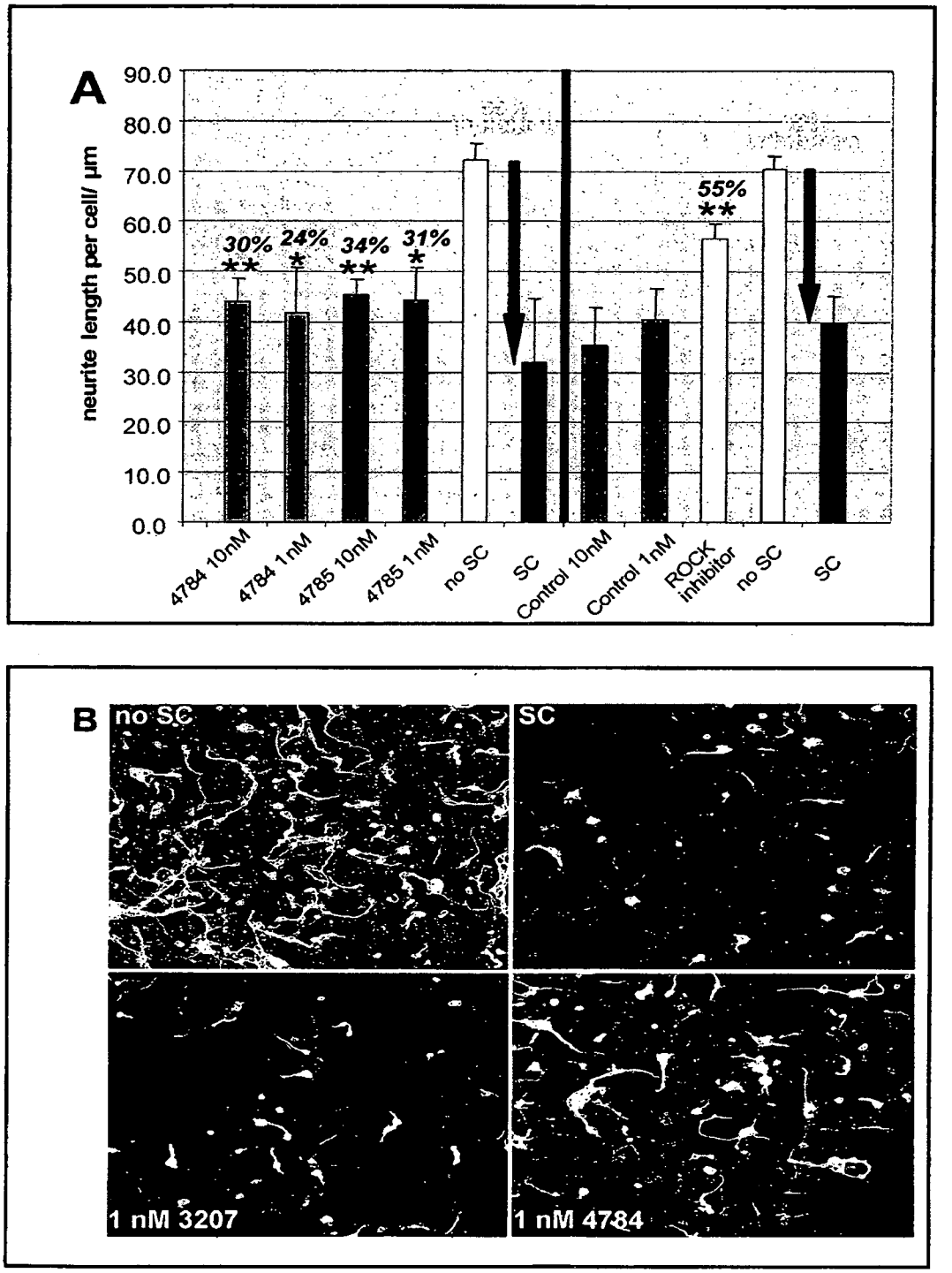

A
neurite length per cell/ µm
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
30%
**
24%
*
34%
**
31%
*
55%
**
4784 10nM
4784 1nM
4785 10nM
4785 1nM
no SC
SC
Control 10nM
Control 1nM
ROCK inhibitor
no SC
SC
B
no SC
SC
1 nM 3207
1 nM 4784

Fig. 2

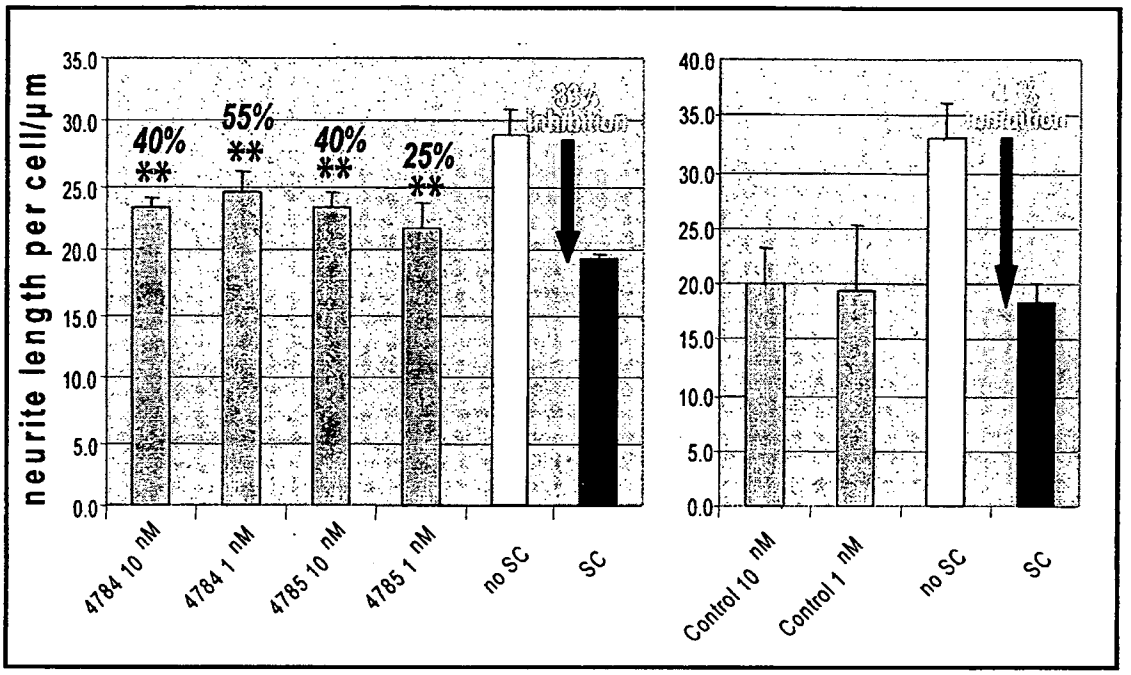

neurite length per cell/µm
35.0
30.0
25.0
20.0
15.0
10.0
5.0
0.0
40%
**
55%
**
40%
**
25%
**
4784 10 nM
4784 1 nM
4785 10 nM
4785 1 nM
no SC
SC
40.0
35.0
30.0
25.0
20.0
15.0
10.0
5.0
0.0
Control 10 nM
Control 1 nM
no SC
SC

Fig. 3

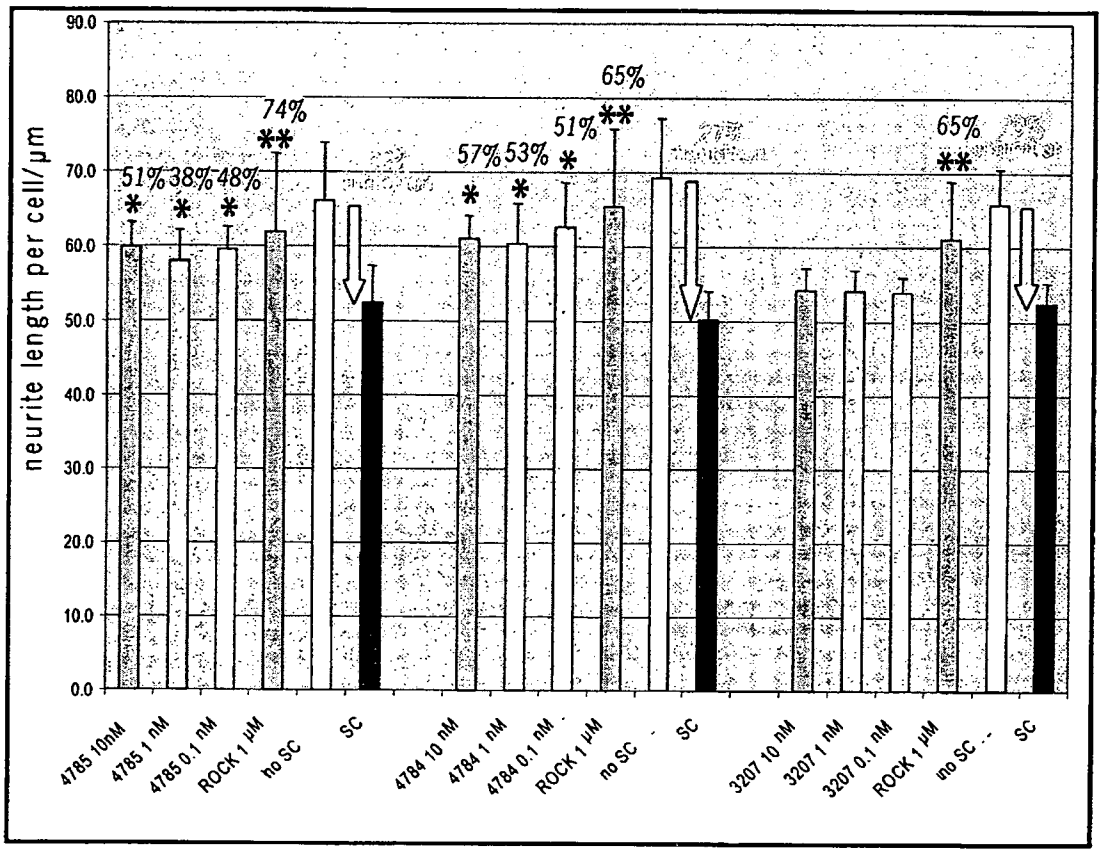

neurite length per cell/µm
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
51%
38%
48%
74%
57%
53%
51%
65%
65%
4785 10nM
4785 1 nM
4785 0.1 nM
ROCK 1 µM
no SC
SC
4784 10 nM
4784 1 nM
4784 0.1 nM
ROCK 1 µM
no SC
SC
3207 10 nM
3207 1 nM
3207 0.1 nM
ROCK 1 µM
no SC
SC

Fig. 4

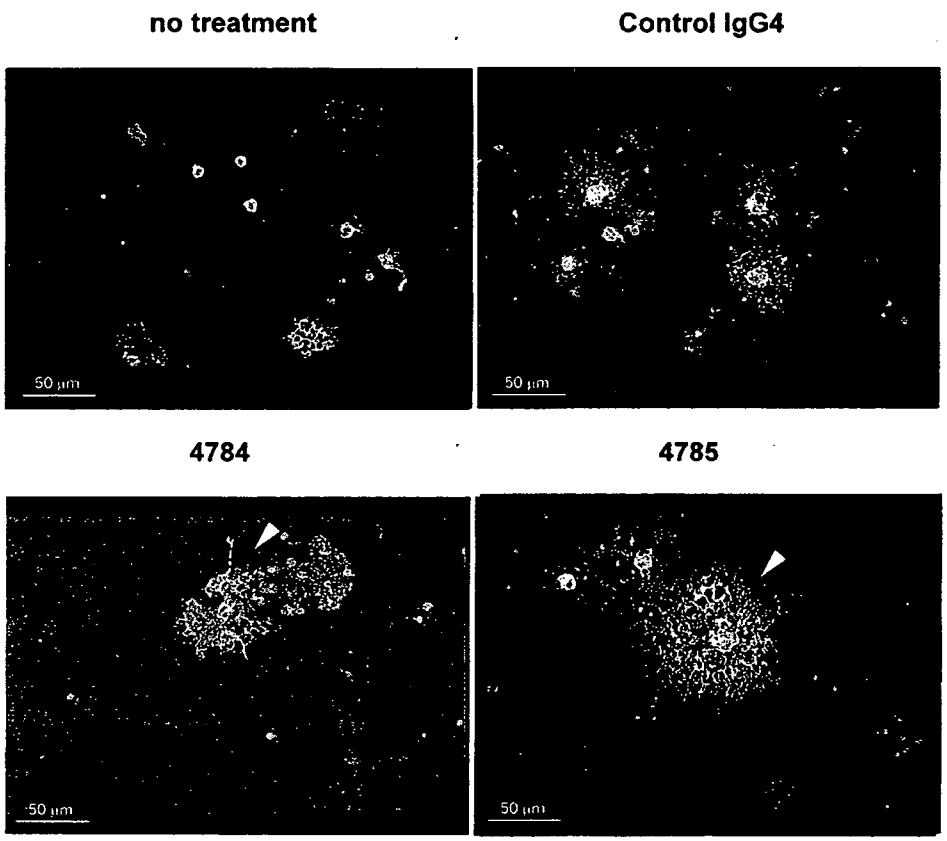


Fig. 5 A

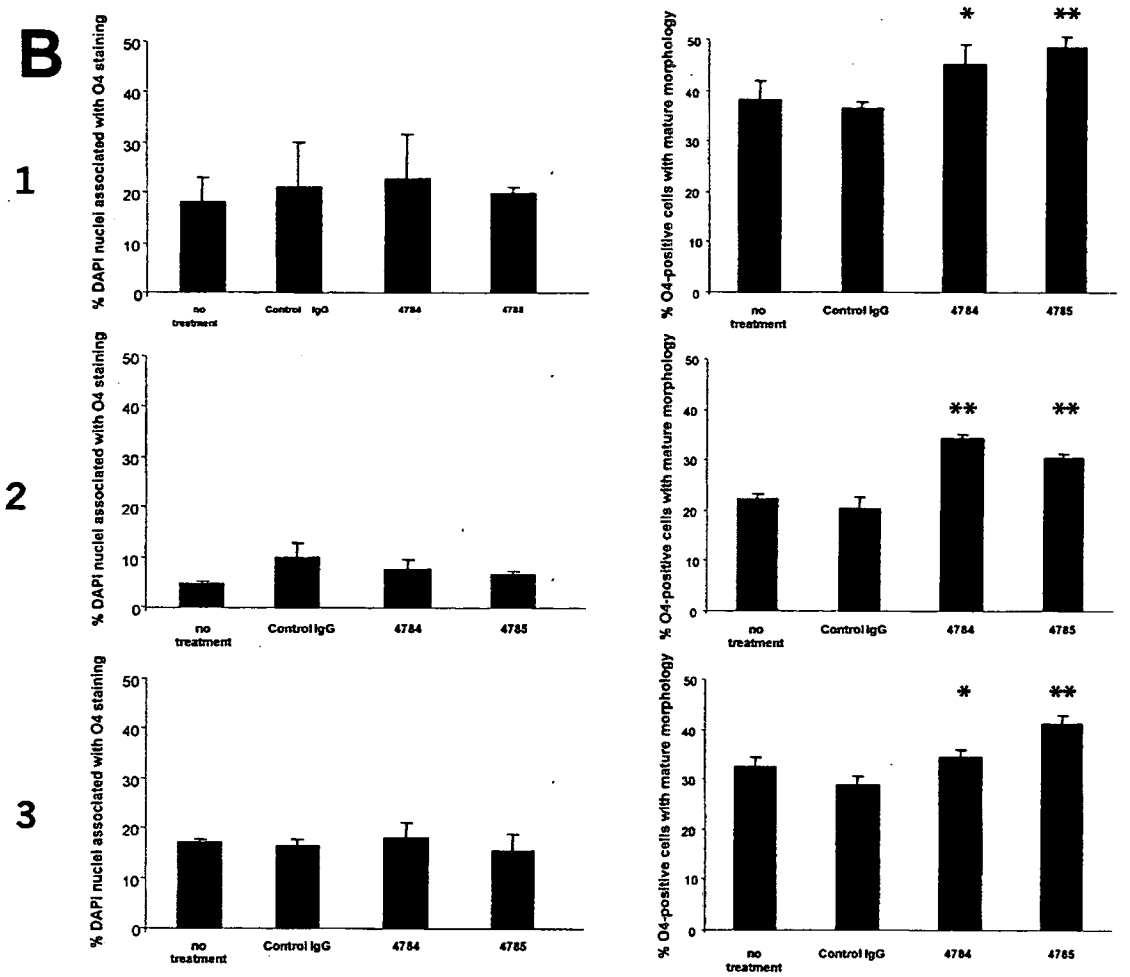

B
1
2
3
% DAPI nuclei associated with O4 staining
% O4-positive cells with mature morphology
no treatment
Control IgG
4784
4785
*
**

Fig. 5 B

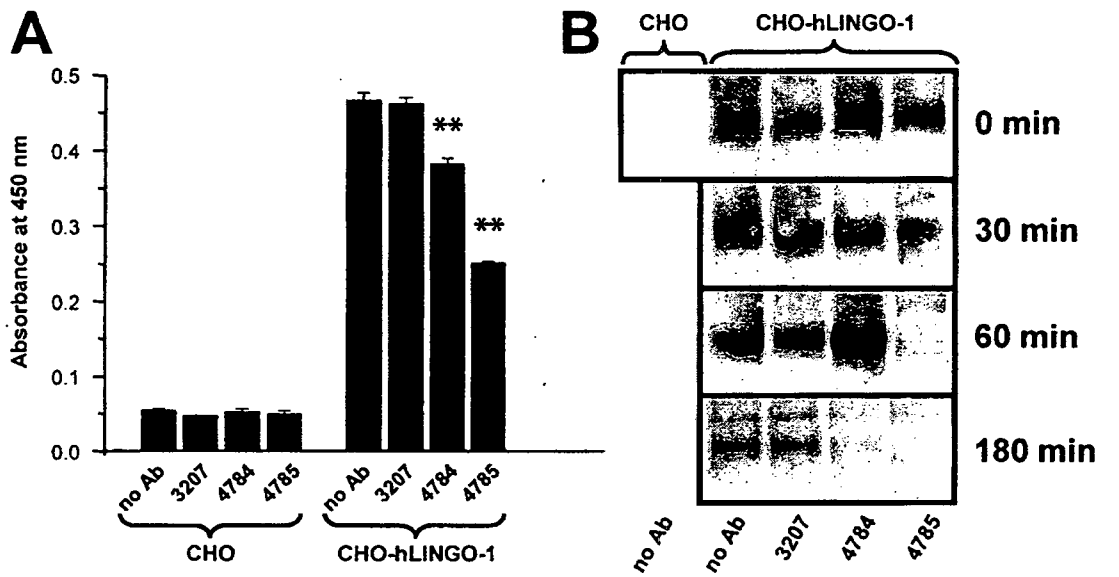

A
Absorbance at 450 nm
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
**
**
no Ab
3207
4784
4785
no Ab
3207
4784
4785
CHO
CHO-hLINGO-1
B
CHO
CHO-hLINGO-1
0 min
30 min
60 min
180 min
no Ab
no Ab
3207
4784
4785

Fig. 6

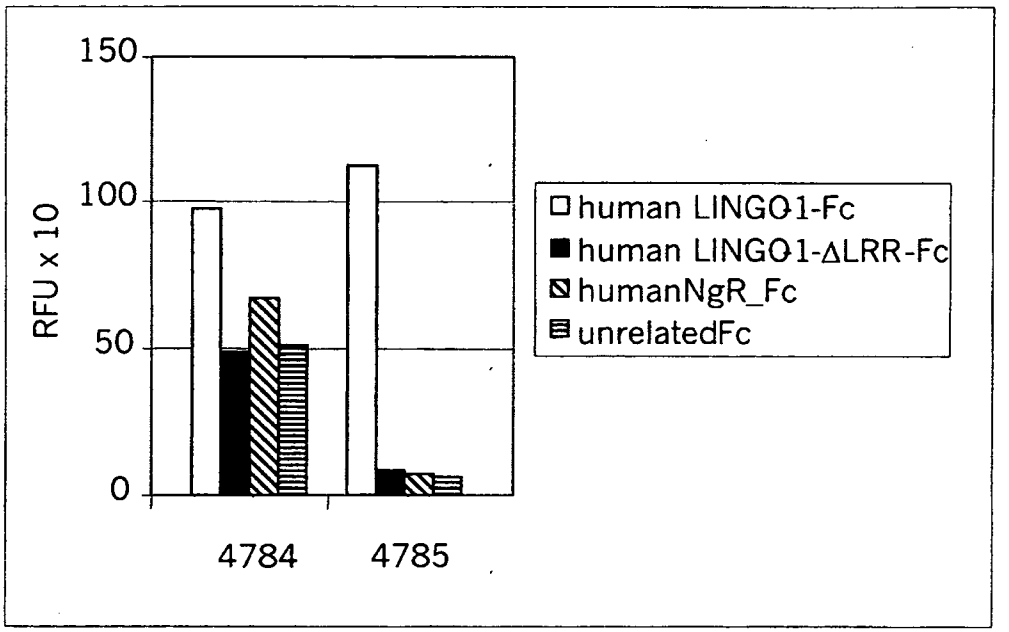

150
100
50
0
RFU x 10
4784
4785
human LINGO-1-Fc
human LINGO-1-ΔLRR-Fc
humanNgR_Fc
unrelatedFc

Fig. 7

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
22 de Mayo de 2008 (22.05.2008)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2008/058736 A1

(51) Clasificación de Patente Internacional:
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/395 (2006.01)*

(21) Número de solicitud Internacional:
PCT/EP2007/009880

(22) Fecha de presentación internacional:
15 de Noviembre de 2007 (15.11.2007)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de prioridad:
06124350.7 17 de Noviembre de 2006 (17.11.2006) EP

(71) Solicitante: *(para todos los estados designados, excepto US)*:
NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes: *(solo para US)*: **WALMSLEY, Adrien** [GB/DE]; Hauptstrasse 110, 79576 Weil am Rhein (DE). **WISHART, William Leonard** [CH/CH]; Neuweilerstrasse 16, CH-4123 Allschwil (CH). **CORTES-CROS, Marta** [ES/CH]; Wilhelm His-Strasse 1, CH-4056 Basel (CH). **PRASSLER, Josef** [DE/DE]; Kriegerstrasse 8a, 82110 Germering (DE). **KLAGGE, Ingo** [DE/DE]; Josef-Doll-Strasse 6, 82067 Neuried (DE).

(74) Agente: **LEON, Susanna, Iris**; Novartis Pharma AG, Patent Department, Postfach, CH-4002 Basel (CH).

(81) **Estados Designados** (*a menos que se indique de otra manera, para cada clase de protección nacional disponible*): 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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Estados Designados** (*a menos que se indique de otra manera, para cada clase de protección regional disponible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (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).

Declaración bajo Regla 4.17
- *respecto al derecho del solicitante de presentar y que le sea concedida una patente (Regla 4.17 (ii))*

Publicada
- *con reporte de búsqueda internacional*
- *antes del vencimiento de la fecha límite para enmendar las reivindicaciones y sea re-publicada en el caso de recibir las enmiendas*
- *Con lista de secuencias en la parte de la descripción publicada por separado en forma electrónica y disponible bajo requerimiento de la Oficina Internacional*

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones referirse a "Guías y Notas sobre Códigos y Abreviaciones" que aparece al principio de cada emisión regular de la Gaceta del PCT

(54) Título: MOLÉCULAS DE ENLACE DE LINGO Y USO FARMACÉUTICO DE LAS MISMAS

(57) **Resumen:**

La presente invención proporciona una molécula de enlace que es capaz de enlazarse con el polipéptido LINGO de rata, de mono cinomolgo, y humano, un polinucleótido que codifica esta molécula de enlace; un vector de expresión que comprende dicho polinucleótido; un sistema de expresión que comprende un polinucleótido capaz de producir una molécula de enlace; una célula huésped aislada que comprende un sistema de expresión como se define anteriormente; el uso de esta molécula de enlace como un producto farmacéutico, en especial en el tratamiento para promover la regeneración/plasticidad axonal; una composición farmacéutica que comprende esta molécula de enlace; y un método de tratamiento de enfermedades asociadas con la degeneración y desmielinización axonal.

MOLÉCULAS DE ENLACE DE LINGO Y USO FARMACÉUTICO DE LAS MISMAS

La presente invención se refiere a moléculas de enlace de LINGO, tales como, por ejemplo, anticuerpos monoclonales o fragmentos Fab de los mismos, y al uso de estas moléculas de enlace para el tratamiento de pacientes con lesiones en su sistema nervioso central.

Antecedentes de la Invención

La recuperación funcional en seguida de lesión del sistema nervioso central (CNS) de los vertebrados superiores adultos está excepcionalmente limitada, dando como resultado déficits neurológicos persistentes, tales como pérdida de movimiento y sensación de los miembros. Todavía existe una falta de una terapia efectiva para tratar a los seres humanos con lesiones del sistema nervioso central, tal como lesión de la médula espinal (SCI) y lesión cortical del cerebro. Aunque las neuronas adultas del sistema nervioso central generalmente sobreviven a la axotomía, la regeneración axonal es transitoria, y solamente se presenta sobre un área confinada, retardando por consiguiente la re-formación de los contactos sinápticos funcionalmente relevantes. Adicionalmente, también está restringida la capacidad plástica del sistema nervioso central adulto, impidiendo de esta manera la reorganización de las sendas no lesionadas para compensar funcionalmente aquéllas ablacionadas por la lesión. Paradójicamente, los axones

axotomizados en el sistema nervioso periférico (PNS) tiene una alta capacidad para regenerarse sobre largas distancias, y con frecuencia establecen conexiones funcionalmente significativas (Schwab (2004) *Curr Opin. Neurobiol* 14, 118-124). Esta restricción en la regeneración/plasticidad axonal se debe en parte a la expresión sobre los oligodendrocitos mielinizantes de varias proteínas, que han demostrado ser potentes inhibidores del sobre-crecimiento de neuritas, es decir, Nogo-A (Chen y colaboradores (2000) *Nature* 403, 434-439; GrandPre y colaboradores (2000) *Nature* 403, 439-444; Prinjha y colaboradores (2000) *Nature* 403, 383-384), la glicoproteína asociada con mielina (MAG), y la glicoproteína de mielina de oligodendrocitos (OMgp) (McKerracher y colaboradores (1994) *Neuron* 13, 805-811; Wang y colaboradores (2002) *Nature* 417:941-944) (Figura 1A).

Nogo-A contiene múltiples dominios inhibidores del sobre-crecimiento de neuritas expuestos sobre la superficie de los oligodendrocitos: dos se localizan dentro de la región amino-terminal (amino-Nogo-A), y uno en la región C-terminal (Nogo-66) (Oertle y colaboradores (2003) *J. Neurosci* 23, 5393-5406). Nogo-66 se enlaza y señala a través de un receptor que contiene repetición rica en leucina (LRR) anclado al glicosil-fosfatidil-inositol (GPI) sobre la superficie neuronal conocido como el receptor Nogo-66 (NgR) (Fournier y colaboradores (2001) *Nature* 409, 341-346). Aunque estructuralmente no están relacionados, MAG y OMgp también se enlazan y señalan a través de NgR (Domeniconi y colaboradores

(2002) *Neuron* 35, 283-290; Liu y colaboradores (2002) *Science* 297, 1190-1193; Wang y colaboradores (2002) *Nature* 417:941-944). La señalización a través de NgR conduce a la activación de la GTPasa pequeña RhoA, la cual a su vez activa la cinasa asociada con Rho (ROCK), conduciendo a una rigidificación del citoesqueleto de actina, y a una inhibición de la extensión axonal (Niederöst y colaboradores (2002) *J. Neurosci* 22, 10368-10376; Schweigreiter y colaboradores (2004) *Mol. Cell Neurosci* 27:163-174). Los tres ligandos se enlazan dentro de la región LRR de NgR, y tienen sitios de enlace parcialmente traslapados (Fournier y colaboradores (2002) *J. Neurosci.* 22, 8876-8883; Liu y colaboradores (2002) *Science* 297, 1190-1193; Wang y colaboradores (2002) *Nature* 417:941-944; Barton y colaboradores (2003) *EMBO J.* 22, 3291-3302). Los receptores para los dominios inhibidores dentro del amino-Nogo-A se desconocen, pero se ha demostrado que son distintos de NgR (Schweigreiter y colaboradores (2004) *Mol. Cell Neurosci* 27:163-174). También se ha encontrado que MAG señala a través de un homólogo cercano de NgR conocido como NgR2 (Pignot y colaboradores (2003) *J. Neurochem.* 85, 717-728; Venkatesh y colaboradores (2005) *J. Neurosci.* 25, 808-822).

Debido a que NgR carece de un dominio citoplásmico, utiliza varias proteínas transmembrana para la transducción de señales, es decir, el receptor de neurotrofina de baja afinidad $p75^{NTR}$, TROY (a. k. a. TAJ), y LINGO-1 (proteína de interacción con el receptor de Nogo que contiene el dominio LRR e Ig a. k. a. LRRN6A ó LERN1)

(Wang y colaboradores (2002) *Nature* 420, 74-78; Carim-Todd y colaboradores (2003) *Eur. J. Neurosci.* 18, 3167-3182; Mi y colaboradores (2004) *Nat. Neurosci.* 7, 221-228; Park y colaboradores (2005) *Neuron* 45:345-351; Shao y colaboradores (2005) *Neuron* 45, 353-359). TRO y $p75^{NTR}$ pueden reemplazarse funcionalmente uno al otro en el complejo del receptor de NgR, mientras que la presencia de LINGO-1 es un requisito previo absoluto para que se presente la señalización. Por consiguiente, el complejo del receptor de NgR se ve como un complejo ternario que comprende NgR como la subunidad de enlace de ligando, y LINGO-1 como la subunidad de transducciones de señales común que actúa en concierto con $p75^{NTR}$ ó TROY.

LINGO-1 es una sola proteína transmembrana que se expresa exclusivamente dentro del sistema nervioso central, predominantemente sobre las neuronas y los oligodendrocitos. La expresión de LINGO-1 tiene su pico en el período post-natal temprano, y aumenta en la médula espinal adulta cuando se lesiona. El ectodominio de LINGO-1 contiene doce LRRs en fila flanqueada por los sub-dominios N- y C-terminales, seguidas por una región básica y un dominio de Ig (Figura 1B). Dado que una fusión de AP del ectodominio de LINGO-1 enlazado con las células COS-7 que expresan NgR ó $p75^{NTR}$ o ambos, y similarmente, LINGO-1 co-precipitado con NgR ó $p75^{NTR}$ en las células que expresan las tres proteínas, LINGO-1 más probablemente forma un complejo ternario c con NgR y $p75^{NTR}$ mediante su interacción con ambos de una manera

145

simultánea.

En adición a expresarse sobre las neuronas, LINGO-1 también se expresa en los oligodendrocitos del sistema nervioso central adulto (Mi y colaboradores (2005) *Nat. Neurosci.* 8, 745-751). La inhibición de la señalización de LINGO-1 en los cultivos de oligodendrocitos ya sea mediante tratamiento con LINGO-1-Fc, disminución de la proteína con ARNi o sobre-expresión de DN-LINGO-1, aumentaron la diferenciación de las OPCs hasta oligodendrocitos mielinizantes. Adicionalmente, la ablación genética de LINGO-1 en ratones aumentó el número de oligodendrocitos maduros, y de una manera correspondiente, de axones mielinizados en la médula espinal. La inhibición de la señalización de LINGO-1 redujo la activación de RhoA, y aumentó la actividad de la cinasa Fyn, ambas de las cuales se reporta que promueven la diferenciación de los oligodendrocitos, aunque los ligandos/interacciones reales responsables de la activación de la señalización de LINGO-1 todavía se tienen que ejemplificar. Esto ha conducido a la conclusión de que LINGO-1 es un regulador negativo de la mielinización.

La esclerosis múltiple (MS) es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema nervioso central caracterizada por desmielinización y degeneración axonal, que conduce a múltiples déficits neurológicos. Aunque se puede presentar la remielinización de los axones temprano en la enfermedad, en algún punto la remielinización fracasa completamente, conduciendo a una degeneración axonal acelerada y a un daño irreversible. La

146

remielinización más probablemente se presenta por la diferenciación de las células precursoras de oligodendrocitos adultas (OPCs) que migran hacia los márgenes de las lesiones activas. Debido a que LINGO-1 regula negativamente la mielinización, el bloqueo de LINGO-1 puede aumentar la remielinización, atenuar la degeneración axonal, promover la regeneración axonal, y por consiguiente, atenuar, detener, o inclusive revertir el progreso de las enfermedades desmielinizantes, tales como esclerosis múltiple.

También se ha demostrado que el bloqueo de LINGO-1 mejora la sobrevivencia de las neuronas dopaminérgicas, y reduce las anormalidades de comportamiento en modelos de roedor de enfermedad de Parkinson (Inoue y colaboradores (2007) *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* 104, 14430-14435).

Breve Descripción de la Invención

De una manera sorprendente, ahora se ha encontrado que los novedosos anticuerpos humanos monoclonales contra LINGO-1 (conocidos como anticuerpo 4784 y anticuerpo 4785 anteriormente en la presente) inhiben de una manera significativa la asociación de LINGO-1 con NgR, y atenúan de una manera significativa la actividad inhibidora del sobre-crecimiento de neuritas de la mielina de la médula espinal de rata adulta en concentraciones en sub-nM *in vitro*. En adición, estos anticuerpos aumentan significativamente la diferenciación de los oligodendrocitos primarios *in vitro*, y se ha demostrado que disminuyen de una manera significativa LINGO-1 de superficie celular en las células vivas. Se espera que el tratamiento

con estos anticuerpos aumente la regeneración/plasticidad axonal, y mejore la recuperación funcional en seguida de lesiones agudas del sistema nervioso central, tales como lesión de médula espinal y cortical del cerebro. Adicionalmente, el bloqueo de la señalización de LINGO-1 utilizando sus anticuerpos en las células oligodendrogliales, tiene el potencial para aumentar la remielinización de los axones en las enfermedades desmielinizantes, tales como esclerosis múltiple, conduciendo a una atenuación del progreso de la enfermedad. En concierto, la inhibición de la señalización de LINGO-1 en las neuronas con estos anticuerpos, se puede esperar que mejore la regeneración y neuroplasticidad axonal, y que promueva la recuperación de la función neurológica perdida durante el transcurso de la enfermedad. Finalmente, se puede esperar que el bloqueo de LINGO-1 con estos anticuerpos atenúe la patogénesis de la enfermedad de Parkinson.

Adicionalmente, la invención proporciona moléculas de enlace que se enlazan con epítopos específicos sobre LINGO-1.

Los anticuerpos tienen K_Ds en sub-nM contra el ectodominio de LINGO-1 de rata, mono cinomolgo, y humano, atenúan de una manera significativa la actividad inhibidora del sobre-crecimiento de neuritas de la mielina de la médula espinal de rata adulta en concentraciones en sub-nM, y aumentan de una manera significativa la diferenciación de los oligodendrocitos *in vitro*. Más aún, ahora es posible construir otras moléculas de enlace de LINGO-1 que tienen las mismas regiones variables que estos anticuerpos.

Descripción Detallada de la Invención

De conformidad con lo anterior, la invención proporciona moléculas de enlace para una región particular o epítopo de LINGO-1 (referidas posteriormente en la presente como "las moléculas de enlace de la invención" o simplemente como "moléculas de enlace").

Las moléculas de enlace de la invención se enlazan con el ectodominio maduro (residuos 34-550) de LINGO-1 de rata (SEQ ID NO:1), de LINGO-1 de mono cinomolgo (SEQ ID NO:2), y de LINGO-1 humano (SEQ ID NO:3), con una constante de disociación (K_D) <1,000 nM, más preferiblemente con una K_D <100 nM, y de una manera muy preferible con una K_D <10 nM. La reacción de enlace se puede mostrar mediante métodos convencionales (ensayos cualitativos) incluyendo, por ejemplo, el método FACS descrito en los Ejemplos. En adición, el enlace con LINGO-1 de rata, de mono cinomolgo, y humano, y también la eficiencia, se pueden demostrar en un ensayo de sobre-crecimiento de neuritas y en un ensayo de oligodendrocitos, como se describen más adelante.

Por lo tanto, en una modalidad preferida adicional, las moléculas de enlace (en una concentración de 100 nM, de preferencia de 10 nM, y todavía de una manera muy preferible de 0.1 nM), aumentan la longitud promedio de las neuritas por célula de las células de gránulos cerebelares de rata cultivadas sobre un sustrato de mielina de médula espinal de rata adulta por cuando menos el 20 por ciento, de preferencia el 50 por ciento, más preferiblemente del 60 por ciento, comparándose con la longitud promedio de las

1149

neuritas por célula de las células de gránulos cerebelares de rata que se tratan con un anticuerpo de control que no se enlaza con el ectodominio LINGO-1 de rata, de modo cinomolgo, y humano.

Mediante la utilización de microarreglos de péptidos, se determina el epítopo específico con el que se enlazan las moléculas de enlace de la invención de acuerdo con los métodos bien conocidos en la materia. En consecuencia, en otra modalidad, la invención proporciona moléculas de enlace que se enlazan con cuando menos uno de los epítopos de LINGO-1, como se define por las SEQ ID NO:46-51. SEQ ID NO: 46: KIVILLDYMFQD, SEQ ID NO: 47: AIRDYSFKRLYR, SEQ ID NO: 48: LKVLEISHWPYL, SEQ ID NO: 49: NLTAVPYLAVRHLVY, SEQ ID NO: 50: YFTCRRARI, ó SEQ ID NO: 51: DVLLPNYFTCRRARI.

En otra modalidad, las moléculas de enlace de la invención comprenden una o más de las siguientes secuencias CDR, por ejemplo, todas las secuencias del Anticuerpo 4784 o todas las secuencias del Anticuerpo 4785 mencionadas:

SEQ ID NO: 12

(Anticuerpo 4784 CDR-H1)

SSGVGVG

SEQ ID NO: 13

(Anticuerpo 4784 CDR-H2)

HIGSDDDKYYSTSLKT

SEQ ID NO: 14

(Anticuerpo 4784 CDR-H3)

NQQYGDGYPGYFDY

SEQ ID NO: 15

(Anticuerpo 4784 CDR-L1)

SGDNIGNYYVY

SEQ ID NO: 16

(Anticuerpo 4784 CDR-L2)

EDTNRPS

SEQ ID NO: 17

(Anticuerpo 4784 CDR-L3)

QSYDNLHEQV

SEQ ID NO: 18

(Anticuerpo 4785 CDR'-H1)

DNSAAWS

SEQ ID NO: 19

(Anticuerpo 4785 CDR'-H2)

LIYLRSKWDNDYAVSVKS

SEQ ID NO: 20

(Anticuerpo 4785 CDR'-H3)

TGRADEFDV

SEQ ID NO: 21

(Anticuerpo 4785 CDR'-L1)

SGSSSNIGNNYVS

SEQ ID NO: 22

(Anticuerpo 4785 CDR'-L2)

RNSKRPS

SEQ ID NO: 23

(Anticuerpo 4785 CDR'-L3)

STYDTFSIV

De una manera más preferible, las moléculas de enlace comprenden una o más de las secuencias dadas anteriormente para el Anticuerpo 4784 con las SEQ ID NOs:12, 13, 14, 15, 16, y/o 17; o para el Anticuerpo 4785 con las SEQ ID NOs:18, 19, 20, 21, 22, y/o 23.

Los expertos en este campo entienden que se pueden hacer cambios a los 4784 ó 4785 que, aunque cambien varios, y más preferiblemente uno o más aminoácidos, de preferencia hasta 3, por ejemplo 1 ó 2, de las SDRs dadas anteriormente, en especial en una o más o en todas ellas, por ejemplo en una o dos de ellas, o que se puede proporcionar una modificación alternativa posterior a la traducción de los formatos del producto, dando como resultado un agente terapéutico que demuestre un comportamiento de enlace anti-Lingo-1 igual o sustancialmente similar.

En otra modalidad, las moléculas de enlace de la invención comprenden cuando menos un sitio de enlace de antígeno seleccionado a partir del grupo que consiste en: una secuencia que es cuando menos el 50 por ciento, cuando menos el 60 por ciento, cuando menos el 70 por ciento, cuando menos el 80 por ciento, cuando menos el 90 por ciento, cuando menos el 95 por ciento, cuando menos el 97 por ciento, o cuando menos el 99 por ciento homóloga a la SEQ ID NO:5 o a la SEQ ID NO:7, y

una secuencia que es cuando menos el 50 por ciento, cuando menos el 60 por ciento, cuando menos el 70 por ciento, cuando menos el 80 por ciento, cuando menos el 90 por ciento, cuando menos el 95 por ciento, cuando menos el 97 por ciento, o cuando menos el 99 por ciento homóloga a la SEQ ID NO:4 ó a la SEQ ID NO:6, o un equivalente directo de las mismas.

En una modalidad, la molécula de enlace comprende cuando menos un sitio de enlace seleccionado a partir del grupo que consiste en la SEQ ID NO:5 ó en la SEQ ID NO:7, y

SEQ ID NO:4 ó SEQ ID NO:6.

La invención proporciona además una molécula de enlace que comprende una primera secuencia que es cuando menos el 50 por ciento, cuando menos el 60 por ciento, cuando menos el 70 por ciento, cuando menos el 80 por ciento, cuando menos el 90 por ciento, cuando menos el 95 por ciento, cuando menos el 97 por ciento, o cuando menos el 99 por ciento homóloga a la SEQ ID NO:5, y una segunda secuencia que es cuando menos el 50 por ciento, cuando menos el 60 por ciento, cuando menos el 70 por ciento, cuando menos el 80 por ciento, cuando menos el 90 por ciento, cuando menos el 95 por ciento, cuando menos el 97 por ciento, o cuando menos el 99 por ciento homóloga a la SEQ ID NO:4, o un equivalente directo de las mismas.

La invención proporciona además una molécula de enlace que comprende una primera secuencia que es cuando menos el 50 por ciento, cuando menos el 60 por ciento, cuando menos el 70 por

ciento, cuando menos el 80 por ciento, cuando menos el 90 por ciento, cuando menos el 95 por ciento, cuando menos el 97 por ciento, o cuando menos el 99 por ciento homóloga a la SEQ ID NO:7, y una segunda secuencia que es cuando menos el 50 por ciento, cuando menos el 60 por ciento, cuando menos el 70 por ciento, cuando menos el 80 por ciento, cuando menos el 90 por ciento, cuando menos el 95 por ciento, cuando menos el 97 por ciento, o cuando menos el 99 por ciento homóloga a la SEQ ID NO:6, o un equivalente directo de las mismas.

En una modalidad, la invención proporciona una molécula de enlace de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, la cual comprende cuando menos:

a) una cadena pesada de inmunoglobulina o fragmento de la misma, la cual comprende:

(i) un dominio variable que comprende la SEQ ID NO:1 o la SEQ ID NO:7, y

(ii) la parte constante o fragmento de la misma de una cadena pesada humana; y

b) una cadena ligera de inmunoglobulina o fragmento de la misma, la cual comprende:

(i) un dominio variable que comprende la SEQ ID NO:4 o la SEQ ID NO:6, y

(ii) la parte constante o un fragmento de la misma de una cadena ligera humana; o

los equivalentes directos de las mismas; por ejemplo, dos o

tres de cada una de las cadenas dadas en a) ó b).

Las secuencias pueden ser cuando menos el 50 por ciento, cuando menos el 60 por ciento, cuando menos el 70 por ciento, cuando menos el 80 por ciento, cuando menos el 90 por ciento, cuando menos el 95 por ciento, cuando menos el 97 por ciento, o cuando menos el 99 por ciento homólogas a las SEQ ID NOs:4 a 7. El factor importante es que estas variantes retengan las capacidades de enlace con LINGO-1, el efecto desinhibidor (en especial la capacidad para atenuar la actividad inhibidora del sobre-crecimiento de neuritas de la mielina de médula espinal de rata adulta en concentraciones en sub-nM), y/o para mejorar la recuperación funcional de la lesión de médula espinal (en especial en el modelo de rata), en cada caso de preferencia como se describe en los Ejemplos, o en la descripción restante.

En una modalidad, la invención proporciona una molécula de enlace que es un anticuerpo que comprende una o más de las secuencias de acuerdo con las SEQ ID NOs:4 a 7 ó con las SEQ ID NOs:12 a 23, o un fragmento de las mismas, o un equivalente directo de las mismas.

En una modalidad adicional, la molécula de enlace, como un anticuerpo, tiene una parte constante o fragmento de la misma de la cadena pesada humana del tipo $\gamma 4$, y la parte constante de la misma de la cadena ligera humana del tipo λ.

En una modalidad adicional, la molécula de enlace, como un anticuerpo, tiene una parte constante o fragmento de la misma de la

cadena pesada humana del tipo γ4, y la parte constante o fragmento de la misma de la cadena ligera humana del tipo κ.

En una modalidad adicional, la molécula de enlace es un anticuerpo monoclonal humano o quimérico o humanizado.

En una modalidad adicional, la molécula de enlace es un anticuerpo humanodiseñado.

La invención también proporciona un polinucleótido que codifica una molécula de enlace como se define anteriormente.

El polinucleótido se puede seleccionar a partir del grupo que consiste en la SEQ ID NO:8 y en la SEQ ID NO:9; o a partir del grupo que consiste en la SEQ ID NO:10 y en la SEQ ID NO:11.

La invención también proporciona un vector de expresión que comprende uno o más polinucleótidos de acuerdo con las SEQ ID NOs:8 a 11.

Adicionalmente, la invención proporciona un sistema de expresión que comprende un polinucleótido de acuerdo con las SEQ ID NOs:8 a 11, en donde este sistema de expresión o parte del mismo es capaz de producir una molécula de enlace como se estipula anteriormente, cuando este sistema de expresión o parte del mismo está presente en una célula huésped compatible. La invención también proporciona una célula huésped aislada que comprende este sistema de expresión.

La invención también proporciona el uso de una molécula de enlace como se estipula anteriormente, como un medicamento.

La invención también proporciona el uso de una molécula de

enlace como se estipula anteriormente, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una lesión del sistema nervioso central.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una molécula de enlace como se estipula anteriormente, junto con cuando menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Adicionalmente, la invención proporciona un método de tratamiento de enfermedades asociadas con la promoción de la regeneración/plasticidad axonal, el cual comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, una cantidad efectiva de una molécula de enlace como se estipula anteriormente.

La invención también proporciona un método de tratamiento de enfermedades asociadas con la promoción de la regeneración/plasticidad axonal, el cual comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, una cantidad efectiva de una molécula de enlace de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

Cuando el sitio de enlace de antígeno comprende tanto el primero como el segundo dominio, éstos se pueden localizar sobre la misma molécula de polipéptido, o de preferencia, cada dominio puede estar sobre una cadena diferente, siendo el primer dominio parte de una cadena pesada de inmunoglobulina o fragmento de la misma, y siendo el segundo dominio parte de una cadena ligera de inmunoglobulina o fragmento de la misma.

Los ejemplos de las moléculas de enlace de la invención incluyen anticuerpos, como son producidos por la exhibición de fagos y los anticuerpos humanos o humanizados quiméricos, u otros anticuerpos humanodiseñados, o cualquier fragmento de los mismos, por ejemplo $F(ab')_2$, y los fragmentos Fab, así como los anticuerpos de una sola cadena o de un solo dominio. El término "anticuerpo" pretende incluir estas moléculas de enlace.

Un anticuerpo de una sola cadena consiste en los dominios variables de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo covalentemente enlazados por un enlazador peptídico que usualmente consiste en 10 a 30 aminoácidos, de preferencia en 15 a 25 aminoácidos. Por consiguiente, esta estructura no incluye la parte constante de las cadenas pesada y ligera, y se cree que el separador de péptido pequeño debe ser menos antigénico que una parte constante entera. "Anticuerpo quimérico" significa un anticuerpo en donde las regiones constantes de las cadenas pesada o ligera, o ambas, son de origen humano, mientras que los dominios variables de ambas cadenas pesada y ligera son de origen no humano (por ejemplo, de murino). "Anticuerpo humanizado" significa un anticuerpo en donde las regiones hipervariables CDRs) son de origen no humano (por ejemplo, de murino), mientras que todas o sustancialmente todas las demás partes de la inmunoglobulina, por ejemplo las regiones constantes y las partes altamente conservadas de los dominios variables, es decir, las regiones de estructura, son de origen humano. Sin embargo, un anticuerpo humanizado puede

retener unos cuantos aminoácidos de la secuencia de murino en las partes de las regiones de estructura adyacentes a las regiones hipervariables.

Las regiones hipervariables pueden estar asociadas con cualquier clase de regiones de estructura, de preferencia de origen de murino o humano. Las regiones de estructura adecuadas se describen en "Sequences of proteins of immunological interest" (Kabat E. A. y colaboradores, Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, Servicio de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, de preferencia incorporado a la presente, en especial con respecto a las regiones de estructura, como referencia. De una manera preferible, la parte constante de una cadena pesada humana de las moléculas de enlace puede ser del tipo $\gamma 4$, incluyendo los subtipos, de preferencia la parte constante de una cadena ligera humana puede ser del tipo κ ó λ, más preferiblemente del tipo λ.

Un "anticuerpo" que se presenta naturalmente, es una glicoproteína que comprende cuando menos dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces de disulfuro. Cada cadena pesada está comprendida de una región variable de cadena pesada (abreviada en la presente como V_H) y una región constante de cadena pesada. La región constante de cadena pesada está comprendida de tres dominios, CH1, CH2, y CH3. Cada cadena ligera está comprendida de una región variable de cadena ligera (abreviada en la presente como V_L) y una región constante de cadena ligera. La región constante de cadena ligera está

comprendida de un dominio, C_L. Las regiones V_H y V_L pueden estar además subdivididas en regiones de hipervariabilidad, denominadas como regiones determinantes de complementariedad (CDR), intercaladas con las regiones que estén más conservadas, denominadas como las regiones de estructura (FR). Cada V_H y V_L está compuesta de tres regiones determinantes de complementariedad y de cuatro regiones de estructura configuradas desde el término amino hasta el término carboxilo en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Las regiones variables de las cadenas pesada y ligera contienen un dominio de enlace que interactúa con un antígeno. Las regiones constantes de los anticuerpos pueden mediar el enlace de la inmunoglobulina a los tejidos o factores del huésped, incluyendo diferentes células del sistema inmune (por ejemplo, células efectoras), y el primer componente (C1q) del sistema de complemento clásico.

El término "porción de enlace de antígeno" de un anticuerpo (o simplemente "porción de antígeno"), como se utiliza en la presente, se refiere a la longitud completa de uno o más fragmentos de un anticuerpo, que retienen la capacidad para enlazarse específicamente con un antígeno (por ejemplo, LINGO-1 y/o LINGO-2). Se ha demostrado que la función de enlace de antígeno de un anticuerpo puede ser llevada a cabo por los fragmentos de un anticuerpo de longitud completa. Los ejemplos de los fragmentos de enlace abarcados dentro del término "porción de enlace de antígeno" de un anticuerpo incluyen un fragmento Fab, un fragmento

monovalente consistente en los dominios V_L, V_H, C_L, y CH1; un fragmento $F(ab')_2$, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab enlazados por un puente de disulfuro en la región de articulación; un fragmento Fd consistente en los dominios V_H y CH1; un fragmento Fv consistente en los dominios V_L y V_H de un solo grupo de un anticuerpo; un fragmento dAb (Ward y colaboradores, 1989 *Nature* 341:544-546), el cual consiste en un dominio V_H; y una región determinante de complementariedad aislada (CDR).

Los términos "anticuerpo monoclonal" o "composición de anticuerpo monoclonal", como se utilizan en la presente, se refieren a una preparación de moléculas de anticuerpo de una sola composición molecular (es decir, que son idénticos debido a que son producidos por un tipo de célula inmune, que son todos los clones de una sola célula progenitora). Una composición de anticuerpo monoclonal exhibe una especificidad y afinidad de enlace (esencialmente) individual para un epítopo particular.

El término "anticuerpo humano", como se utiliza en la presente, pretende incluir los anticuerpos que tienen las regiones variables en donde tanto las regiones de estructura como las regiones determinantes de complementariedad se derivan a partir de secuencias de origen humano. Adicionalmente, si el anticuerpo contiene una región constante, la región constante también se deriva a partir de estas secuencias humanas, por ejemplo las secuencias de la línea germinal humana, o las versiones mutadas de las secuencias de la línea germinal humana. Los anticuerpos humanos de la

invención pueden incluir residuos de aminoácidos no codificados por las secuencias humanas (por ejemplo, las mutaciones introducidas por mutagénesis aleatoria o específica del sitio *in vitro*, o mediante mutación somática *in vivo*). Sin embargo, el término "anticuerpo humano", como se utiliza en la presente, no pretende incluir los anticuerpos en donde las secuencias de las regiones determinantes de complementariedad derivadas a partir de la línea germinal de otra especie de mamífero, tal como se ratón, se hayan injertado sobre secuencias de estructura humanas.

El término "anticuerpo monoclonal humano" se refiere a los anticuerpos que exhiben una especificidad de enlace (esencialmente) individual, que tienen regiones variables, en donde tanto las regiones de estructura como las regiones determinantes de complementariedad se derivan a partir de secuencias humanas. En una modalidad, los anticuerpos monoclonales humanos son producidos por un hibridoma que incluye una célula-B obtenida a partir de un animal no humano transgénico, por ejemplo un ratón transgénico, que tenga un genoma que comprenda un transgén de cadena pesada humana y un transgén de cadena ligera fusionados con una célula inmortalizada.

El término "anticuerpo humano recombinante", como se utiliza en la presente, incluye todos los anticuerpos humanos que se presentan, se expresan, se crean, o se aíslan por medios recombinantes, tales como los anticuerpos aislados a partir de un animal (por ejemplo, un ratón) que es transgénico o

transcromosómico para los genes de inmunoglobulina humana o un hibridoma preparado a partir de los mismos, los anticuerpos aislados a partir de una célula huésped transformada para expresar el anticuerpo humano, por ejemplo a partir de un transfectoma, los anticuerpos aislados a partir de una biblioteca de anticuerpos humanos de combinación recombinante, y los anticuerpos preparados, expresados, creados, o aislados por cualquier otro medio que involucre el empalme de todo o una porción de un gen de inmunoglobulina humana, y las secuencias para otras secuencias de ADN. Estos anticuerpos humanos recombinantes tienen regiones variables en donde las regiones de estructura y las regiones determinantes de complementariedad se derivan a partir de las secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. Sin embargo, en ciertas modalidades, estos anticuerpos humanos recombinantes se pueden someter a mutagénesis *in vitro* (o, cuando se utiliza un animal transgénico para las secuencias de Ig humanas, mutagénesis somática *in vivo*), y por lo tanto, las secuencias de aminoácidos de las regiones V_H y V_L de los anticuerpos recombinantes son secuencias que, aunque se derivan de, y se relacionan con, las secuencias V_H y V_L de la línea germinal humana, pueden no existir naturalmente dentro del repertorio de la línea germinal del anticuerpo humano *in vivo*.

Como se utiliza en la presente, "isotipo" se refiere a la clase de anticuerpo (por ejemplo, IgM, IgE, IgG tal como IgG1 ó IgG4), que es proporcionado por los genes de región constante de cadena pesada.

Como se utiliza en la presente, el término "afinidad" se refiere a la fuerza de interacción entre el anticuerpo y el antígeno en los sitios antigénicos individuales. Dentro de cada sitio antigénico, la región variable del "brazo" del anticuerpo interactúa a través de fuerzas no covalentes débiles con el antígeno en numerosos sitios; mientras más interacciones haya, más fuerte será la afinidad.

El término "K_D", como se utiliza en la presente, pretende referirse a la constante de disociación, que se obtiene a partir de la proporción de K_d a K_a (índice de asociación a índice de disociación) (es decir, K_d/K_a), y se expresa como una concentración molar (M). Los valores K_D para los anticuerpos se pueden determinar empleando métodos bien establecidos en la técnica. Un método para determinar la K_D de un anticuerpo es mediante la utilización de resonancia de plasmón superficial, o utilizando un sistema biosensor, tal como un sistema Biacore®.

Una molécula de enlace de acuerdo con la invención de preferencia es un "anticuerpo aislado", el cual, como se utiliza en la presente, se refiere a un anticuerpo que está sustancialmente libre de otros anticuerpos que tengan diferentes especificidades antigénicas (por ejemplo, un anticuerpo aislado que se enlaza específicamente con LINGO-1, LINGO-2, o con LINGO-1 y LINGO-2, está sustancialmente libre de anticuerpos que se enlacen específicamente con antígenos diferentes de los mencionados). Un anticuerpo aislado que se enlaza específicamente, sin embargo, puede tener reactividad cruzada con otros antígenos, tales como

moléculas de LINGO-1 ó LINGO-2 de otras especies. Más aún, un anticuerpo aislado de preferencia es sustancialmente libre de otro material celular y/o productos químicos.

La invención también proporciona una molécula de enlace de la invención, que se puede seleccionar a partir de una molécula de enlace de una sola cadena, la cual comprende un sitio de enlace de antígeno (en especial con las regiones determinantes de complementariedad descritas anteriormente para el Anticuerpo 4784), del Anticuerpo 4784, la cual comprende:

a) un primer dominio que comprende la secuencia variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO:5),

b) un segundo dominio que comprende la secuencia variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO:4),

c) un enlazador peptídico que se enlaza ya sea con la extremidad N-terminal del primer dominio y con la extremidad C-terminal del segundo dominio, o bien con la extremidad C-terminal del primer dominio y con la extremidad N-terminal del segundo dominio;

o sus equivalentes directos.

Una molécula de enlace de la invención se puede seleccionar a partir de una molécula de enlace de una sola cadena que comprenda un sitio de enlace de antígeno (en especial con las regiones determinantes de complementariedad descritas anteriormente para el

Anticuerpo 4785) del Anticuerpo 4785, la cual comprende:

a) un primer dominio que comprende la secuencia variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO:7),

b) un segundo dominio que comprende la secuencia variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO:6),

c) un enlazador peptídico que se enlaza ya sea a la extremidad N-terminal del primer dominio y a la extremidad C-terminal del segundo dominio, o bien a la extremidad C-terminal del primer dominio y a la extremidad N-terminal del segundo dominio;

o sus equivalentes directos.

Como es bien sabido, los cambios menores en la secuencia de aminoácidos, tales como supresión, adición, o sustitución de uno o varios aminoácidos, pueden conducir a una forma alélica de la proteína original, que tiene propiedades sustancialmente idénticas. Por consiguiente, el término "sus equivalentes directos" significa ya sea cualquier molécula de enlace de un solo dominio de la invención (molécula X),

(i) en donde la región variable de la molécula de enlace (por ejemplo, SEQ ID NOs:4, 5, 6, ó 7) es cuando menos el 50 ó el 80 por ciento homóloga, de preferencia cuando menos el 90 por ciento homóloga, más preferiblemente cuando menos el 95, el 96, el 97, el 98, el 99 por ciento homóloga a las regiones variables equivalentes de las cadenas ligera y pesada que comprenden los equivalentes

directos de la SEQ ID NO:4 y de la SEQ ID NO:5, respectivamente, o de las cadenas ligera y pesada que comprenden los equivalentes directos de la SEQ ID NO:6 y de la SEQ ID NO:7, respectivamente;

(ii) que sea capaz de enlazarse con el ectodominio (residuos 34-550) de LINGO-1 de rata (SEQ ID NO:1), LINGO-1 de mono cinomolgo (SEQ ID NO:2), y LINGO-1 humano (SEQ ID NO:3), de preferencia con una constante de disociación (K_D) < 1,000 nM, más preferiblemente con una K_D <100 nM, y de una manera muy preferible con una K_D <10 nM, o cualquier molécula de enlace de la invención que tenga cuando menos dos dominios por sitio de enlace (molécula X').

Por consiguiente, las modalidades adicionales de la invención son, por ejemplo, una molécula de enlace que es capaz de enlazarse al ectodominio de LINGO-1 de rata, de modo cinomolgo, y/o humano, con una constante de disociación <1,000 nM, y que comprende cuando menos un sitio de enlace de antígeno, comprendiendo este sitio de enlace de antígeno en secuencia, la región variable que es cuando menos el 50 por ciento, de preferencia el 80, el 90, el 95, el 96, el 97, el 98, el 99 por ciento homóloga a las regiones variables equivalentes de las cadenas ligera y pesada del 4784 (SEQ ID NO:4 y SEQ ID NO:5, respectivamente), o de las cadenas ligera y pesada del 4785 (SEQ ID NO:6 y SEQ ID NO:7, respectivamente).

En otra modalidad, la molécula de enlace comprende cuando menos una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs:12 a 23, o una secuencia que es

cuando menos el 50 por ciento, de preferencia el 80, el 90, el 95, el 96, el 97, el 98, el 99 por ciento homóloga a estas secuencias.

Esta constante de disociación se puede probar convenientemente en diferentes ensayos, incluyendo, por ejemplo, el método FACS descrito en los ejemplos. En adición, el enlace y el efecto funcional de las moléculas de enlace se pueden demostrar en un bioensayo, por ejemplo, el ensayo de sobre-crecimiento de neuritas, como se describe más adelante.

La parte constante de una cadena pesada humana puede ser del tipo γ1; γ2; γ3; γ4; α1; α2; δ ó ε, de preferencia del tipo γ, más preferiblemente del tipo γ4, mientras que la parte constante de una cadena ligera humana puede ser del tipo κ ó λ (que incluye los subtipos λ1; λ2; y λ3), pero de preferencia es el del tipo λ. La secuencia de aminoácidos de todas estas partes constantes se dan en Kabat y colaboradores (*supra*).

Los conjugados de las moléculas de enlace de la invención, por ejemplo los conjugados de enzimas o toxinas o radioisótopos, también se incluyen dentro del alcance de la invención.

"Polipéptido", si no se especifica de otra manera en la presente, incluye cualquier péptido o proteína que comprende los aminoácidos unidos unos a otros por enlaces peptídicos, que tienen una secuencia de aminoácidos que empieza en la extremidad N-terminal, y que termina en la extremidad C-terminal. De preferencia, el polipéptido de la presente invención es un anticuerpo monoclonal, y más preferiblemente es un anticuerpo monoclonal quimérico

(también denominado V-injertado) o humanizado (también denominado como CDR-injertado). El anticuerpo monoclonal humanizado (CDR-injertado) puede o no incluir mutaciones adicionales introducidas en las secuencias de estructura (FR) del anticuerpo aceptor.

Un derivado funcional de un polipéptido, como se utiliza en la presente, incluye una molécula que tiene una actividad biológica cualitativa en común con un polipéptido de la presente invención, es decir, que tiene la capacidad para enlazarse con el ectodominio de LINGO-1 de rata, de mono cinomolgo, y humano.

Un derivado funcional incluye fragmentos y análogos de péptidos de un polipéptido de acuerdo con la presente invención. También incluye el término "derivados directos".

Los fragmentos comprenden regiones dentro de la secuencia de un polipéptido de acuerdo con la presente invención, por ejemplo de una secuencia especificada. Los fragmentos de las moléculas de enlace, en especial de los anticuerpos, son fragmentos funcionales, es decir, comprenden cuando menos una porción capaz de enlazarse con LINGO-1 y/o LINGO-2, en especial con cuando menos uno de los epítopos dados por las SEQ ID NOs:46, 47, 48, 49, 50, y 51, de preferencia con las afinidades de enlace (K_D) mencionadas anteriormente en los Ejemplos, en especial como las preferidas.

El término "derivado" se utiliza para definir las variantes de las secuencias de aminoácidos, y las modificaciones covalentes de un polipéptido de acuerdo con la presente invención, por ejemplo de una

secuencia especificada. Los derivados funcionales de un polipéptido de acuerdo con la presente invención, por ejemplo de una secuencia especificada, por ejemplo de la región hipervariable de la cadena ligera y de la cadena pesada, de preferencia tienen cuando menos aproximadamente el 65 por ciento, más preferiblemente cuando menos aproximadamente el 75 por ciento, todavía de una manera más preferible cuando menos aproximadamente el 85 por ciento, y de una manera muy preferible cuando menos aproximadamente el 95, el 96, el 97, el 98, el 99 por ciento de homología de secuencia global con la secuencia de aminoácidos de un polipéptido de acuerdo con la presente invención, por ejemplo de una secuencia especificada, y retienen sustancialmente la capacidad para enlazarse con el ectodominio de LINGO-1 de rata, de mono cinomolgo, y humano (y opcionalmente en adición a LINGO-2).

El término "modificación covalente" incluye las modificaciones de un polipéptido de acuerdo con la presente invención, por ejemplo de una secuencia especificada; o un fragmento del mismo, con un agente de derivación orgánico proteináceo o no proteináceo, fusiones con secuencias de polipéptido heterólogas, y modificaciones posteriores a la traducción. Los polipéptidos modificados covalentes, por ejemplo de una secuencia especificada, todavía tienen la capacidad para enlazarse con el ectodominio de LINGO-1 de rata, de modo cinomolgo, y humano. Las modificaciones covalentes se introducen tradicionalmente mediante la reacción de residuos de aminoácidos dirigidos con un agente de derivación

orgánico que sea capaz de reaccionar con los lados o residuos terminales seleccionados, o anclando mecanismos de modificaciones posteriores a la traducción que funcionan en las células huésped recombinantes seleccionadas. Ciertas modificaciones posteriores a la traducción son el resultado de la acción de las células huésped recombinantes sobre el polipéptido expresado. Los residuos de glutaminilo y asparaginilo con frecuencia se desamidan después de la traducción hasta los residuos de glutamilo y aspartilo correspondientes. De una manera alternativa, estos residuos se desaminan bajo condiciones ligeramente ácidas. Otras modificaciones posteriores a la traducción incluyen la hidroxilación de prolina y lisina, la hidroxilación de los grupos hidroxilo de los residuos de serilo, tirosina, o treonilo, la metilación de los grupo α-amino de las cadenas laterales de lisina, arginina, e histidina; véase, por ejemplo, T. E. Creighton, Proteins: Structure and Molecular Properties, W. H. Freeman & Co., San Francisco, páginas 79-86 (1983). Las modificaciones covalentes, por ejemplo, incluyen las proteínas de fusión que comprenden un polipéptido de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, de una secuencia especificada y sus variantes de secuencias de aminoácidos, tales como inmunoadhesinas, y las fusiones N-terminales con secuencias de señales heterólogas.

"Homología" (o "identidad") con respecto a un polipéptido nativo y su derivado funcional, se define en la presente como el porcentaje de residuos de aminoácidos en la secuencia candidata,

que son idénticos a los residuos de un polipéptido nativo correspondiente, después de alinear las secuencias y de introducir huecos, si es necesario, para lograr el máximo porcentaje de homología, y sin considerar cualesquiera sustituciones conservadoras como parte de la identidad de secuencias. Ni las extensiones N- ó C-terminales ni las inserciones se interpretarán para reducir la identidad o la homología. Los métodos y los programas de computación para la alineación son bien conocidos.

De preferencia, como se utiliza en la presente, el porcentaje de homología entre dos secuencias de aminoácidos o entre dos secuencias de nucleótidos es equivalente al porcentaje de identidad entre las dos secuencias. El porcentaje de identidad entre las dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias (es decir, porcentaje de homología = número de posiciones idénticas/número total de posiciones x 100), tomando en cuenta el número de huecos, y la longitud de cada hueco, que necesiten introducirse para una alineación óptima de las dos secuencias. La comparación de las secuencias y la determinación del porcentaje de identidad entre dos secuencias, se pueden llevar a cabo utilizando un algoritmo matemático, como se describe en los ejemplos no limitantes que se encuentran más adelante.

El porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos se puede determinar utilizando el algoritmo de E. Meyers y W. Miller (Comput. Appl. Biosci., 4:11-17, 1988), que se ha

incorporado en el programa ALIGN (versión 2.0), utilizando una tabla de residuos de peso PAM120, una multa por longitud de hueco de 12, y una multa por hueco por 4. En adición, el porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos se puede determinar utilizando el algoritmo de Needleman y Wunsch (J. Mol, Biol. 48:444-453, 1970), que se ha incorporado en el programa GAP, en el paquete de software GCG (disponible en http://www.gcg.com), utilizando una matriz Blossom 62 o una matriz PAM250, y un peso de hueco de 16, 14, 12, 10, 8, 6, ó 4, y un peso de longitud de 1, 2, 3, 4, 5, ó 6.

De una manera adicional o alternativa, las secuencias de proteínas de la presente invención se pueden utilizar adicionalmente como una "secuencia pedida" para llevar a cabo una búsqueda contra las bases de datos públicas, por ejemplo, para identificar secuencias relacionadas. Estas búsquedas se pueden llevar a cabo utilizando el programa XBLAST (versión 2.0) de Altschul y colaboradores, 1990 *J. Mol. Biol.* 215:403-10. Las búsquedas de proteínas BLAST se pueden llevar a cabo con el programa XBLAST, puntaje = 50, longitud de palabra = 3, para obtener secuencias de aminoácido homólogas a las moléculas de anticuerpos de la invención. Con el fin de obtener alineaciones con huecos para propósitos de comparación, se puede utilizar el Gapped BLAST como se describe en Altschul y colaboradores, 1997 *Nucleic Acids Res.* 25(17):3389-3402. Cuando se utilizan los programas BLAST y Gapped BLAST, se pueden utilizar los parámetros por omisión de los programas respectivos (por ejemplo, XBLAST y NBLAST). Véase http:www.ncbi.nhn.nih.gov.

"Aminoácidos" se refieren a todos los L-α-aminoácidos que se presentan naturalmente, por ejemplo, e incluyendo, los D-aminoácidos. Los aminoácidos se identifican ya sea por las designaciones de una sola letra o bien de tres letras bien conocidas.

El término "variante de secuencia de aminoácidos" se refiere a las moléculas con algunas diferencias en sus secuencias de aminoácidos, comparándose con un polipéptido de acuerdo con la presente invención, por ejemplo de una secuencia especificada. Las variantes de secuencias de aminoácidos de un polipéptido de acuerdo con la presente invención, por ejemplo de una secuencia especificada, todavía tienen la capacidad para enlazarse con el ectodominio de LINGO-1 de rata, de mono cinomolgo, y humano. Las variantes de sustitución son aquéllas que tienen cuando menos un residuo de aminoácido removido, y un aminoácido diferente insertado en su lugar, en la misma posición en el polipéptido de acuerdo con la presente invención, por ejemplo de una secuencia especificada. Estas sustituciones pueden ser individuales, en donde solamente se haya sustituido un aminoácido en la molécula, o pueden ser múltiples, en donde se hayan sustituido dos o más, por ejemplo de 1 a 10, de preferencia de 1 a 5, más preferiblemente de 1 a 3 aminoácidos en la misma molécula. Las variantes de inserción son aquéllas con uno o más, por ejemplo 1 a 100, tal como 1 a 10 aminoácidos insertados inmediatamente adyacentes a un aminoácido en una posición particular en un polipéptido de acuerdo con la presente invención, por ejemplo de una secuencia especificada.

Inmediatamente adyacente a un aminoácido significa conectado ya sea al grupo funcional α-carboxilo o α-amino del aminoácido. Las variantes de supresión son aquéllas con uno o más, por ejemplo 1 a 100, tal como 1 a 10 ó 1 a 5 aminoácidos en un polipéptido de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, de una secuencia especificada, removidos. Ordinariamente, las variantes de supresión tendrán 1 ó 2 aminoácidos suprimidos en una región particular de la molécula.

Una molécula de enlace de la invención se puede producir mediante técnicas de ADN recombinante. En vista de esto, una o más moléculas de ADN que codifiquen la molécula de enlace se deben construir, colocar bajo secuencias de control apropiadas, y transferir hacia un organismo huésped adecuado para su expresión.

De una manera muy general, de conformidad con lo anterior, se proporcionan:

(i) moléculas de ADN que codifican una molécula de enlace de un solo dominio de la invención, una molécula de enlace de una sola cadena de la invención, una cadena pesada o ligera o fragmentos de la misma de una molécula de enlace de la invención; y

(ii) el uso de las moléculas de ADN de la invención para la producción de una molécula de enlace de la invención por medios recombinantes.

El presente estado de la técnica es tal que la persona experta podrá sintetizar las moléculas de ADN de la invención, dada la información proporcionada en la presente, es decir, las secuencias

de aminoácidos de las regiones hipervariables y las secuencias de ADN que las codifican. Un método para construir un gen de dominio variable, por ejemplo, se describe en la Patente Europea Número EP 239,400 (de preferencia incorporada a la presente como referencia, en especial con respecto a los métodos para construir un gen de dominio variable), y se puede resumir como sigue: se clona un gen que codifique un dominio variable de un anticuerpo monoclonal de cualquier especificidad. Se determinan los segmentos de ADN que codifiquen las regiones de estructura e hipervariable, y se remueven los segmentos de ADN que codifiquen las regiones hipervariables, de tal manera que se fusionen los segmentos de ADN que codifiquen las regiones hipervariables entre sí con sitios de restricción adecuados en las uniones. Los sitios de restricción se pueden generar en las posiciones apropiadas mediante mutagénesis de la molécula de ADN por medio de procedimientos convencionales. Se preparan casetes de región variable sintética de doble cadena mediante síntesis del ADN de acuerdo con las secuencias dadas anteriormente. Estos casetes son provistos con extremos pegajosos, de tal manera que se puedan ligar en las uniones con la estructura mediante el protocolo estándar para lograr una molécula de ADN que codifique un dominio variable de inmunoglobulina.

Adicionalmente, no es necesario tener acceso al ARNm de una línea celular de hibridoma productora, con el objeto de obtener una construcción de ADN que codifique los anticuerpos monoclonales de la invención. Por consiguiente, la Solicitud del TCP Número WO

90/07861 (de preferencia incorporada a la presente como referencia, en especial con respecto a la producción de los anticuerpos monoclonales), da instrucciones completas para la producción de un anticuerpo monoclonal mediante técnicas de ADN recombinante, dada solamente la información escrita como la secuencia de nucleótidos del gen.

El método comprende la síntesis de un número de oligonucleótidos, su amplificación mediante el método de reacción en cadena de la polimerasa, y su empalme para dar la secuencia de ADN deseada.

Los vectores de expresión que comprenden un promotor adecuado o genes que codifican las partes constantes de cadena pesada y ligera, están públicamente disponibles. Por consiguiente, una vez que se prepara una molécula de ADN de la invención, se puede transferir convenientemente a un vector de expresión apropiado.

También se pueden preparar moléculas de ADN que codifiquen anticuerpos de una sola cadena mediante métodos convencionales, por ejemplo, como se describe en la Publicación Internacional Número WO 88/1649 (de preferencia incorporada a la presente como referencia, en especial con respecto a las moléculas de ADN que codifican los anticuerpos de una sola cadena).

En una modalidad particular de la invención, los medios recombinantes para la producción de algunas de las moléculas de enlace de la invención incluyen primera y segunda construcciones de

ADN como se describe en seguida:

La primera construcción de ADN codifica una cadena pesada o un fragmento de la misma, y comprende:

a) una primera parte que codifica el dominio variable de la cadena pesada de cualquiera del anticuerpo 4784, DNA-4784 V_H (SEQ ID NO:8), o del anticuerpo 4785, DNA-4785 V_H (SEQ ID NO:9); empezando esta primera parte con un codón que codifica el primer aminoácido del dominio variable, y terminando con un codón que codifica el último aminoácido del dominio variable, y

b) una segunda parte que codifica una parte constante de cadena pesada o fragmento de la misma que empieza con un codón que codifica el primer aminoácido de la parte constante de la cadena pesada, y que termina con un codón que codifica el último aminoácido de la parte constante o fragmento de la misma, seguido por un codón sin sentido.

De una manera preferible, la segunda parte codifica la parte constante de una cadena pesada humana, más preferiblemente la parte constante de la cadena γ4 humana. Esta segunda parte puede ser un fragmento de ADN de origen genómico (que comprenda intrones), o un fragmento de ADNc (sin intrones).

La segunda construcción de ADN codifica una cadena ligera o fragmento de la misma, y comprende:

a) una primera parte que codifica el dominio variable de la cadena ligera de cualquiera del anticuerpo 4784, DNA V_L (SEQ ID NO:10), o el anticuerpo 4785, DNA 4785 V_L (SEQ ID NO:11),

empezando esta primera parte con un codón que codifica el primer aminoácido del dominio variable, y terminando con un codón que codifica el último aminoácido del dominio variable, y

b) una segunda parte que codifica una parte constante de cadena ligera o fragmento de la misma, que empieza con un codón que codifica el primer aminoácido de la parte constante de la cadena ligera, y que termina con un codón que codifica el último aminoácido de la parte constante o fragmento de la misma, seguido por un codón sin sentido.

De preferencia, la segunda parte codifica la parte constante de una cadena ligera humana, más preferiblemente la parte constante de la cadena κ humana.

Cada una de las construcciones de ADN se colocan bajo el control de secuencias de control adecuadas, en particular bajo el control de un promotor adecuado. Se puede utilizar cualquier clase de promotor, en el entendido de que se adapte al organismo huésped al que se transferirán las construcciones de ADN para la expresión. Sin embargo, si la expresión va a tener lugar en una célula de mamífero, se prefiere particularmente utilizar el promotor de un gen de inmunoglobulina.

El anticuerpo deseado se puede producir en un cultivo celular o en un animal transgénico. Se puede obtener un animal transgénico adecuado de acuerdo con los métodos convencionales, los cuales incluyen microinyección en huevos de las primera y segunda construcciones de ADN colocadas bajo secuencias de control

adecuadas que transfieran los huevos así preparados a las hembras seudo-preñadas apropiadas, y seleccionar el descendiente que exprese el anticuerpo deseado.

Cuando las cadenas de anticuerpos se tienen que producir en un cultivo celular, las construcciones de ADN se deben insertar primero ya sea en un solo vector de expresión, o bien en dos vectores de expresión separados pero compatibles, prefiriéndose la última posibilidad.

De conformidad con lo anterior, la invención también proporciona un vector de expresión capaz de replicarse en una línea celular procariótica o eucariótica, el cual comprende cuando menos una de las construcciones de ADN descritas anteriormente. Cada vector de expresión que contiene una construcción de ADN se transfiere entonces a un organismo huésped adecuado. Cuando se insertan por separado las construcciones de ADN sobre dos vectores de expresión, se pueden transferir por separado, es decir, un tipo de vector por célula, o se pueden co-transferir, prefiriéndose ésta última posibilidad. Un organismo huésped adecuado puede ser una línea celular de bacteria, de levadura, o de mamífero, prefiriéndose ésta última. De una manera más preferible, la línea celular de mamífero es de origen linfoide, por ejemplo un mieloma, hibridoma, o una célula-B inmortalizada normal, pero no expresa ninguna cadena pesada o ligera de anticuerpo endógeno.

También se prefiere que el organismo huésped contenga un gran número de copias de los vectores por célula. Si el organismo

huésped es una línea celular de mamífero, esta meta deseable se puede alcanzar mediante la amplificación del número de copias de acuerdo con los métodos convencionales. Los métodos de amplificación usualmente consisten en la selección de una mayor resistencia a un fármaco, siendo esta resistencia codificada por el vector de expresión.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un proceso para producir una molécula de enlace de múltiples cadenas de la invención, el cual comprende: (i) cultivar un organismo que se transforme con las primera y segunda construcciones de ADN de la invención, y (ii) recuperar una molécula de enlace activa de la invención a partir del cultivo.

De una manera alternativa, las cadenas pesada y ligera se pueden recuperar por separado, y se pueden reconstituir en una molécula de enlace activa después del repliegue *in vitro*. Los métodos de reconstitución son bien conocidos en la técnica; los ejemplos de los métodos se proporcionan en particular en las Patentes Europeas Números EP 120,674 ó EP 125.023. Por consiguiente, un proceso también puede comprender:

(i) cultivar un primer organismo que se transforme con una primera construcción de ADN de la invención, y recuperar la cadena pesada o fragmento de la misma a partir del cultivo, y

(ii) cultivar un segundo organismo que se transforme con una segunda construcción de ADN de la invención, y recuperar la cadena ligera o fragmento de la misma a partir del cultivo, y

(iii) reconstituir *in vitro* una molécula de enlace activa de la invención a partir de la cadena pesada o fragmento de la misma obtenida en (i), y de la cadena ligera o fragmento de la misma obtenida en (ii).

De una manera similar, también se proporciona un proceso para la producción de una molécula de enlace de una sola cadena o de un solo dominio de la invención, el cual comprende:

(i) cultivar un organismo que se transforme con una construcción de ADN, que codifique respectivamente una molécula de enlace de una sola cadena o de un solo dominio de la invención, y

(ii) recuperar esta molécula a partir del cultivo.

Las moléculas de enlace de la invención inhiben de una manera significativa el enlace de LINGO-1 con NgR, atenúan de una manera significativa la actividad inhibidora del sobre-crecimiento de neuritas de la mielina de médula espinal de rata adulta en concentraciones en sub-nM, y aumentan de una manera significativa la diferenciación de oligodendrocitos *in vitro*, como se ejemplifica más adelante.

Leyendas de las Figuras

Figura 1. Efecto de Fabs 4784 y 4785 sobre el enlace de AP-LINGO-1 con células NgR:SH-SY5Y.

Las células NgR:SH-SY5Y en suspensión se incuban con cualquiera de AP ó AP-LINGO-1 1 nM en ausencia o en la presencia de 2 μM del Fab anti-LINGO-1 indicado o del Fab 3207 anti-lisozima de gallina. La actividad de AP enlazada sobre las células se mide como la absorbencia a 405 nanómetros después de una incubación

de 30 minutos con 1-Step^{MR} PNPP. El enlace específico de AP-LINGO-1 se calcula como la diferencia entre la cantidad total de AP-LINGO-1 que se enlaza, y la cantidad de enlace con AP solamente. El porcentaje promedio de inhibición del enlace específico (n=3, ±STD) se calcula como la diferencial percentil entre la cantidad del enlace específico de AP-LINGO-1 en la presencia de Fab 3207 y la presencia de un Fab anti-LINGO-1.

Figura 2. Desinhibición de la mielina de médula espinal mediante los anticuerpos IgG4 4784 y 4785 anti-LINGO-1.

A) Las células P7 CGN se incuban durante 16 horas en pozos recubiertos con mielina de médula espinal (sin médula espinal (SC), barras blancas), o en pozos recubiertos con mielina de médula espinal en ausencia (SC), barras rojas), o en la presencia de anticuerpos IgG4 anti-LINGO-1, un anticuerpo IgG4 3207 anti-lisozima de control (barras verdes), o un μM del inhibidor de ROCK, Y27632 (barra amarilla). ROCK es el mensajero secundario en la senda de señalización de la mayoría, sino es que de todos, de los inhibidores de sobre-crecimiento de neuritas asociados con mielina, incluyendo aquéllos que no señalan a través del complejo del receptor NgR, y como tales, se utiliza el tratamiento con Y27632 como un control positivo para la atenuación de la actividad inhibidora del sobre-crecimiento de neuritas de mielina de médula espinal (Figura 1). El experimento se lleva a cabo en tres placas de 96 pozos con una condición con médula espinal y sin médula espinal por placa, en donde se comparan los efectos de los anticuerpos de esa

placa y se calcula la longitud de neurita promedio por neurona (micras) para 500 neuronas por pozo en réplicas de 10. El porcentaje de inhibición (texto blanco) se calcula como la diferencia percentil en longitud de neurita promedio/neurona entre células aplicadas a los pozos recubiertos con y sin médula espinal. El porcentaje de desinhibición (texto en cursivas negrillas) se calcula como la diferencia en la longitud de neurita promedio entre las células aplicadas a la médula espinal en la presencia y en ausencia del anticuerpo anti-LINGO-1 como un percentil de la diferencia entre las células aplicadas a los pozos recubiertos con y sin médula espinal. *p<0.05, **p<0.01 (ANOVA de una vía, comparación de Holm-Sidak para promediar longitud de neurita/neurona para las células aplicadas sobre mielina de médula espinal en ausencia de anticuerpo).

B) Imágenes fluorescentes de un campo de visión representativo de células incubadas en pozos recubiertos sin mielina de médula espinal (sin SC), y en pozos recubiertos con mielina de médula espinal en ausencia (SC) o en la presencia de IgG4 3207 de control 1 nM ó IgG4 4784 anti-LINGO-1. Las células cultivadas en mielina de médula espinal en la presencia de 4784 tienen neuritas visiblemente más largas y más neuritas por célula que aquéllas cultivadas en ausencia de anticuerpo o en la presencia del anticuerpo de control 3207.

Figura 3. Desinhibición de mielina de médula espinal mediante anticuerpos II IgG4 anti-LINGO-1.

A) Las células P7 CGN se incuban durante 8 horas en pozos recubiertos sin mielina de médula espinal (sin SC, barras blancas), o en pozos recubiertos con mielina de médula espinal en ausencia (SC, barras rojas) o en la presencia de anticuerpos IgG4 anti-LINGO-1 o del anticuerpo 3207 IgG4 anti-lisozima de control. El experimento se lleva a cabo en tres placas de 96 pozos con condiciones con SC y sin SC por placa, con las que se comparan los efectos de los anticuerpos de esa placa y se calcula la longitud de neurita promedio por neurona (micras) para 500 neuronas por pozo en réplicas de 10. El porcentaje de inhibición (texto blanco) y la desinhibición (texto en cursivas negrillas) se calcula como anteriormente. **p<0.01 (ANOVA de una vía, comparación de Holm-Sidak para promediar la longitud de neurita/neurona para las células aplicadas a mielina de médula espinal en ausencia de anticuerpo).

Figura 4. Desinhibición de mielina de médula espinal mediante anticuerpos III IgG4 anti-LINGO-1.

Las células P7 CGN se incuban durante 8 horas en pozos recubiertos sin mielina de médula espinal (sin SC), o en pozos recubiertos con mielina de médula espinal, en ausencia (SC) o en la presencia de las concentraciones indicadas de los anticuerpos IgG4 4784 ó 4785 anti-LINGO-1, un anticuerpo IgG4 3207 anti-lisozima de control, o Y27632 1 μM (ROCK). El experimento se lleva a cabo en tres placas de 96 pozos con condiciones con SC y sin SC por placa, en donde se comparan los efectos de los anticuerpos y se calcula la longitud de neurita por neurona (micras) para 500 neuronas por pozo

en réplicas de 10. El porcentaje de inhibición (texto blanco) y la desinhibición (texto en cursivas negrillas) se calcula como anteriormente. *p<0.05, **p<0.01 (ANOVA de una vía, comparación de Holm-Sidak para promediar longitud de neurita/neurona para las células aplicadas a la mielina de médula espinal en ausencia de anticuerpo).

Figura 5. Los anticuerpos anti-LINGO-1 aumentan de una manera significativa la diferenciación de los oligodendrocitos inmaduros.

A) Los OPCs recién aislados se tratan con 4784, 4785, ó IgG4 3207 de control 100 nM, durante 3 días en un medio de DMEM/CNTF/T3, seguido por teñido con el anticuerpo anti-O4, para visualizar los oligodendrocitos inmaduros y maduros (marcado más grande y más difuso), y el tinte de ácido nucleico DAPI (diclorhidrato de 4',6-diamidin-2'-fenil-indol), para visualizar los núcleos celulares (puntos circulares más pequeños). Se considera que los oligodendrocitos que tienen procesos altamente arborizados y extendidos, y estructuras de tipo hoja de mielina, tienen una morfología madura, y se indican con flechas blancas. El tratamiento con anticuerpo anti-LINGO-1 da como resultado un aumento en la proporción de células positivas para O4 con una morfología madura, mientras que el tratamiento con IgG4 3207 de control no tiene efecto alguno.

B) Se cuantifica la proporción de oligodendrocitos totales (gráfica izquierda) y maduros (gráfica derecha) en tres experimentos

independientes (1, 2, 3). La gráfica de barras de la izquierda ilustra el porcentaje de núcleos teñidos con DAPI asociados con el teñido con O4, y la gráfica de barras de la derecha ilustra el porcentaje de células positivas para O4 con una morfología madura (promedio de triplicados + STD). En cada gráfica de barras, la barra más a la izquierda es sin tratamiento, la segunda barra de la izquierda es el Control con IgG de control, la siguiente representa el tratamiento con 4784, y el tratamiento más a la derecha con 4785. Los anticuerpos anti-LINGO-1 no tienen efecto alguno sobre la proporción de células que son oligodendrocitos, pero aumentan de una manera significativa la proporción de oligodendrocitos con una morfología madura. *p<0.05, **p<0.01, ANOVA de una vía con una comparación de Holm-Sidak para la proporción de oligodendrocitos maduros en la presencia de IgG4 3207 de control.

Figura 6. Los anticuerpos anti-LINGO-1 disminuyen LINGO-1 de superficie celular.

A) Las células CHO-K1 ó CHO-K1-hLINGO-1 no transfectadas se incuban a 37°C durante 24 horas con 4784, 4785, y 3207 100 nM, y se detecta LINGO-1 en la superficie celular mediante una incubación adicional a temperatura ambiente durante 30 minutos con el anticuerpo anti-V5. Las células se fijan con PFA al 4 por ciento, se bloquean con albúmina de suero bovino, y se detecta el anticuerpo anti-V5 enlazado utilizando un conjugado de IgG anti-ratón (específica de Fc)-POD, que subsecuentemente se revela utilizando un kit Turbo TMB ELISA 1-Step^{MR}. La absorbencia a 450

nanómetros se toma como una medida de la cantidad de LINGO-1 en la superficie celular (promedio de triplicados ± STD). Se observa un nivel muy bajo de anticuerpo anti-V5 en las células CHO-K1 no transfectadas. La incubación de las células CHO-K1-hLINGO-1 con anticuerpos anti-LINGO-1 pero no con IgG4 3207 de control, da como resultado una reducción significativa en la cantidad de LINGO-1 en la superficie celular. **p<0.01, ANOVA de una vía con una comparación de Holm-Sidak para la absorbencia en seguida de la incubación con IgG4 3207 de control.

B) Las proteínas de superficie celular sobre células CHO-K1 ó CHO-K1-hLINGO-1 no transfectadas se biotinilan a 4°C, y las células se incuban a 37°C durante los tiempos indicados con o sin 4784, 4785, y 3207 100 nM. Al final del período de incubación, se precipita LINGO-1 desde el lisado celular, utilizando el anticuerpo anti-V5 acoplado con perlas de agarosa, y se detecta LINGO-1 biotinilado (superficie celular) mediante análisis Western blot utilizando un anticuerpo anti-biotina. No se detecta señal alguna para LINGO-1 biotinilado en las células CHO-K1 no transfectadas. La incubación de las células CHO-K1-hLINGO-1 con los anticuerpos anti-LINGO-1 aumenta el índice de degradación de LINGO-1 de superficie celular.

Figura 7. Caracterización de Fabs anti-LINGO-1 mediante ELISA.

Los valores para los análisis ELISA se dan como valores promedio de unidades de fluorescencia relativa (RFU). Las afinidades de enlace de estos clones se caracterizan mediante

ensayos de saturación FACS.

La presente invención también proporciona el uso de las moléculas de enlace de la invención en la promoción de la regeneración/plasticidad axonal de un sistema nervioso de mamífero, en particular el sistema nervioso humano.

La invención también proporciona un método para promover la regeneración/plasticidad axonal de un sistema nervioso de mamífero, en particular el sistema nervioso humano, el cual comprende administrar una cantidad efectiva de las moléculas de enlace de la invención a un paciente que necesite dicho tratamiento.

La invención también proporciona una composición farmacéutica para promover la regeneración/plasticidad axonal de un sistema nervioso de mamífero, en particular el sistema nervioso humano, la cual comprende las moléculas de enlace de la invención, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En particular, las moléculas de enlace de la invención son útiles para promover la regeneración y plasticidad axonal después de lesión del sistema nervioso central (el término "lesión", en la presente solicitud, se refiere en especial a la lesión causada por efectos mecánicos o químicos, o debido a enfermedades o trastornos que, por ejemplo, conduzcan a degeneración de las neuronas, en especial de su estructura o forma, por ejemplo, en las enfermedades neurológicas, tales como enfermedad de Alzheimer o de Parkinson, u otros trastornos o enfermedades mencionados más adelante). Por consiguiente, las moléculas de la invención tienen una amplia

utilidad en particular para sujetos humanos. Por ejemplo, las moléculas de enlace de la invención son útiles en el tratamiento de diferentes enfermedades del sistema nervioso periférico (PNS) y central (CNS), es decir, más particularmente en las enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), patologías tipo Lewi u otra demencia en general, enfermedades en seguida de trauma craneal, cerebral, o espinal, y embolia.

Adicionalmente, dado que LINGO-1 es un regulador negativo de la mielinización, las moléculas de enlace de la invención son útiles para promover la remielinización en concierto con la promoción de la regeneración/plasticidad axonal en las enfermedades desmielinizantes que incluyen, pero no se limitan a, esclerosis múltiple, desmielinización monofásica, encefalomielitis, leucoencefalopatía multifocal, panencefalitis, enfermedad de Marchiafava-Bignami, mielmólisis pontina, adrenoleucodistrofia, enfermedad de Pelizaeus-Metzbacher, degeneración esponjosa, enfermedad de Alexander, enfermedad de Canavan, leucodistrofia metacromática, y enfermedad de Krabbe. En un ejemplo, las células que expresan las moléculas de enlace de la invención se pueden trasplantar a un sitio de lesión de la médula espinal para facilitar el crecimiento axonal a través de todo el sitio lesionado. Estas células trasplantadas proporcionarían un medio para restablecer la función de la médula espinal en seguida de lesión o trauma. Estas células podrían incluir las células envainadoras olfatorias y las células

totipotentes de diferentes linajes de injerto de nervios o tejidos fetales.

En adición, las moléculas de enlace de la invención son útiles para el tratamiento de trastornos oculares degenerativos, los cuales pueden involucrar directa o indirectamente la degeneración de las células retinales o córneas, incluyendo retinopatías isquémicas en general, neuropatía óptica isquémica anterior, todas las formas de neuritis óptica, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, edema macular quistoide (CME), retinitis pigmentosa, enfermedad de Stargardt, degeneración retinal piteliforme de Best, amaurosis congénita de Leber, y otras degeneraciones retinales hereditarias, miopía patológica, retinopatía de prematuros, y neuropatía óptica hereditaria de Leber, los efectos posteriores de trasplante de córnea o de cirugía de córnea refractaria, y queratitis por herpes.

Adicionalmente, las moléculas de enlace de la invención son útiles para el tratamiento de condiciones psiquiátricas, en particular esquizofrenia y depresión.

Para estas indicaciones, la dosificación apropiada, por supuesto, variará dependiendo, por ejemplo, de la molécula particular de la invención que se vaya a emplear, del modo de administración, y de la naturaleza y severidad de la condición que se esté tratando. En general, la dosificación de preferencia estará en el intervalo de 1 microgramo/kilogramo/día a 1 miligramo/kilogramo/día. Las moléculas de enlace de la invención se administran

convenientemente mediante bombas, o se inyectan como productos terapéuticos en el sitio lesionado o cerca de él, por ejemplo, se pueden administrar directamente en el sistema nervioso central intracranealmente, o en la médula espinal intratecalmente en el sitio lesionado. Sin embargo, aquí no se excluye la administración sistémica. Las moléculas de enlace de la invención se pueden proporcionar solas, o en combinación, o en una combinación en secuencia con otros agentes. Por ejemplo, las moléculas de enlace de la invención se pueden administrar en combinación con anticuerpos anti-Nogo-A o con agentes anti-inflamatorios, tales como, pero no limitándose a, corticosteroides en seguida de embolia o de lesión de la médula espinal, como un medio para bloquear un daño neuronal adicional, y para inhibir la regeneración axonal, de los factores neurotróficos, tales como NGF, BDNF, u otros fármacos para las enfermedades neurodegenerativas, tales como Exelon^{MR} o Levodopa. Otros componentes de combinación adecuados para el tratamiento de embolia son Alteplasa y Desmoteplasa (DSPA, por ejemplo, como se da a conocer en la Publicación Internacional Número WO90/09438).

En una modalidad, la presente invención proporciona una combinación que comprende una molécula de enlace de la invención y Desmoteplasa, en particular para el tratamiento de embolia, así como composiciones farmacéuticas que comprenden esta combinación. Como se utilizan en la presente, se dice que dos agentes se administran en combinación cuando los dos agentes se

administran de una manera simultánea, o se administran independientemente en una forma tal que los agentes actuarán al mismo tiempo.

La estructura de los agentes activos identificados por números de código, nombres genéticos o comerciales, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de las bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo, IMS World Publications), u de otras bases de datos proporcionadas por IMS Health. El contenido correspondiente de las mismas se incorpora a la presente como referencia. Cualquier persona experta en este campo está absolutamente capacitada para identificar los ingredientes activos y, basándose en estas referencias, de la misma manera está capacitada para fabricar y probar las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba convencionales, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden fabricar de una manera convencional. Por ejemplo, una composición de acuerdo con la invención, que comprenda las moléculas de la invención, de preferencia se proporciona en una forma liofilizada. Para su administración inmediata, se disuelve en un vehículo acuoso adecuado, por ejemplo agua estéril para inyección, o suero fisiológico regulado estéril.

Para ayudar a formar las composiciones adecuadas, las moléculas de enlace de la invención y opcionalmente un segundo fármaco que mejore el efecto de las moléculas de enlace de la

invención, se pueden empacar por separado dentro del mismo recipiente, con instrucciones para su mezcla o administración concomitante. Anteriormente se proporcionan los candidatos para segundo fármaco opcionales.

El efecto sinérgico de una combinación de las moléculas de enlace de la invención y los factores de crecimiento, tales como NGF, se puede demostrar *in vivo* mediante modelos de lesión de médula espinal.

La invención se entenderá más completamente haciendo referencia a los siguientes Ejemplos. Sin embargo, no deben interpretarse para limitar el alcance de la invención.

Los anticuerpos monoclonales de atención en los Ejemplos son las moléculas de enlace de acuerdo con la presente invención, que contienen, para el anticuerpo 4784, la parte variable de la cadena ligera (SEQ ID NO:4) y la parte variable de la cadena pesada (SEQ ID NO:5), y que comprenden, para el 4785, la parte variable de la cadena ligera (SEQ ID NO:6) y la parte variable de la cadena pesada (SEQ ID NO:7).

Se utilizan las siguientes abreviaturas:

AP	Fosfatasa alcalina placentaria humana.
CDR	Región determinante de complementariedad.
ADNc	ADN complementario.
ELISA	Ensayo inmunosorbente enlazado con enzima.
FACS	Selección de células activada por fluorescencia.
FBS	Suero bovino fetal.

HCMV	Promotor de citomegalovirus humano.
IgG	Inmunoglobulina isotipo G
PBS	Suero regulado con fosfato.
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa.
PFA	*Para*-formaldehído.
PNPP	Fosfato de *Para*-nitrofenilo.

Ejemplo 1: Generación de células CHO-K1 que expresan LINGO-1 de rata, de mono cinomolgo, de longitud completa, y LINGO-2 humano.

Se genera una biblioteca de ADNc humano mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa del ARN de referencia humano universal (Stratagene), utilizando cebadores aleatorios y oligo dT. Se genera una biblioteca de ADNc de cerebro de mono cinomolgo mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa del ARN poliA aislado a partir de cerebro de mono cinomolgo congelado, utilizando cebadores aleatorios y oligo dT. Se obtiene una biblioteca de ADNc de cerebro de rata lista de Marathon en Clontech. El ADNc que codifica la secuencia madura (residuos 34-614) de LINGO-1 humano (SEQ ID NO:27), de LINGO-1 de mono cinomolgo (SEQ ID NO:28), y de LINGO-1 de rata (SEQ ID NO:29) flanqueados por los sitios 5'-Xbal y 3'-Xhol, se amplifica mediante reacción en cadena de la polimerasa a partir de la biblioteca respectiva utilizando el cebador hacia adelante DM14, 5´-CTACGTCTAGAACGGGCTGCCCGCCCCGCT-3´ (SEQ ID NO:30), y el cebador en reversa DM15, 5´-GGTTTCTCGAGTCATATCATC

TTCATGTTGAACTTGCGG-3′ (SEQ ID NO: 31). El producto de reacción en cadena de la polimerasa se disocia con XbaI y XhoI, y se inserta en los sitios respectivos del vector pSecTag2-V5 (SEQ ID NO:32), para generar hLINGO-1-pSecTag2-V5, cmLINGO-1-pSecTag2-V5, y rLINGO-1-pSecTag2-V5, respectivamente. El producto de proteína predicho es la secuencia madura de LINGO-1 fusionada en el término N con una marca de epítopo V5 de 14 residuos de aminoácidos por medio de un enlazador de 2 residuos de aminoácidos. El ADNc que codifica la secuencia madura (residuos 26-606) de LINGO-2 humano (SEQ ID NO:33) flanqueada por los sitios 5'-XbaI y 3'-XhoI se amplifica con reacción en cadena de la polimerasa a partir de una biblioteca de ADNc de cerebro humano lista de Marathon (Clontech), utilizando el cebador hacia adelante DM16, 5′-CTACGTCTAGAATTGGCTGCCCCGCTCGCT-3′ (SEQ ID NO:34), y el cebador en reversa DM17, 5′-GGTTTCTCGAGTCAAATCATTTTCATGTTGAACCTCCTG-3′ (SEQ ID NO:35). El producto de la reacción en cadena de la polimerasa se disocia con XbaI y XhoI, y se inserta en los sitios respectivos del vector pSecTag2-V5 para generar hLINGO-2-pSecTag2-V5. El producto de proteína predicho es la secuencia madura de LINGO-2 fusionada en el término N con una marca de epítopo V5 de 14 residuos de aminoácidos por medio de un enlazador de 2 residuos de aminoácidos. Las células CHO-K1 que expresan establemente LINGO-1 humano (CHO-K1-LINGO-1), LINGO-1 de mono cinomolgo (CHO-K-1-cmLINGO-1), LINGO-1 de rata (CHO-K1-rLINGO-1), y

LINGO-2 humano (CHO-K1-hLINGO-2), se generan mediante la transfección de las células con hLINGO-1-pSecTag2-V5, cmLINGO-1-pSecTag2-V5, rLINGO-1-pSecTag2-V5, y hLINGO-2-pSecTag2-V5, respectivamente, utilizando lipofectamina-2000 (Invitrogen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los transfectantes que se expresen establemente se seleccionan con 1 miligramo/mililitro de zeocina (Invivogen), y se aíslan los clones individuales ya sea mediante dilución en serie en placas de 96 pozos, o bien mediante la utilización de anillos clonales. La expresión de las construcciones sobre la superficie celular se confirma mediante análisis inmunofluorescente, utilizando un anticuerpo anti-V5 (Invitrogen).

Ejemplo 2: Generación y expresión de LINGO-1-Fc humano y LINGO-1ΔLRR-Fc humano.

Se utiliza un ARNm de MGC que codifica para LINGO-1 humano (clon MGC:17422 IMAGE:4214343) como plantilla para la amplificación con reacción en cadena de la polimerasa. El dominio extracelular (ECD) precedido por la secuencia de señal natural (aminoácidos 1-550) de LINGO-1 humano se amplifica mediante reacción en cadena de la polimerasa con la polimerasa Pwo1 (Roche Diagnostics), y con los cebadores que agregan un sitio de restricción HindIII y una secuencia en consenso Kozak en el extremo 5' de la secuencia objetivo, y un sitio de restricción XhoI inmediatamente después del último codón de la secuencia objetivo en el extremo 3'. El producto de la reacción en cadena de la polimerasa se digiere con HindIII y XhoI, se purifica en gel, y se inserta en el plásmido pRS5a-

IgG (SEQ ID NO:36) previamente digerido con las mismas enzimas. La precisión de la secuencia insertada, las regiones Fc y de flanqueo completas en el clon de expresión resultante (natleader-hsLINGO-1-Fc/pRS5a, SEQ ID NO:37) se confirma mediante secuenciación del ADN.

El mismo clon MGC sirve como plantilla para la construcción mediante el gen SOEing del plásmido de expresión para LINGO-1 humano que carece del dominio LRR (aminoácidos 34-65 + aminoácidos 354-550). La región N-terminal de ECD LINGO-1 humano (aminoácidos 34-65) se amplifica mediante reacción en cadena de la polimerasa, extendiéndose los cebadores en el extremo 5' con una secuencia parcial que codifica para una señal de secreción heteróloga fusionada con LINGO-1 maduro, y agregando, en el extremo 3', una secuencia que codifica para los primeros 7 aminoácidos del fragmento C-terminal. La región C-terminal de ECD LINGO-1 humano (aminoácidos 354-550) se amplifica mediante reacción en cadena de la polimerasa, extendiéndose los cebadores en el extremo 5' con una secuencia que codifica para los últimos 7 aminoácidos del fragmento N-terminal, y agregando, en el extremo 3', un sitio XhoI inmediatamente después el último codón de la secuencia objetivo. Los dos productos de reacción en cadena de la polimerasa se purifican en gel, se mezclan, y sirven como plantilla para una segunda amplificación con reacción en cadena de la polimerasa utilizando, en el extremo 5', un cebador que agrega un sitio de restricción HindIII, una secuencia en consenso Kozak, y

completa la secuencia de señal de secreción heteróloga, y en el extremo 3', el cebador externo previamente utilizado para amplificar el fragmento C-terminal. El producto de la reacción en cadena de la polimerasa se digiere con HindIII y XhoI, se purifica en gel, y se inserta en el plásmido pRS5a-IgG previamente digerido con las mismas enzimas. La precisión de la secuencia insertada, las regiones Fc y de flanqueo completas en el clon de expresión resultante (Igleader-hsLINGO-1-ΔLRR-Fc/pRS5a, SEQ ID NO:38) se confirma mediante secuenciación del ADN.

Como una evaluación inicial de la expresión, se prueban ambas construcciones en experimentos a pequeña escala. Se cultivan células HEK•EBNA (Invitrogen, Número de Catálogo Anterior R620-07) en el modo unido sobre matraces de cultivo de tejido en un Medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) regulado con HEPES 25 mM (Gibco/Life Technologies, Número de Catálogo 42430-025), y adicionalmente enriquecido con suero fetal de becerro al 10 por ciento; los cultivos se mantienen a 37°C y con CO_2 al 5 por ciento en una atmósfera humidificada. Para los experimentos de transfección a pequeña escala, se siembran $4x10^5$ células un día antes de la transfección en 6 pozos recubiertos con poli-D-lisina (placas). Las transfecciones se llevan a cabo utilizando 3 microgramos del ADN del plásmido, y 6 microlitros del reactivo Lipofectamina^{2000} (Invitrogen, Número de Catálogo 11668-019) por pozo, esencialmente como es descrito por el vendedor. Tres días después de la transfección, se cosechan los sobrenadantes

celulares, y el sobrenadante sin células se somete a análisis de proteína, es decir, a análisis de HPLC de inmunoafinidad sobre columnas de Proteína G. Se determinan las titulaciones que están en el intervalo entre 8 miligramos/litro para la construcción natleader-hsLINGO-1-Fc/pRS5a y 40 miligramos/litro para la construcción Igleader-hsLINGO-1-ΔLRR-Fc/pRS5a. Subsiguientemente, para ambos plásmidos, se preparan preparaciones de plásmidos a gran escala para hacer posible las transfecciones transitorias a escala de múltiples litros en cultivos en suspensión de HEK•EBNA.

Para la producción de natleader-hsLINGO-1-Fc a gran escala, se mezclan 2.9 litros de cultivo celular HEK•EBNA en una densidad de $1.4x10^6$ células/mililitro con 1.1 litros de solución de ADN:PEI (1 microgramo de ADN:2 microgramos de PEI por mililitro). En seguida de la incubación de las células durante 4 horas, el cultivo se alimenta con 4 litros de medio ExCell VPRO (SAFC, previamente JRH, Lenexa, KS). El sobrenadante del cultivo celular se cosecha después de 6 días de cultivo, y se concentra mediante diafiltración hasta 1 litro, utilizando un filtro Hemoflow F10HPS desechable con un corte de 10 kDa (Fresenius Medical Care, Alemania).

La segunda producción de proteína relevante se ejecuta para generar la proteína Igleader-hsLINGO-1-ΔLRR-Fc, que se hace de una forma similar. Los detalles sobre la transfección a gran escala, la proporción de ADN:PEI, las densidades celulares, la alimentación, y la cosecha, son exactamente iguales a las descritas anteriormente.

a) natleader-hsLINGO-1-Fc

Se pasa por cromatografía 1 litro de concentrado (a partir de 8 litros de sobrenadante de cultivo) sobre 20 mililitros de Proteína A-Sepharose. Después del lavado en la línea base con NaPi 100 mM, pH de 7.3, el material enlazado se eluye con citrato 50 mM, NaCl 140 mM, pH de2.7, se neutraliza, y se filtra estéril. La fracción eluida se concentra adicionalmente y se filtra en gel sobre Superdex 75 en suero regulado con fosfato, proporcionando 8.2 miligramos del producto en una concentración de1.2 miligramos/mililitro.

b) Igleader-hsLINGO-1-ΔLRR-Fc

Se pasa por cromatografía 1 litro de concentrado (a partir de 8 litros del sobrenadante de cultivo) sobre 20 mililitros de Proteína A-Sepharose. Después del lavado de la línea base con NaPI 100 mM, pH de 7.3, el material enlazado se eluye con citrato 50 mM, NaCl 140 mM, pH de2.7, se neutraliza, y se filtra estéril, proporcionando 52.5 miligramos del producto en una concentración de 1.5 miligramos/mililitro.

Las proteínas purificadas se caracterizan extensamente mediante secuenciación N-terminal y mediante análisis de masa peptídica MALDI después de la reducción/alquilación y de la digestión con tripsina.

Ejemplo 3: Ensayo de enlace de AP-LINGO-1

Se espera que el bloqueo del enlace de LINGO-1 con NgR prevenga la señalización de los tres inhibidores asociados con mielina del sobre-crecimiento de neuritas, es decir, Nogo-66, MAG y OMgp, y por consiguiente, atenúe la actividad inhibidora del sobre-

crecimiento de neuritas de la mielina del sistema nervioso central, conduciendo de esta manera a una mayor regeneración/plasticidad axonal, y a una mejor recuperación funcional en seguida de lesión aguda del sistema nervioso central. Para demostrar que un anticuerpo anti-LINGO-1 bloquea el enlace de LINGO-1 con NgR, se puede utilizar un ensayo que mide el enlace del ectodominio de LINGO-1 de rata marcado con fosfatasa alcalina (AP) placentaria humana (AP-LINGO-1) con las células SH-SY5Y que expresan establemente NgR (NgR-SH-SY5Y, Walmsley y colaboradores (2004) *J. Cell Sci.* 117, 4591-4602).

El ADNc que codifica la mayor parte del ectodominio de LINGO-1 de rata (residuos 34-532) flanqueado por los sitios 5'-XhoI y 3'-XbaI se amplifica mediante reacción en cadena de la polimerasa a partir de rLINGO-1-pSecTag2-V5, utilizando el cebador hacia adelante DM22, 5′-GGTTATCTCGAGACCGGCTGCCCGCCCC-3′ (SEQ ID NO:24), y el cebador en reversa DM23, 5′-GGCCCTTCTAGATCACTCGCCTGGCTGGTTGGAGATG-3′ (SEQ ID NO:25). El producto de la reacción en cadena de la polimerasa se disocia con XhoI y XbaI, y se inserta en los sitios respectivos del vector APtag-5-NHIS (SEQ ID NO:26), para generar APtag-5-NHIS-solrLINGO-1. El producto de proteína predicho es la mayor parte del ectodominio de LINGO-1 de rata fusionado en el término N con los residuos 23-511 de la fosfatasa alcalina placentaria humana por medio de un enlazador de tres residuos de aminoácidos. Las células HEK293T se transfectan con APtag-5-NHIS-solrLINGO-1 utilizando

Lipofectamine^{2000}, de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El medio de transfección se remueve 4 horas después de la transfección, y se reemplaza con OptiMEM I sin rojo de fenol (Invitrogen). El medio se cosecha después de 24 horas, se reemplaza y se cosecha nuevamente después de otras 24 horas. El medio de aclara mediante centrifugación a 13,000 x g durante 5 minutos, y el sobrenadante se concentra alrededor de 15 veces utilizando un dispositivo de filtro (Millipore) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La actividad de la fosfatasa alcalina del sobrenadante concentrado se mide utilizando 1-Step^{MR} PNPP (Pierce) como el cambio en la absorbencia a 405 nanómetros a través del tiempo, y se transforma hasta una concentración utilizando la siguiente ecuación (se aplica para un formato de placa de 96 pozos con 200 microlitros de PNPP/pozo).

$$\textbf{Concentración de fusión-AP (nM)} = \frac{\textbf{Cambio en la absorbencia (mAU/min)}}{\textbf{7.945 x volumen de muestra agregada a PNPP (µl)}}$$

El sobrenadante concentrado se somete a electroforesis en gel SDS-PAGE y a Western blot como se describe (Walmsley y colaboradores (2004) *J. Cell Sci.* 117, 4591-4602). P-LINGO-1 se detecta con anticuerpo anti-penta-histidina al 0.1 por ciento (volumen/volumen) (Qiagen), seguido por anticuerpo IgG anti-ratón conjugado con peroxidasa al 0.02 por ciento (volumen/volumen) (Sigma), utilizando el sistema ECL^{MR} (GE Healthcare). AP-LINGO-1 se visualiza como una banda de aproximadamente 110 kDa, similar a su peso molecular predicho de 112 kDa. No se observan productos

de degradación N-terminales. Las células NgR:SH-SY5Y a una confluencia del 50 por ciento, se cosechan con regulador de disociación sin enzima (Invitrogen), para conservar las proteínas de superficie celular, tales como NgR. La AP 1 nM, AP-LINGO-1 1 nM, ó AP-LINGO-1 1 nM en la presencia de Fab anti-LINGO-1 2 μM o un Fab 3207 de control contra la lisozima de clara de huevo de gallina, se incuba previamente durante 30 minutos en OptiMEM (Invitrogen), y subsiguientemente se incuba con agitación constante durante 1.5 horas con células NgR:SH-SY5Y en suspensión. Las células se lavan seis veces en HBH (HEPES 20 mM, pH de 7.4/albúmina de suero bovino al 1 por ciento en suero equilibrado de Hanks), y se fijan en *para*-formaldehído al 4 por ciento (PFA)/sacarosa al 5 por ciento en suero regulado con fosfato durante 15 minutos. En seguida de la inactivación de la actividad de la fosfatasa alcalina endógena mediante incubación a 65°C durante 1 hora en HEPES 20 mM, pH de 7.4, en suero equilibrado de Hanks, se cuantifica la actividad de fosfatasa alcalina enlazada con células como la absorbencia a 405 nanómetros después de una incubación de 30 minutos con 1-Step^{MR} PNPP (Pierce) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Los Fabs se utilizan en una concentración de 2 μM con el objeto de saturar AP-LINGO-1 con Fab enlazado, y de esta manera, minimizar la influencia de sus afinidades sobre su capacidad para inhibir el enlace. La razón para esto es excluir la posibilidad del desecho prematuro de Fabs de otros estudios que fracasan para inhibir el enlace debido a su baja afinidad, en lugar de la posición de

su sitio de enlace como la afinidad de estos Fabs que se podría aumentar en etapas posteriores mediante maduración por afinidad y conversión de IgG4. El AP-LINGO-1 1 nM se incuba previamente ya sea con el Fab 3207 de control o bien con los Fabs 4784 y 4785 anti-LINGO-1, y luego se dejan enlazarse en la presencia del Fab con las células NgR:SH-SY5Y en suspensión (Figura 1). El porcentaje de inhibición en el enlace específico de AP-LINGO-1 en la presencia de los Fabs anti-LINGO-1 se normaliza con aquél para el Fab 3207. Los 4784 y 4785 dan una inhibición significativa ($p<0.01$, ANOVA de una vía, comparación de Holm-Sidak con el enlace específico de AP-LINGO-1 en la presencia del Fab 3207 de control) del enlace de AP-LINGO-1 con las células.

Se predice que el bloqueo del enlace de LINGO-1 con NgR impide la señalización de los inhibidores asociados con mielina Nogo-66, MAG, y OMgp, conduciendo a una reducción en la actividad inhibidora del sobre-crecimiento de neuritas de la mielina del sistema nervioso central. En ese aspecto, los Fabs 4784 y 4785 se convierten hasta el formato final de IgG4 (véase el Ejemplo 8), y se evalúan para determinar su capacidad para atenuar la inhibición del sobre-crecimiento de neuritas a partir de neuronas de gránulos cerebelares de rata en el día post-natal 7, sobre la mielina de médula espinal de rata adulta.

Ejemplo 4: Ensayo de inhibición de sobre-crecimiento de neuritas.

El ensayo *in vitro* más relevante para producir el efecto de los

anticuerpos anti-LINGO-1 sobre la regeneración/plasticidad axonal *in vivo* es su capacidad para atenuar la actividad inhibidora del sobre-crecimiento de neuritas de la mielina del sistema nervioso central. En este ensayo, se cultivan neuronas de gránulos cerebelares de rata en el día post-natal 7 (CGN), en pozos recubiertos con mielina de médula espinal integral extraída de ratas adultas, y se cuantifica el sobre-crecimiento de neuritas mediante un lector automatizado ArrayScan® HCS Reader (Cellomics).

La actividad desinhibidora de los anticuerpos IgG4 4784 y 4785 anti-LINGO-1 se evalúa en este ensayo de sobre-crecimiento de neuritas (Figura 2).

El tejido de médula espinal de rata fresco de ratas adultas se homogeneiza en tres volúmenes (peso/volumen) de regulador de extracción (Chaps 60 mM, Tris 20 mM, pH de 8.0, EDTA 1 mM, cóctel inhibidor de proteasa), se incuba durante 30 minutos a 4°C, y se aclara mediante centrifugación a 170,000 x g durante 30 minutos a 4°C. Cada pozo de una placa de 96 pozos se recubre con 5 microlitros de nitrocelulosa en MeOH (5 centímetros cuadrados de nitrocelulosa en 12 mililitros de MeOH), se seca al aire, y se recubre con 100 microlitros de 5 microgramos/mililitro de poli-D-lisina, mediante incubación durante 4 horas a 37°C. En seguida de tres lavados en agua, las placas se secan al aire durante 1 hora, y luego se recubren con 60 microgramos/centímetro cuadrado de extracto de médula espinal mediante incubación durante la noche a 37°C. Las células CGN se purifican a partir de disociados de tripsina del tejido

cerebelar de rata en el día post-natal 7, como fue descrito anteriormente (Schweigreiter y colaboradores, 2004). Se lleva a cabo el análisis Western blot para detectar LINGO-1 en los lisados de células CHO-K1 que expresan LINGO-1 de rata marcado con V5, o de células P7 CGN, utilizando 2 microgramos/mililitro (ó 13.3 nM) de anticuerpo policlonal anti-LINGO-1 (Upstate), seguido por anticuerpo IgG anti-conejo conjugado con peroxidasa al 0.02 por ciento (volumen/volumen) (Sigma). Las células CGN (35,000 células/pozo) se incuban durante 30 minutos a 37°C en los pozos recubiertos sin o con mielina de médula espinal antes de la adición de cualquiera de anticuerpo IgG4 anti-LINGO-1 0-100 nM, o bien el anticuerpo 3207 de control. En seguida de una incubación de 8 a 16 horas a 37°C, las células se fijan con *para*-formaldehído al 4 por ciento, y se tiñen con Hoechst 3342 (Invitrogen) para la visualización del núcleo y el anticuerpo anti-β-tubulina III (R&D Systems), seguido por un anticuerpo IgG anti-ratón conjugado con Alexa Fluor 546 (Invitrogen) para visualizar específicamente las neuronas. Los parámetros del sobre-crecimiento de neuritas se determinan utilizando un lector ArrayScan® HCS Reader (Cellomics). El ArrayScan® II localiza automáticamente, enfoca, y expone los campos de las células dentro de una placa de microtitulación de 96 pozos. El ArrayScan® consiste en un sistema óptico de alta resolución, un filtro de emisión de múltiples pasos de banda con filtro de excitación de una sola banda emparejado (XF100), una cámara CCD con sujetador de marco, y software de aplicación registrado. En este ensayo, se utiliza la

Extended Neurite Outgrowth Bioapplication (Bioaplicación de Sobre-crecimiento de Neuritas Extendida).

Se utilizan una rueda de filtro de excitación y múltiples filtros de emisión de paso de banda para hacer posible la toma de imágenes de múltiples canales de fluorescencia a partir de dos fluoróforos en las mismas células. Las imágenes de paso de banda de los núcleos marcados con Hoechst 33342 se adquieren para identificar las células separadas, y luego se adquieren las imágenes de paso de banda de Alexa Fluor 488 para identificar la extensión de las células marcadas con anticuerpo anti-tubulina (utilizando un secundario conjugado con Alexa Fluor 488). Los cuerpos inapropiados dentro de las células se excluyen automáticamente del análisis, de tal manera que solamente se analizan los cuerpos celulares Hoechst y de beta-tubulina traslapados. Se adquieren imágenes de emisión doble para cinco campos separados de 350 micras cuadradas en cada pozo de la placa. Utilizando un objetivo 10x, esto da como resultado 400-500 células por pozo analizadas. Entonces la Bioaplicación de Sobre-crecimiento de Neuritas Extendida reporta varias medidas cuantitativas de la morfología neuronal para las células individuales, incluyendo longitud de neurita, número de neuritas por célula, área de cuerpo celular, y puntos de ramificación y de cruce. Se calcula la longitud de neurita promedio por neurona (micras) para 500 neuronas por pozo en réplicas de 10.

En el ensayo de sobre-crecimiento de neuritas anterior, los

anticuerpos IgG4 4784 y 4785 anti-LINGO-1 son desinhibidores en 1 y 10 nM, mientras que la IgG4 de control con la lisozima no da desinhibición alguna en ambas concentraciones (Figura 2). La longitud promedio de las neuritas por neurona en la mielina de médula espinal en la presencia de 4784 y 4785 en ambas concentraciones es estadísticamente más alta que aquélla en ausencia de anticuerpo. El mayor nivel de desinhibición alcanzado con el inhibidor ROCK Y27632, comparándose con los anticuerpos 4784 y 4785 anti-LINGO-1 se espera debido a que este compuesto inhibe las sendas de señalización de los inhibidores de sobre-crecimiento de neuritas asociados con mielina adicionales diferentes de aquéllos que señalan a través del complejo del receptor NgR.

Para confirmar los resultados anteriores, se repite el ensayo de sobre-crecimiento de neuritas (Figura 3). Nuevamente, los anticuerpos 4784 y 4785 anti-LINGO-1 son desinhibidores en 1 nM y 10 nM, mientras que la IgG4 de control contra la lisozima no da desinhibición alguna en ambas concentraciones. La longitud promedio de neuritas por neurona sobre mielina de médula espinal en la presencia de 4784 y 4785 en ambas concentraciones es estadísticamente más alta que aquélla en ausencia de anticuerpo.

Con el fin de establecer adicionalmente la potencia de los anticuerpos 4784 y 4785 anti-LINGO-1, se evalúa el efecto sobre la inhibición del sobre-crecimiento de neuritas de concentraciones en sub-nM del anticuerpo (Figura 4). Los 4784 y 4785 dan una desinhibición significativa (del 38 al 51 por ciento y del 51 al 57 por

ciento, respectivamente) de la mielina de médula espinal en concentraciones tan bajas como de 0.1 nM, mientras que el anticuerpo anti-lisozima de control no tiene efecto alguno. Nuevamente, el inhibidor ROCK Y27632 da un grado más alto de desinhibición (del 65 al 74 por ciento) que los anticuerpos IgG4 anti-LINGO-1, como se esperaba.

Ejemplo 5: Ensayo de diferenciación de oligodendrocitos primarios.

Se ha reportado que el bloqueo de la función de LINGO-1 por medios genéticos o mediante el tratamiento con un antagonista de cuerpo-receptor aumenta la proporción de oligodendrocitos maduros que se presentan de cultivos OPC purificados (Mi y colaboradores (2005) *Nat. Neurosci.* 8, 745-751). Con el objeto de evaluar la capacidad para los anticuerpos anti-LINGO-1 para bloquear la función de LINGO-1 en los cultivos de OPC, y para promover la maduración de los oligodendrocitos, los OPCs de rata recién aislados se incuban con 3784, 3785, o con la IgG4 3207 de control durante 3 días en un medio de DMEM/CNTF/T3, seguido por teñido con el anticuerpo anti-O4 para marcar los oligodendrocitos tanto inmaduros como maduros (Figura 5). El grado de maduración de los oligodendrocitos se mide como la proporción de células positivas para O4 que exhiben una morfología madura.

Las poblaciones enriquecidas de OPCs se aíslan a partir de ratas OFA P3. Dicho de una manera breve, el cerebro se disecta, y se colocan los telencefalones en una solución salina regulada de

Hank helada (HBSS, Invitrogen) conteniendo $MgSO_4$ al 0.15 por ciento. El tejido se incuba con 1:1 de HBSS/tripsina-EDTA (Invitrogen) y 100 microgramos/mililitro de ADNsa I (Roche) durante 10 minutos a 37°C, y la tripsina se inactiva mediante la adición de suero fetal de becerro (Invitrogen) hasta una concentración final del 10 por ciento. La suspensión de tejido se centrifuga a 890 revoluciones por minuto durante 10 minutos, y el gránulo se vuelve a suspender en un medio basal de Eagle (BME, Invitrogen) con suero de caballo al 10 por ciento (Invitrogen). La suspensión se filtra a través de un cernidor de células de 40 micras (BD Falcon), y las células se aplican a matraces de cultivo de tejido de 80 centímetros cuadrados previamente recubiertos con poli-D-lisina (BD Falcon) a un cerebro por matraz. Las células se cultivan a 37°C durante 11 días en BME/suero de caballo al 10 por ciento. Las células microgliales se aniquilan mediante la adición de metil-éster de L-leucina 5 mM, y los matraces se agitan mediante sacudimiento a 140 revoluciones por minuto durante 2 horas. Los OPCs se cosechan mediante el sacudimiento de los matraces durante la noche a 200 revoluciones por minuto a 37°C, y cualesquiera astrocitos restantes en el sobrenadante se separan adicionalmente de los OPCs mediante unión previa durante 2 horas a 37°C sobre platos de cultivo bacteriano de 10 centímetros. Las células no adherentes se recolectan, se centrifugan durante 10 minutos a 890 revoluciones por minuto, y se aplican a aproximadamente $3x10^4$ células/pozo en placas de cámara de 8 pozos recubiertas con poli-D-lisina (BD

Falcon).Los cultivos se mantienen durante 3 días ya sea en un medio de DMEM/T3/CNTF consistente en DMEM (Invitrogen) conteniendo 10 nanogramos/mililitro de Factor Neurotrófico Ciliar (R&D Systems), y Tri-yodo-tironina 15 nM (Sigma), o en un medio SATO consistente en DMEM (Invitrogen) conteniendo 10 microgramos/mililitro de transferrina (Sigma), 10 microgramos/mililitro de insulina (Sigma), putrescina 100 μM (Sigma), progesterona 200 mM (Sigma), tiroxina (Sigma), tri-yodo-tironina 500 pM (Sigma), selenita de sodio 200 nM (Sigma), 25 microgramos/mililitro de gentamicina (Sigma), y HS al 1 por ciento (Invitrogen). Con el fin de evaluar la pureza de los cultivos con respecto al linaje de los oligodendrocitos, el porcentaje de células que se tiñen con el anticuerpo anti-O4 se cuantifica después de 7 días de cultivo en el medio SATO. Típicamente, del 80 al 95 por ciento de las células se tiñen con el anticuerpo anti-O4, demostrando que la mayoría de las células en el cultivo son del linaje de oligodendrocitos.

Con el objeto de evaluar la maduración de los oligodendrocitos basándose en la morfología de los oligodendrocitos, los cultivos de OPC recién aislados se incuban en un medio de DMEM/T3/CNTF durante 3 días en ausencia o en la presencia de 4784, 4785, ó IgG4 3207 de control 100 nM, seguido por teñido con el anticuerpo anti-O4, para marcar los oligodendrocitos tanto inmaduros como maduros, y DAPI para marcar los núcleos celulares. Se considera que las células positivas para O4 con procesos cortos claramente definidos representan los oligodendrocitos inmaduros, mientras que se

considera que las células positivas para O4 que llevan procesos extendidos y altamente arborizados con estructuras tipo hoja de mielina representan los oligodendrocitos maduros. La proporción de células positivas para O4 con una morfología madura se cuantifica para alrededor de 300 a 1,300 células por triplicado por tratamiento, y se determina el significado utilizando ANOVA de una vía con una comparación de Holm-Sidak para la proporción de oligodendrocitos maduros en la presencia de la IgG4 3207 de control. Con el objeto de evaluar el efecto del tratamiento con anticuerpo sobre la proporción de oligodendrocitos totales (inmaduros y maduros) en el cultivo, se cuantifica la proporción de núcleos DAPI asociados con el teñido de O4.

En tres experimentos independientes, el tratamiento con los anticuerpos 4784 y 4785 anti-LINGO-1 aumenta de una manera significativa la proporción de oligodendrocitos con una morfología madura, como está representado por las células que llevan procesos altamente arborizados que se extienden sobre un área amplia, y las estructuras tipo hoja de mielina (Figura 5). El tratamiento con el anticuerpo IgG4 3207 de control no tiene efecto alguno sobre la proporción de los oligodendrocitos maduros en el cultivo. La proporción de núcleos teñidos con DAPI asociados con el teñido con O4 es similar para todos los tratamientos, demostrando que los anticuerpos anti-LINGO-1 no tienen efecto alguno sobre la proporción de células correspondientes a oligodendrocitos tanto inmaduros como maduros.

Debido a que el tratamiento con anticuerpo anti-LINGO-1 no tiene efecto alguno sobre la proporción de oligodendrocitos totales, el aumento en la proporción de oligodendrocitos maduros más probablemente se presenta debido a un aumento en el índice de diferenciación de oligodendrocitos inmaduros hasta oligodendrocitos maduros, más bien que a un aumento en el índice de diferenciación de OPCs hasta oligodendrocitos inmaduros.

Ejemplo 6: Disminución de LINGO-1 de superficie celular mediada por el anticuerpo anti-LINGO-1.

El enlace de los anticuerpos multi-valentes a los objetivos de superficie celular puede conducir a la internalización del complejo de anticuerpo:objetivo, y a la degradación subsiguiente del objetivo dentro de la senda endocítica (Weinmann y colaboradores (2006) *Mol. Cell Neurosci.* 32, 161-173).

Para determinar el efecto de los anticuerpos anti-LINGO-1 sobre la cantidad de LINGO-1 de superficie celular, las células CHO-K1 ó CHO-K1-hLINGO-1 no transfectadas (véase el Ejemplo 1) se incuban a 37°C durante 24 horas con 4784, 4785, ó 3207 100 nM, y subsiguientemente se detecta LINGO-1 de superficie celular con un anticuerpo anti-V5, seguido por un conjugado de IgG anti-ratón (específica de Fc)-POD, revelado con un kit 1-Step^{MR} TMB-ELISA (Pierce) (Figura 6A).

La cantidad de LINGO-1 de superficie celular en las células CHO-K1-hLINGO-1 se reduce de una manera significativa en seguida de una incubación de 24 horas con los anticuerpos 4784 y 4785 anti-

LINGO-1, mientras que la incubación con la IgG4 3207 de control no tiene efecto alguno. En adición, la incubación con 4785 reduce LINGO-1 de superficie celular hasta un mayor grado que 4784.

Con el objeto de evaluar el efecto de los anticuerpos anti-LINGO-1 sobre la degradación de LINGO-1 de superficie celular, las proteínas de superficie celular sobre las células CHO-K1 ó CHO-K1-hLINGO-1 no transfectadas se biotinilan a 4°C, como se describe (Walmsley y colaboradores (2004) *J. Cell Sci.* 117, 4591-4602), y las células se incuban a 37°C durante diferentes tiempos por un período de 180 minutos con o sin 4784, 4785, ó 3207 100 nM (Figura 6B). Al final del período de incubación, se inmunoprecipita LINGO-1 a partir del lisado celular utilizando el anticuerpo anti-V5 acoplado con perlas de agarosa, y se detecta LINGO-1 biotinilado en el precipitado mediante análisis Western blot utilizando un anticuerpo anti-biotina (Sigma).

La intensidad de la banda correspondiente a LINGO-1 biotinilado (y por consiguiente, de superficie celular) disminuye más rápidamente en las células CHO-K1-hLINGO-1 incubadas con los anticuerpos 4784 y 4785 anti-LINGO-1, que en las células incubadas sin anticuerpo o con la IgG4 3207 de control. En adición, la incubación con 4785 aumenta el índice de degradación de LINGO-1 de superficie celular hasta un mayor grado que 4784.

Estos resultados muestran acumulativamente que los anticuerpos 4784 y 4785 anti-LINGO-1 disminuyen de una manera significativa LINGO-1 en la superficie celular más probablemente

mediante el aumento de la internalización y la degradación de la proteína. Se espera que esta propiedad contribuya a la eficacia de estos anticuerpos para bloquear la función de LINGO-1.

Ejemplo 7: Técnicas de ensayo inmunosorbente enlazado con enzima (ELISA) y FACS.

La proteína de fusión LINGO-1-Fc recombinante humana se inmoviliza sobre placas Maxisorb de 96 ó de 384 pozos durante 1 hora a temperatura ambiente, capturando indirectamente la parte Fc por medio de un anticuerpo IgG Fc de cabra anti-humano directamente inmovilizado (100 microlitros ó 20 microlitros recubiertos a 10 microgramos/mililitro en suero regulado con fosfato).

Después de aplicar 20 microlitros del antígeno a 5 microgramos/mililitro en suero regulado con fosfato, los pozos se bloquean con suero regulado con fosfato/Tween al 0.05 por ciento (PBS-T)/polvo de leche al 5 por ciento, durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de lavar los pozos con extractos de PBS-T BEL, los Fabs purificados o las IgGs de control se diluyen en suero regulado con fosfato, se agregan a los pozos, y se incuban durante 1 hora a temperatura ambiente. Con el objeto de detectar los anticuerpos primarios, se aplican los siguientes anticuerpo secundarios: IgG anti-humana ó IgG anti-ratón de fragmento $F(ab')_2$ de cabra AffiniPure conjugado con fosfatasa alcalina (AP) (Jackson ImmunoResearch). Para la detección de los conjugados de AP, se utilizan sustratos fluorogénicos como AttoPhos (Roche) de acuerdo

con las instrucciones de los fabricantes. Entre todos los pasos de incubación, los pozos de la placa de microtitulación se lavan con PBS-T cinco veces, y cinco veces después de la incubación final con anticuerpo secundario. La fluorescencia se mide en un lector de placas TECAN Spectrafluor.

Análisis FACS del enlace del anticuerpo a LINGO-1 expresado sobre la superficie celular de células CHO-K1 transfectadas

Todos los teñidos se llevan a cabo en placas de microtitulación de 96 pozos de fondo redondo (NUNC^{MR}, Wiesbaden, Alemania) con $2x10^5$ células por pozo. Las células de la línea celular respectiva se vuelven a suspender en suero regulado con fosfato/suero fetal de becerro al 3 por ciento/NaN_3 al 0.02 por ciento (regulador FACS), y se mezclan con: a) anticuerpo de extractos periplásmicos o lisados BEL, ó b) fragmentos Fab purificados, ó c) IgG purificada diluida en regulador FACS e incubada a 4°C durante 30 a 60 minutos. Luego las células se lavan una vez con 150 microlitros de regulador FACS/pozo, y se absorben en 100 microlitros de anticuerpo secundario marcado con ficoeritrina (IgG de cabra anti-humano conjugada con R-PE (H+L) (Jackson ImmunoResearch)), que se ha diluido a 1:200 en regulador FACS. Después de la incubación durante 30 a 60 minutos a 4°C, las células se lavan una vez con el regulador FACS, se vuelven a suspender en 100 microlitros de regulador FACS, y se mide el enlace de los anticuerpos específicos de LINGO-1 mediante la intensidad de fluorescencia FL2 de las células en FACSCalibur^{MR} ó FACSArray^{MR} (Becton Dickinson).

Para la identificación de los anticuerpos específicos para LINGO-1, los teñidos se hacen en paralelo utilizando CHO-K1-cmLINGO-1 ó CHO-K1-rLINGO-1. Las células CHO-K1 no transfectadas sirven como un control adicional. Se seleccionan las células que expresan LINGO-1 de mono cinomolgo y de rata para el rastreo, debido a que los ortólogos de estas especies difieren solamente en unos cuantos aminoácidos de la proteína LINGO-1 humana. Se juzga que solamente esos clones son específicos de LINGO-1 que son negativos sobre las células CHO-K1 no transfectadas y $\geq$5x arriba del fondo sobre las líneas celulares que expresan LINGO-1. Se prueba en secuencia la reactividad cruzada con LINGO-1 humano y otros ortólogos (LINGO-1 de mono cinomolgo, LINGO-1 de rata) y con el parálogo LINGO-2 humano. Después del análisis de secuencia, se identifican treinta y un (31) clones únicos que muestran un fuerte enlace con LINGO-1 humano expresado en superficie celular en el análisis FACS. Doce (12) enlazadores muestran un fuerte enlace con LINGO-1-Fc humano capturado en el ELISA (proporción de la señal:ruido mayor de 10:1), y siete (7) muestran un enlace intermedio en el ELISA (proporción de la señal:ruido mayor de 5:1). Cuatro (4) de los enlazadores mostraron un fuerte enlace con la proteína de fusión NgR-Fc humana capturada (R&D Systems) en el ELISA, y se descontinúan. Otros tres (3) de los enlazadores no reaccionan cruzadamente con todas las tres especies de LINGO-1, y se descontinúan. Los 24 clones restantes que reaccionan cruzadamente con LINGO-1 humano/de

mono cinomolgo/de rata, pero no con NgR-Fc humana, se expresan, se purifican, y se prueban para determinar su capacidad para inhibir significativamente el enlace de LINGO-1 con NgR (ver la Figura 1), y para desinhibir la actividad inhibidora del sobre-crecimiento de neuritas de la mielina de médula espinal *in vitro* (véase las Figuras 2 a 4), que conduce a la selección de Fabs 4784 y 4785 para un análisis adicional. En un ELISA, el 4784 y 4785 se enlazan con LINGO-1-Fc humano capturado, pero no se observa enlace alguno con LINGO-1-ΔLLRR-Fc humano o con NgR-Fc humano, comparándose con un control de Fc no relacionado (véase la Tabla 1 y la Figura 7). Esto indica que los 4784 y 4785 tienen epítopos que están dentro de la región LRR (residuos 66-353) de LINGO-1.

Tabla 1: Caracterización de Fabs anti-LINGO-1 mediante ELISA.

LINGO-1 humano	LINGO-1-Fc humano	LINGO-1ΔLRR-Fc humano	NgR-Fc humano	Fc no relacionado
4784	98	49	68	52
4785	113	8	7	6

Los valores para los análisis ELISA se dan como valores promedio de las unidades de fluorescencia relativa.

Determinación de afinidad de Fabs anti-LINGO-1 seleccionados utilizando el análisis de saturación FACS

Se determina la afinidad basada en células de los anticuerpos

específicos anti-LINGO-1 mediante experimentos de enlace de saturación FACS. Debido a que la concentración del antígeno presente en la muestra que se va a teñir tiene influencia sobre los valores K_D aparentes, solamente se utilizan $1.25x10^4$ células/pozo en contraste con las $2x10^5$ células/pozo, con el objeto de reducir la concentración de antígeno en los experimentos de saturación FACS. De otra manera, el procedimiento de teñido se hace idéntico al procedimiento de teñido FACS descrito anteriormente.

Con detalle, se separan CHO-K1-hLINGO-1, CHO-K1-cmLINGO-1 ó CHO-K1-rLINGO-1 de los matraces de cultivo mediante Versene, se lavan con regulador de FACS, y se vuelven a suspender en regulador de FACS. Los Fabs anti-LINGO-1 purificados se diluyen en serie en el regulador de FACS, y se extienden en placas de microtitulación de 96 pozos de fondo redondo (NUNC^{MR}, Wiesbaden, Alemania). Para cada concentración, se incuban pozos duplicados con $1.25x10^4$ células durante 30 a 60 minutos sobre hielo, en un volumen total de 100 microlitros. Después de un paso de lavado mediante la aplicación de 150 microlitros de regulador de FACS, y de centrifugación durante 5 minutos a 400 x g, los gránulos celulares se vuelven a suspender en 100 microlitros de anticuerpo secundario marcado con ficoeritrina (IgG de cabra anti-humana conjugada con R-PE (H+L) (Jackson ImmunoResearch)), que se ha diluido a 1:200 en regulador de FACS. Después de la incubación durante 30 a 60 minutos a 4°C, las células se lavan una vez con regulador de FACS, se vuelven a suspender en 100 microlitros de regulador de FACS, y

se mide el enlace de los anticuerpos específicos de LINGO-1 mediante la intensidad de fluorescencia FL2 de las células en el FACSArray^{MR} (Becton Dickinson). Los valores K_D aparentes/valores EC_{50} se determinan a partir de las curvas de enlace de saturación utilizando el software GraphPad Prism v3.03, o el software GraphPad Prism v4.03, aplicando un ajuste de curva de regresión no lineal.

Utilizando este ensayo, se pueden determinar los siguientes valores K_D aparentes (Tabla 2). En el formato Fab, el clon 4784 tiene afinidades más bien débiles con LINGO-1 humano, LINGO-1 de mono cinomolgo, y LINGO-1 de rata (14.07 nM, 27.11 nM, y 24.03 nM, respectivamente). Sin embargo, el clon 4784 no se enlaza con LINGO-2 humano en el formato Fab. En el formato Fab, el clon 4785 muestra afinidades de enlace sub-nanomolares (es decir, los valores K_D aparentes son menores de $1x10^{9}$ M) para LINGO-1 humano, LINGO-1 de mono cinomolgo, y LINGO-1 de rata. El clon 4785 muestra una reactividad cruzada con LINGO-2 en el formato Fab, con una baja afinidad desde nanomolar hasta sub-nanomolar. La consecuencia de la reactividad cruzada con LINGO-2 no se puede evaluar en el momento de escribirse como una función de LINGO-2, y todavía se desconoce la distribución. Sin embargo, no se pueden excluir los efectos benéficos.

Tabla 2: Valores K_D aparentes de Fabs anti-LINGO-1 para LINGO-1 ó LINGO-2 expresados por células CHO-K1.

	LINGO-1 humano	LINGO-2 humano	LINGO-1 de mono cinomolgo	LINGO-1 de rata
4784	14.07	nb	27.11	24.03
4785	0.35	1.21	0.26	0.260

Los valores dados son los valores promedio de las K_Ds aparentes en nM.

nb = Sin enlace.

Ejemplo 8: Clonación, expresión, y purificación de IgG4 HuCAL®.

Conversión en el formato IgG

Con el objeto de expresar la inmunoglobulina de longitud completa (Ig), se subclonan los fragmentos de dominio variable de las cadenas pesada (V_H) y ligera (V_L) a partir de los vectores de expresión de Fab pMORPH®X9_MH (SEQ ID NO:39), ya sea en la serie de vectores pMORPH®_h_Ig (SEQ ID NOs:40 a 42) ó pMORPH®2_h_Ig (SEQ ID NOs:43 a 45) para la IgG4 humana.

Se utilizan las enzimas de restricción EcoRI, MfeI, y BlpI, para la subclonación del fragmento del dominio V_H en el pMORPH®_h_IgG4 (SEQ ID NO:40): la estructura base del vector se genera mediante digestión con EcoRI/BlPI y extracción del fragmento de 6,400 pares de bases, mientras que el fragmento V_H (350 pares

de bases) se produce mediante digestión con MfeI y BlpI, y la siguiente purificación. El vector y el inserto se ligan mediante colgaduras compatibles generadas por las digestiones con EcoRI y MfeI, respectivamente, y por medio del sitio BlpI. De esta manera, se destruyen tanto el sitio de restricción EcoRI como el sitio de restricción MfeI.

Se utilizan las enzimas de restricción MfeI y BlpI para la subclonación del fragmento del dominio V_H en pMORPH®2_h_IgG4 (SEQ ID NO:43). En esta nueva generación de vectores de IgG, después de otras modificaciones, el sitio EcoRI (que permite solamente la sub-clonación mediante colgaduras compatibles) es reemplazado por el sitio MfeI, permitiendo de esta manera la digestión por MfeI/BlpI de tanto el vector como el inserto.

La sub-clonación del fragmento del dominio VL en pMORPH®_h_Igκ (SEQ ID NO:42) y en pMORPH®2_h_Igκ (SEQ ID NO:45) se lleva a cabo mediante los sitios EcoRV y BsiWI, mientras que la sub-clonación en pMORPH®_h_Igλ (SEQ ID NO:41) y pMORPH®2_h_Igλ2 (SEQ ID NO:43) se hace utilizando EcoRV y HpaI.

Expresión transitoria y purificación de la IgG humana

Las células HEK293 se transfectan con una cantidad equimolar de vectores de expresión de cadena pesada y ligera de IgG. En los días 4 ó 5 después de la transfección, se cosecha el sobrenadante del cultivo celular. Después del ajustar el pH del sobrenadante a 8.0, y de la filtración estéril, la solución se somete a cromatografía

en columna de Proteína A estándar (Poros 20A, PE Biosystems).

Ejemplo 9: Determinación de afinidad de las IgG4s anti-LINGO-1 seleccionadas utilizando análisis de saturación FACS.

Se determina la afinidad basada en células de los anticuerpos específicos anti-LINGO-1 mediante experimentos de enlace de saturación FACS. La determinación de los valores K_D aparentes se lleva a cabo de una manera idéntica al procedimiento descrito anteriormente, utilizando los anticuerpos Fab anti-LINGO-1.

Con detalle, se separan CHO-K1-hLINGO-1, CHO-K1-cmLINGO-1, ó CHO-K1-rLINGO-1 de los matraces de cultivo mediante Versene, se lavan con regulador de FACS, y se vuelven a suspender en regulador de FACS. Las IgG4s anti-LINGO-1 purificadas se diluyen en serie en regulador de FACS, y se extienden en placas de microtitulación de 96 pozos de fondo redondo (NUNC^{MR}, Wiesbaden, Alemania). Para cada concentración, se incuban pozos duplicados con $1.25x10^4$ células durante 30 a 60 minutos sobre hielo, en un volumen total de 100 microlitros. Después de un paso de lavado mediante la aplicación de 150 microlitros de regulador de FACS, y de la centrifugación durante 5 minutos a 400 x g, los gránulos celulares se vuelven a suspender en 100 microlitros de anticuerpo secundario marcado con ficoeritrina (IgG de cabra anti-humano conjugada con R-PE (H+L) (Jackson ImmunoResearch)), que se ha diluido a 1:200 en regulador de FACS. Después de la incubación durante 30 a 60 minutos a 4°C, las células se lavan una vez con regulador de FACS, se vuelven a suspender en 100 microlitros de regulador de FACS, y

se mide el enlace de los anticuerpos específicos de LINGO-1 mediante la intensidad de fluorescencia FL2 de las células en el FACSArray^{MR} (Becton Dickinson). Los valores K_D aparentes/valores EC_{50} se determinan a partir de las curvas de enlace de saturación utilizando el software GraphPad Prism v3.03, o el software GraphPad Prism v4.03, aplicando un ajuste de curva de regresión no lineal. Utilizando este ensayo, se pueden determinar los siguientes valores K_D aparentes (Tabla 3).

La afinidad de los anticuerpos IgG4 4784 y 4785 producidos mediante la utilización de la serie del vector pMORPH®2_h_Ig se muestra en la Tabla 3. El 4784 y 4785 en el formato IgG4 tienen valores K_D aparentes claramente debajo de 1 nM para LINGO-1 humano, de mono cinomolgo, y de rata. El 4784 tiene una reactividad cruzada mucho más baja para LINGO-2 humano que el 4785.

Tabla 3: Valores K_D aparentes de IgG4s anti-LINGO-1, para LINGO-1 ó LINGO-2 expresados por las células CHO-K1.

	LINGO-1 humano	LINGO-2 humano	LINGO-1 de mono cinomolgo	LINGO-1 de rata
4784	0.29	25.94	0.62	0.98
4785	0.07	0.95	0.18	0.07

Los valores dados son los valores promedio de las K_Ds aparentes en nM.

Ejemplo 10: Influencia del fluido cerebroespinal humano sobre el enlace de las IgG4s anti-LINGO-1 seleccionadas para LINGO-1 humano, utilizando el análisis FACS.

Se prueba la influencia del fluido cerebroespinal humano sobre el enlace de las IgG4s anti-LINGO-1 para LINGO-1 humano, mediante experimentos de enlace de saturación FACS. Se preparan diluciones en serie del 4784 y del 4785. Se prueba el enlace con CHO-K1-hLINGO-1 en la presencia de fluido cerebroespinal humano al 50 por ciento. Las células se tiñen en la presencia de fluido cerebroespinal humano con estos anticuerpos IgG4 de acuerdo con los teñidos de FACS descritos anteriormente.

Con detalle, se separa CHO-K1-hLINGO-1 de los matraces de cultivo mediante Versene, se lava con regulador de FACS, y se vuelve a suspender en regulador de FACS. Las IgG4s anti-LINGO-1 purificadas se diluyen en serie en regulador de FACS más suero humano al 50 por ciento, y se incuban durante 60 minutos a 4°C. Como controles, se incuban diluciones en serie de los enlazadores candidatos en formato IgG4, en el regulador de FACS, con un contenido de proteína parecida a albúmina de suero bovino al 2.6 por ciento del fluido cerebroespinal humano durante 60 minutos a 4°C. Después de la incubación, se extienden las diluciones en serie en placas de microtitulación de 96 pozos de fondo redondo (NUNC^{MR}, Wiesbaden, Alemania). Para cada concentración, se incuban pozos duplicados con $1.25x10^4$ células durante 30 a 60 minutos sobre hielo, en un volumen total de 100 microlitros. Después de tres pasos de

lavado mediante la aplicación de 150 microlitros de regulador de FACS, y de la centrifugación durante 5 minutos a 400 x g, los gránulos celulares se vuelven a suspender en 100 microlitros de anticuerpo secundario marcado con ficoeritrina (IgG de cabra anti-humano conjugada con R-PE (H+L) (Jackson ImmunoResearch)), que se ha diluido a 1:200 en el regulador de FACS. Después de la incubación durante 30a 60 minutos a 4°C, las células se lavan una vez con el regulador de FACS, se vuelven a suspender en 100 microlitros de regulador de FACS, y se mide el enlace de los anticuerpos específicos de LINGO-1 por medio de la intensidad de fluorescencia FL2 de las células en el FACSArray^{MR} (Becton Dickinson). Los valores K_D aparentes/valores EC_{50} se determinan a partir de las curvas de enlace de saturación utilizando el software GraphPad Prism v3.03 ó el software GraphPad Prism v4.03, aplicando un ajuste de curva de regresión no lineal.

Utilizando este ensayo, se podría comparar la influencia del fluido cerebroespinal humano al 50 por ciento con los controles (Tabla 4). La incubación en fluido cerebroespinal humano al 50 por ciento conduce a una disminución de en la afinidad de enlace con todos los enlazadores que son afectados de una manera diferente. El impacto más fuerte sobre la afinidad de enlace por la presencia del fluido cerebroespinal humano se ve para el 4784, que muestra una reducción en la afinidad por el 73 por ciento desde 0.43 nM hasta 1.57 nM.

Tabla 4: Influencia de fluido cerebroespinal humano sobre los valores K_D aparentes de las IgG4s anti-LINGO-1 para LINGO-1 expresado por las células CHO-K1.

	K_D aparente sin fluido cerebroespinal al 50%	**K_D aparente con fluido cerebroespinal**	**Proporción de K_D aparente sin fluido cerebroespinal: con fluido cerebroespinal**
4784	0.43	1.57	0.27
4785	0.19	0.25	0.76

Los valores dados son los valores promedio K_Ds aparentes en nM.

Ejemplo 12: Influencia del suero humano sobre el enlace de las IgG4s anti-LINGO-1 seleccionadas para LINGO-1 humano utilizando el análisis FACS.

Se prueba la influencia del suero humano sobre el enlace de las IgG4s anti-LINGO-1 para LINGO-1 humano, mediante experimentos de enlace de saturación FACS. Se preparan diluciones en serie del 4784 y del 4785 en la presencia de suero humano al 50 por ciento por volumen/volumen. Después de la incubación durante 60 minutos, las células se tiñen con estos anticuerpos IgG4 previamente incubados, de acuerdo con los teñidos de FACS descritos anteriormente.

Con detalle, se separan las CHO-K1-hLINGO-1 de los matraces

de cultivo mediante Versene, se lavan con regulador de FACS, y se vuelven a suspender en el regulador de FACS. Las IgG4s anti-LINGO-1 purificadas se diluyen en serie en regulador de FACS más suero humano al 50 por ciento, y se incuban durante 60 minutos a 4°C. Como controles, se incuban diluciones en serie de los enlazadores candidatos en formato IgG4 en el regulador de FACS más un contenido de proteína que se parece a la albúmina de suero bovino al 2.6 por ciento de suero humano, o se incuban en el regulador de FACS solos durante 60 minutos a 4°C. Después de la incubación, las diluciones en serie se extienden en placas de microtitulación de 96 pozos de fondo redondo (NUNC^{MR}, Wiesbaden, Alemania). Para cada concentración, se incuban pozos duplicados con $1.25x10^4$ células durante 30 a 60 minutos sobre hielo, en un volumen total de 100 microlitros. Después de tres pasos de lavado mediante la aplicación de 150 microlitros de regulador de FACS, y de la centrifugación durante 5 minutos a 400 x g, los gránulos celulares se vuelven a suspender en 100 microlitros de anticuerpo secundario marcado con ficoeritrina (IgG de cabra anti-humano conjugada con R-PE (H+L) (Jackson ImmunoResearch)), que se ha diluido a 1:200 en regulador de FACS. Después de la incubación durante 30 a 60 minutos a 4°C, las células se lavan una vez con el regulador de FACS, se vuelven a suspender en 100 microlitros de regulador de FACS, y se mide el enlace de los anticuerpos específicos de LINGO-1 por medio de la intensidad de fluorescencia FL2 de las células en el FACSArray^{MR} (Becton Dickinson). Los valores K_D

aparentes/valores EC_{50} se determinan a partir de las curvas de enlace de saturación utilizando el software GraphPad Prism v3.03 ó el software GraphPad Prism v4.03, aplicando un ajuste de curva de regresión no lineal.

Utilizando este ensayo, se puede comparar la influencia de la incubación previa en suero humano al 50 por ciento con los controles (Tabla 5). La incubación durante 1 hora en la presencia de suero humano no tiene efecto alguno sobre los valores K_D del 4784 y del 4785. Estos anticuerpos, por consiguiente, son estables en suero humano durante este período de tiempo, y además, debido a que no cambian sus K_Ds, no parecen reaccionar cruzadamente con los componentes del suero.

Tabla 5: Influencia del suero humano sobre los valores K_D aparentes de las IgG4s anti-LINGO-1 para LINGO-1 expresado por las células CHO-K1.

	Regulador de FACS (FB)	FB + BSA al 2.6%	FB + HS al 50%
4784	0.28	0.19	0.27
4785	0.08	0.05	0.06

Los valores dados son los valores promedio de las K_Ds aparentes en nM.

Listado de Secuencias con Descripción Corta

SEQ ID NO: 1

Ectodominio LINGO-1 maduro de rata (residuos 34-550)

TGCPPRCECSAQDRAVLCHRKRFVAVPEGIPTETRLLDLGKNRIKTLNQDEFASFPHLEE
LELNENIVSAVEPGAFNNLFNLRTLGLRSNRLKLIPLGVFTGLSNLTKLDISENKIVILL
DYMFQDLYNLKSLEVGDNDLVYISHRAFSGLNSLEQLTLEKCNLTSIPTEALSHLHGLIV
LRLRHLNINAIRDYSFKRLYRLKVLEISHWPYLDTMTPNCLYGLNLTSLSITHCNLTAVP
YLAVRHLVYLRFLNLSYNPIGTIEGSMLHELLRLQEIQLVGGQLAVVEPYAFRGLNYLRV
LNVSGNQLTTLEESAFHSVGNLETLILDSNPLACDCRLLWVFRRRWRLNFNRQQPTCATP
EFVQGKEFKDFPDVLLPNYFTCRRAHIRDRKAQQVFVDEGHTVQFVCRADGDPPPAILWL
SPRKHLVSAKSNGRLTVFPDGTLEVRYAQVQDNGTYLCIAANAGGNDSMPAHLHVRSYSP
DWPHQPNKTFAFISNQPGEGEANSTRATVPFPFDIKT

SEQ ID NO: 2

Ectodominio LINGO-1 maduro de mono cinomolgo (residuos 34-550)

TGCPPRCECSAQDRAVLCHRKRFVAVPEGIPTETRLLDLGKNRIKTLNQDEFASFPHLEE
LELNENIVSAVEPGAFNNLFNLRTLGLRSNRLKLIPLGVFTGLSNLTKLDISENKIVILL
DYMFQDLYNLKSLEVGDNDLVYISHRAFSGLNSLEQLTLEKCNLTSIPTEALSHLHGLIV
LRLRHLNINAIRDYSFKRLYRLKVLEISHWPYLDTMTPNCLYGLNLTSLSITHCNLTAVP
YLAVRHLVYLRFLNLSYNPISTIEGSMLHELLRLQEIQLVGGQLAMVEPYAFRGLNYLRV
LNVSGNQLTTLEESVFHSVGNLETLILDSNPLACDCRLLWVFRRRWRLNFNRQQPTCATP
EFVQGKEFKDFPDVLLPNYFTCRRARIRDRKAQQVFVDEGHTVQFVCRADGDPPPAILWL
SPRKHLVSAKSNGRLTVFPDGTLEVRYAQVQDNGTYLCIAANAGGNDSMPAHLHVRSYSP

DWPHQPNKTFAFIPNQPGEGEANSTRATVPFPFDIKT

SEQ ID NO: 3

Ectodominio LINGO-1 maduro humano (residuos 34-550)

TGCPPRCECSAQDRAVLCHRKRFVAVPEGIPTETRLLDLGKNRIKTLNQDEFASFPHLEE
LELNENIVSAVEPGAFNNLFNLRTLGLRSNRLKLIPLGVFTGLSNLTKLDISENKIVILL
DYMFQDLYNLKSLEVGDNDLVYISHRAFSGLNSLEQLTLEKCNLTSIPTEALSHLHGLIV
LRLRHLNINAIRDYSFKRLYRLKVLEISHWPYLDTMTPNCLYGLNLTSLSITHCNLTAVP
YLAVRHLVYLRFLNLSYNPISTIEGSMLHELLRLQEIQLVGGQLAVVEPYAFRGLNYLRV
LNVSGNQLTTLEESVFHSVGNLETLILDSNPLACDCRLLWVFRRRWRLNFNRQQPTCATP
EFVQGKEFKDFPDVLLPNYFTCRRARIRDRKAQQVFVDEGHTVQFVCRADGDPPPAILWL
SPRKHLVSAKSNGRLTVFPDGTLEVRYAQVQDNGTYLCIAANAGGNDSMPAHLHVRSYSP
DWPHQPNKTFAFISNQPGEGEANSTRATVPFPFDIKT

SEQ ID NO: 4

4784 V_L

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNYYVYWYQQKPGQAPVLVIYEDTNRPSGIPE
RFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSYDNLHEQVFGGGTKLTVLG

SEQ ID NO: 5

4784 V_H

QVQLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSSSGVGVGWIRQPPGKALEWLAHIGSDDDK
YYSTSLKTRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARNQQYGDGYPGYFDYWGQGT
LVTVSS

SEQ ID NO: 6

4785 V_L

DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLISRNSKRPSGV

PDRFSGSKSGTSASLAITGLQSEDEADYYCSTYDTFSIVFGGGTKLTVLG

SEQ ID NO: 7

4785 V_H

QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSDNSAAWSWIRQSPGRGLEWLGLIYLRSKW

DNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARTGRADEFDVWGQGTLVT

VSS

SEQ ID NO: 8

ADN-4784 V_H

CAGGTGCAATTGAAAGAAAGCGGCCCGGCCCTGGTGAAACCGACCCAAACCCTGACCCT

GACCTGTACCTTTTCCGGATTTAGCCTGTCTTCTTCTGGTGTTGGTGTGGGTTGGATTC

GCCAGCCGCCTGGGAAAGCCCTCGAGTGGCTGGCTCATATCGGTTCTGATGATGATAAG

TATTATAGCACCAGCCTGAAAACGCGTCTGACCATTAGCAAAGATACTTCGAAAAATCA

GGTGGTGCTGACTATGACCAACATGGACCCGGTGGATACGGCCACCTATTATTGCGCGC

GTAATCAGCAGTATGGTGATGGTTATCCTGGTTATTTTGATTATTGGGGCCAAGGCACC

CTGGTGACGGTTAGCTCA

SEQ ID NO: 9

ADN-4785 V_H

CAGGTGCAATTGCAACAGTCTGGTCCGGGCCTGGTGAAACCGAGCCAAACCCTGAGCCT

GACCTGTGCGATTTCCGGAGATAGCGTGAGCGATAATTCTGCTGCTTGGTCTTGGATTC

GCCAGTCTCCTGGGCGTGGCCTCGAGTGGCTGGGCCTTATCTATCTTCGTAGCAAGTGG

GATAACGATTATGCGGTGAGCGTGAAAAGCCGGATTACCATCAACCCGGATACTTCGAA

AAACCAGTTTAGCCTGCAACTGAACAGCGTGACCCCGGAAGATACGGCCGTGTATTATT

GCGCGCGTACTGGTCGTGCTGATGAGTTTGATGTTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACG

GTTAGCTCA

SEQ ID NO: 10

ADN-4784 V_L

GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTAT

CTCGTGTAGCGGCGATAATATTGGTAATTATTATGTTTATTGGTACCAGCAGAAACCCG

GGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATGAGGATACTAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAA

CGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGC

GGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTATGATAATCTTCATGAGCAGGTGTTTG

GCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAG

SEQ ID NO: 11

ADN-4785 V_L

GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTGTGACCAT

CTCGTGTAGCGGCAGCAGCAGCAACATTGGTAATAATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGT

TGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCTGATTTCTCGTAATTCTAAGCGTCCCTCAGGCGTG

CCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCACCAGCGCGAGCCTTGCGATTACGGGCCT

GCAAAGCGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCTCTACTTATGATACTTTTTCTATTGTGT

TTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAG

SEQ ID NO: 12

Anticuerpo 4784 CDR-H1

SSGVGVG

SEQ ID NO: 13

Anticuerpo 4784 CDR-H2

HIGSDDDKYYSTSLKT

SEQ ID NO: 14

Anticuerpo 4784 CDR-H3

NQQYGDGYPGYFDY

SEQ ID NO: 15

Anticuerpo 4784 CDR-L1

SGDNIGNYYVY

SEQ ID NO: 16

Anticuerpo 4784 CDR-L2

EDTNRPS

SEQ ID NO: 17

Anticuerpo 4784 CDR-L3

QSYDNLHEQV

SEQ ID NO: 18

Anticuerpo 4785 CDR'-H1

DNSAAWS

SEQ ID NO: 19

Anticuerpo 4785 CDR'-H2

LIYLRSKWDNDYAVSVKS

SEQ ID NO: 20

Anticuerpo 4785 CDR'-H3

TGRADEFDV

SEQ ID NO: 21

Anticuerpo 4785 CDR'-L1

SGSSSNIGNNYVS

SEQ ID NO: 22

Anticuerpo 4785 CDR'-L2

RNSKRPS

SEQ ID NO: 23

Anticuerpo 4785 CDR'-L3

STYDTFSIV

SEQ ID NO: 24

Cebador hacia adelante DM22

GGTTATCTCGAGACCGGCTGCCCGCCCC

SEQ ID NO: 25

Cebador en reversa DM23

GGCCCTTCTAGATCACTCGCCTGGCTGGTTGGAGATG

SEQ ID NO: 26

Vector APtag-5-NHIS

gacggatcgggagatctcccgatcccctatggtcgactctcagtacaatctgctctgat

gccgcatagttaagccagtatctgctccctgcttgtgtgttggaggtcgctgagtagtg

cgcgagcaaaatttaagctacaacaaggcaaggcttgaccgacaattgcatgaagaatc

tgcttagggttaggcgttttgcgctgcttcgcgatgtacgggccagatatacgcgttga

cattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcatagccc

atatatggagttccgcgttacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgccca

acgacccccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaacgccaataggg

actttccattgacgtcaatgggtggactatttacggtaaactgcccacttggcagtaca

tcaagtgtatcatatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccg

cctggcattatgcccagtacatgaccttatgggactttcctacttggcagtacatctac

gtattagtcatcgctattaccatggtgatgcggttttggcagtacatcaatgggcgtgg

atagcggtttgactcacggggatttccaagtctccaccccattgacgtcaatgggagtt

tgttttggcaccaaaatcaacgggactttccaaaatgtcgtaacaactccgccccattg

acgcaaatgggcggtaggcgtgtacggtgggaggtctatataagcagagctctctggct

aactagagaacccactgcttactggcttatcgaaattaatacgactcactatagggaga

cccaagctggctagccaccatggagacagacacactcctgctatgggtactgctgctct

gggttccaggttccactggtgacgcggcccagccggcccatcatcatcatcatcatgaa

gcttacgtaagatcttccggaatcatcccagttgaggaggagaacccggacttctggaa

ccgcgaggcagccgaggccctgggtgccgccaagaagctgcagcctgcacagacagccg

ccaagaacctcatcatcttcctgggcgatgggatgggggtgtctacggtgacagctgcc

aggatcctaaaagggcagaagaaggacaaactggggcctgagataccctggccatgga

ccgcttcccatatgtggctctgtccaagacatacaatgtagacaaacatgtgccagaca

gtggagccacagccacggcctacctgtgcggggtcaagggcaacttccagaccattggc

ttgagtgcagccgcccgctttaaccagtgcaacacgacacgcggcaacgaggtcatctc

cgtgatgaatcgggccaagaaagcagggaagtcagtgggagtggtaaccaccacacgag

tgcagcacgcctcgccagccggcacctacgcccacacggtgaaccgcaactggtactcg

gacgccgacgtgcctgcctcggcccgccaggaggggtgccaggacatcgctacgcagct

catctccaacatggacattgacgtgatcctaggtggaggccgaaagtacatgtttcgca

tgggaaccccagaccctgagtacccagatgactacagccaaggtgggaccaggctggac

gggaagaatctggtgcaggaatggctggcgaagcgccagggtgcccggtatgtgtggaa

2/2 4800 II

ccgcactgagctcatgcaggcttccctggacccgtctgtgacccatctcatgggtctct

ttgagcctggagacatgaaatacgagatccaccgagactccacactggacccctccctg

atggagatgacagaggctgccctgcgcctgctgagcaggaaccccgcggcttcttcct

cttcgtggagggtggtcgcatcgaccatggtcatcatgaaagcagggcttaccgggcac

tgactgagacgatcatgttcgacgacgccattgagagggcgggccagctcaccagcgag

gaggacacgctgagcctcgtcactgccgaccactcccacgtcttctccttcggaggcta

ccccctgcgagggagctccatcttcgggctggcccctggcaaggcccgggacaggaagg

cctacacggtcctcctatacggaaacggtccaggctatgtgctcaaggacggcgcccgg

ccggatgttaccgagagcgagagcgggagccccgagtatcggcagcagtcagcagtgcc

cctggacgaagagacccacgcaggcgaggacgtggcggtgttcgcgcgcggcccgcagg

cgcacctggttcacggcgtgcaggagcagaccttcatagcgcacgtcatggccttcgcc

gcctgcctggagccctacaccgcctgcgacctggcgccccccgccggcaccaccgacgc

cgcgcacccgggttatctcgaggaagcgctctctctagaagggcccgaacaaaaactca

tctcagaagaggatctgaatagcgccgtcgaccatcatcatcatcatcattgagtttaa

acccgctgatcagcctcgactgtgccttctagttgccagccatctgttgtttgcccctc

ccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatg

aggaaattgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtgggg

caggacagcaaggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcggtggg

ctctatggcttctgaggcggaaagaaccagctggggctctaggggtatccccacgcgc

cctgtagcggcgcattaagcgcggcgggtgtggtggttacgcgcagcgtgaccgctaca

cttgccagcgccctagcgcccgctcctttcgctttcttcccttcctttctcgccacgtt

cgccggctttccccgtcaagctctaaatcggggcatcccttta gggttccgatttagtg

ctttacggcacctcgaccccaaaaaacttgattagggtgatggttcacgtagtgggcca

tcgccctgatagacggtttttcgccctttgacgttggagtccacgttctttaatagtgg

actcttgttccaaactggaacaacactcaaccctatctcggtctattcttttgatttat

aagggattttggggatttcggcctattggttaaaaaatgagctgatttaacaaaaattt

aacgcgaattaattctgtggaatgtgtgtcagttagggtgtggaaagtccccaggctcc

ccagcaggcagaagtatgcaaagcatgcatctcaattagtcagcaaccaggtgtggaaa

gtccccaggctccccagcaggcagaagtatgcaaagcatgcatctcaattagtcagcaa

ccatagtcccgcccctaactccgcccatcccgcccctaactccgcccagttccgcccat

tctccgccccatggctgactaatttttttatttatgcagaggccgaggccgcctctgc

ctctgagctattccagaagtagtgaggaggcttttttggaggcctaggcttttgcaaaa

agctcccgggagcttgtatatccattttcggatctgatcagcacgtgttgacaattaat

catcggcatagtatatcggcatagtataatacgacaaggtgaggaactaaaccatggcc

aagttgaccagtgccgttccggtgctcaccgcgcgcgacgtcgccggagcggtcgagtt

ctggaccgaccggctcgggttctcccgggacttcgtggaggacgacttcgccggtgtgg

tccgggacgacgtgaccctgttcatcagcgcggtccaggaccaggtggtgccggacaac

accctggcctgggtgtgggtgcgcggcctggacgagctgtacgccgagtggtcggaggt

cgtgtccacgaacttccgggacgcctccgggccggccatgaccgagatcggcgagcagc

cgtgggggcgggagttcgccctgcgcgacccggccggcaactgcgtgcacttcgtggcc

gaggagcaggactgacacgtgctacgagatttcgattccaccgccgccttctatgaaag

gttgggcttcggaatcgttttccgggacgccggctggatgatcctccagcgcggggatc

tcatgctggagttcttcgcccaccccaacttgtttattgcagcttataatggttacaaa

taaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcactgcattctagttg

tggtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtataccgtcgacctctagct

agagcttggcgtaatcatggtcatagctgtttcctgtgtgaaattgttatccgctcaca

OK
RBF

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltd.

Patente de Invencion

09-48055

2/2

attccacacaacatacgagccggaagcataaagtgtaaagcctggggtgcctaatgagt

gagctaactcacattaattgcgttgcgctcactgcccgctttccagtcgggaaacctgt

cgtgccagctgcattaatgaatcggccaacgcgcggggagaggcggtttgcgtattggg

cgctcttccgcttcctcgctcactgactcgctgcgctcggtcgttcggctgcggcgagc

ggtatcagctcactcaaaggcggtaatacggttatccacagaatcaggggataacgcag

gaaagaacatgtgagcaaaaggccagcaaaaggccaggaaccgtaaaaaggccgcgttg

ctggcgtttttccataggctccgccccctgacgagcatcacaaaaatcgacgctcaag

tcagaggtggcgaaacccgacaggactataaagataccaggcgtttccccctggaagct

ccctcgtgcgctctcctgttccgaccctgccgcttaccggatacctgtccgcctttctc

ccttcgggaagcgtggcgctttctcaatgctcacgctgtaggtatctcagttcggtgta

ggtcgttcgctccaagctgggctgtgtgcacgaaccccccgttcagcccgaccgctgcg

ccttatccggtaactatcgtcttgagtccaacccggtaagacacgacttatcgccactg

gcagcagccactggtaacaggattagcagagcgaggtatgtaggcggtgctacagagtt

cttgaagtggtggcctaactacggctacactagaaggacagtatttggtatctgcgctc

tgctgaagccagttaccttcggaaaaagagttggtagctcttgatccggcaaacaaacc

accgctggtagcggtggtttttttgtttgcaagcagcagattacgcgcagaaaaaaagg

atctcaagaagatcctttgatcttttctacggggtctgacgctcagtggaacgaaaact

cacgttaagggattttggtcatgagattatcaaaaaggatcttcacctagatcctttta

aattaaaaatgaagttttaaatcaatctaaagtatatatgagtaaacttggtctgacag

ttaccaatgcttaatcagtgaggcacctatctcagcgatctgtctatttcgttcatcca

tagttgcctgactccccgtcgtgtagataactacgatacgggagggcttaccatctggc

cccagtgctgcaatgataccgcgagacccacgctcaccggctccagatttatcagcaat

aaaccagccagccggaagggccgagcgcagaagtggtcctgcaactttatccgcctcca

tccagtctattaattgttgccgggaagctagagtaagtagttcgccagttaatagtttg

cgcaacgttgttgccattgctacaggcatcgtggtgtcacgctcgtcgtttggtatggc

ttcattcagctccggttcccaacgatcaaggcgagttacatgatcccccatgttgtgca

aaaaagcggttagctccttcggtcctccgatcgttgtcagaagtaagttggccgcagtg

ttatcactcatggttatggcagcactgcataattctcttactgtcatgccatccgtaag

atgcttttctgtgactggtgagtactcaaccaagtcattctgagaatagtgtatgcggc

gaccgagttgctcttgcccggcgtcaatacgggataataccgcgccacatagcagaact

ttaaaagtgctcatcattggaaaacgttcttcggggcgaaaactctcaaggatcttacc

gctgttgagatccagttcgatgtaacccactcgtgcacccaactgatcttcagcatctt

ttactttcaccagcgtttctgggtgagcaaaaacaggaaggcaaaatgccgcaaaaaag

ggaataagggcgacacggaaatgttgaatactcatactcttccttttcaatattattg

aagcatttatcagggttattgtctcatgagcggatacatatttgaatgtatttagaaaa

ataaacaaataggggttccgcgcacatttccccgaaaagtgccacctgacgtc

SEQ ID NO: 27

Secuencia de ADN de LINGO-1 humano maduro

acgggctgcccgccccgctgcgagtgctccgcccaggaccgcgctgtgctgtgccaccg

caagcgctttgtggcagtccccgagggcatccccaccgagacgcgcctgctggacctag

gcaagaaccgcatcaaaacgctcaaccaggacgagttcgccagcttcccgcacctggag

gagctggagctcaacgagaacatcgtgagcgccgtggagcccggcgccttcaacaacct

cttcaacctccggacgctgggtctccgcagcaaccgcctgaagctcatcccgctaggcg

tcttcactggcctcagcaacctgaccaagctggacatcagcgagaacaagattgttatc

ctgctggactacatgtttcaggacctgtacaacctcaagtcactggaggttggcgacaa

tgacctcgtctacatctctcaccgcgccttcagcggcctcaacagcctggagcagctga

cgctggagaaatgcaacctgacctccatccccaccgaggcgctgtcccacctgcacggc

ctcatcgtcctgaggctccggcacctcaacatcaatgccatccgggactactccttcaa

gaggctctaccgactcaaggtcttggagatctcccactggccctacttggacaccatga

cacccaactgcctctacggcctcaacctgacgtccctgtccatcacacactgcaatctg

accgctgtgccctacctggccgtccgccacctagtctatctccgcttcctcaacctctc

ctacaaccccatcagcaccattgagggctccatgttgcatgagctgctccggctgcagg

agatccagctggtgggcgggcagctggccgtggtggagccctatgccttccgcggcctc

aactacctgcgcgtgctcaatgtctctggcaaccagctgaccacactggaggaatcagt

cttccactcggtgggcaacctggagacactcatcctggactccaacccgctggcctgcg

actgtcggctcctgtgggtgttccggcgccgctggcggctcaacttcaaccggcagcag

cccacgtgcgccacgcccgagtttgtccagggcaaggagttcaaggacttccctgatgt

gctactgcccaactacttcacctgccgccgcgcccgcatccgggaccgcaaggcccagc

aggtgtttgtggacgagggccacacggtgcagtttgtgtgccgggccgatggcgacccg

ccgcccgccatcctctggctctcaccccgaaagcacctggtctcagccaagagcaatgg

gcggctcacagtcttccctgatggcacgctggaggtgcgctacgcccaggtacaggaca

acggcacgtacctgtgcatcgcggccaacgcgggcggcaacgactccatgcccgcccac

ctgcatgtgcgcagctactcgcccgactggccccatcagcccaacaagaccttcgcttt

catctccaaccagccgggcgagggagaggccaacagcacccgcgccactgtgcctttcc

ccttcgacatcaagaccctcatcatcgccaccaccatgggcttcatctctttcctgggc

gtcgtcctcttctgcctggtgctgctgtttctctggagccggggcaagggcaacacaaa

gcacaacatcgagatcgagtatgtgccccgaaagtcggacgcaggcatcagctccgccg

acgcgccccgcaagttcaacatgaagatgata

SEQ ID NO: 28

Secuencia de ADN de LINGO-1 de mono cinomolgo maduro

acgggctgcccgccccgctgcgagtgctccgcccaggaccgggctgtgctctgccaccg

caagcgctttgtggcagtgcctgagggcatccccacggagacgcgcctgctggacctgg

ggaagaaccgcatcaaaacgctcaaccaggacgagttcgccagcttcccgcacctggag

gagctggagctcaacgagaacatcgtgagcgccgtggagcctggcgccttcaacaacct

tttcaacctccggacgctgggtctccgcagcaaccgcctgaagctcatcccgctgggcg

tcttcactggcctcagcaacttgaccaagctggacatcagcgagaacaagatcgttatc

ctgctggactacatgttccaggacctgtacaacctcaagtcactggaggttggcgacaa

tgacctcgtctacatctcccaccgcgccttcagcggcctcaacagcctggagcagctga

cgctggagaaatgcaacctgacctccatccccaccgaggcgctgtcccacctgcacggc

ctcatcgtcctgaggctccggcacctcaacatcaatgccatccgggactactccttcaa

gaggttgtaccgactcaaggtcttggagatctcccactggccctacttggacaccatga

cacccaactgcctctacggcctcaacctgacgtccctgtccatcacgcactgcaatctg

accgctgtgccctacctggccgtccgccacctggtctatctccgcttcctcaacctctc

ctacaaccccatcagcaccattgagggctccatgttgcatgagctgctccggctgcagg

agatccagctggtgggcgggcagctggccatggtggagccctatgccttccgcggcctc

aactacctgcgcgtgctcaatgtctctggcaaccagctgaccacgctggaagaatcagt

cttccactcggtgggcaacctggagacgctcatcctggactccaacccactggcctgcg

actgtcggctcctgtgggtgttccggcgccgctggcggctcaacttcaaccggcagcag

cccacgtgcgccacgcccgagttcgtccagggcaaggagttcaaggacttccctgatgt

gctactgcccaactacttcacctgccgccgcgcccgcatccgggatcgcaaggcccagc

aggtgtttgtggatgagggccacacggtgcagtttgtgtgccgggccgatggcgacccg

ccgcccgccatcctctggctctcaccccgaaagcacctggtctcagccaagagcaatgg

gcggctcacagtcttccctgatggcacgctggaggtgcgctacgcccaggtacaggaca

atggcacgtacctgtgcatcgcggccaatgcaggcggcaacgactccatgcctgcccac

ctgcatgtgcgcagctactcacccgactggccccatcagcccaacaagaccttcgcctt

catccccaaccagccgggcgagggagaggccaacagcaccgagccactgtgcctttcc

ccttcgacatcaagaccctcatcatcgccaccaccatgggcttcatctctttcctgggc

gtcgtcctcttctgcctggtgctgctgtttctctggagccgggcaagggcaacacgaa

gcacaacatcgagatcgagtatgtcccccgaaagtcggacgcaggcatcagctccgccg

acgcgccccgcaagttcaacatgaagatgata

SEQ ID NO: 29

Secuencia de ADN de LINGO-1 de rata maduro

accggctgcccgccccgctgcgagtgctcagcgcaggaccgagcagtgctctgtcaccg

caagcgctttgtggcggtgcccgagggcatccccaccgagactcgcctgctggacctgg

gcaaaaaccgcatcaagacactcaaccaggacgagtttgccagtttcccacacctggag

gagctagaactcaatgagaacattgtgagcgctgtggagccgggcgccttcaacaacct

cttcaacctgaggacgctggggcttcgcagcaaccgcctgaagctcatcccgctgggcg

tcttcaccggcctcagcaacttgaccaagctggacatcagcgagaacaagatcgtcatc

ctgctagactacatgttccaagacctatacaacctcaagtcgctggaggtcggcgacaa

tgacctcgtctacatctcccatcgagccttcagcggcctcaacagcctggaacagctga

cgctggagaaatgcaatctgacctccatccccactgaggcactctcccacctgcatggc

ctcatcgtcctgcggctacgacacctcaacatcaatgccatacgggactactccttcaa

gaggctgtaccgactcaaggtcttagagatctcccactggccctacctggacaccatga

ccccccaactgcctctacggcctcaacctgacatccctatctatcacgcactgcaacctg

acagccgtgccctatctggcagtgcgccacctggtctatctccgtttcctcaatctttc

ctacaaccccatcggtacaatcgagggctccatgctgcatgagctgctgcggttgcaag

agatccaactggtgggcgggcagctggccgtggtggagccctacgcctttcgtgggctc

aattacctgcgtgtgctcaatgtttctggcaaccagctgaccaccctggaggagtcagc

cttccactcggtgggcaacctggagacgctcattctggactccaacccactggcctgtg

actgccggctgctgtgggtgttccggcgccgctggcggctcaacttcaacaggcagcag

cctacctgcgccacacctgagttcgtccagggcaaggagttcaaggacttccccgatgt

gctcctacccaactacttcacctgccgccgggcccacatccgggaccgcaaggcacagc

aggtgtttgtagatgagggccacacggtgcagttcgtatgccgggcagatggcgaccct

ccaccagctatcctttggctctcaccccgcaagcacttggtctcagccaagagcaatgg

gcggctcacagtcttccctgatggcacgctggaggtgcgctacgcccaggtacaggaca

acggcacgtacctgtgcatcgcagccaatgcaggcggcaacgactccatgcccgcccac

ttgcatgtgcgcagctactcgcctgactggccccatcaacccaacaagaccttcgcctt

catctccaaccagccaggcgagggagaggccaacagcacccgcgccactgtgcctttcc

ccttcgacatcaagacgctcatcatcgccaccaccatgggcttcatctccttcctgggc

gtggtcctattctgcctggtgctgctgtttctatggagccggggcaaaggcaacacaaa

gcacaacatcgaaattgaatatgtgccccggaaatcggacgcaggcatcagctcagctg

atgcaccccgcaagttcaacatgaagatgata

SEQ ID NO: 30

Cebador hacia adelante DM14

CTACGTCTAGAACGGGCTGCCCGCCCCGCT

SEQ ID NO: 31

Cebador en reversa DM15

GGTTTCTCGAGTCATATCATCTTCATGTTGAACTTGCGG

SEQ ID NO: 32

Vector pSecTag2-V5

gacggatcgggagatctcccgatcccctatggtcgactctcagtacaatctgctctgat
gccgcatagttaagccagtatctgctccctgcttgtgtgttggaggtcgctgagtagtg
cgcgagcaaaatttaagctacaacaaggcaaggcttgaccgacaattgcatgaagaatc
tgcttagggttaggcgttttgcgctgcttcgcgatgtacgggccagatatacgcgttga
cattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcatagccc
atatatggagttccgcgttacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgccca
acgacccccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggg
actttccattgacgtcaatgggtggactatttacggtaaactgcccacttggcagtaca
tcaagtgtatcatatgccaagtacgcccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccg
cctggcattatgcccagtacatgaccttatgggactttcctacttggcagtacatctac
gtattagtcatcgctattaccatggtgatgcggttttggcagtacatcaatgggcgtgg
atagcggtttgactcacggggatttccaagtctccaccccattgacgtcaatgggagtt
tgttttggcaccaaaatcaacgggactttccaaaatgtcgtaacaactccgccccattg
acgcaaatgggcggtaggcgtgtacggtgggaggtctatataagcagagctctctggct
aactagagaacccactgcttactggcttatcgaaattaatacgactcactatagggaga
cccaagctggctagccaccatggagacagacacactcctgctatgggtactgctgctct
gggttccaggttccactggtgacgcggcccagcccggtaagcctatccctaaccctctc
ctcggtctcgattctacgtctagatatcctcgagaaacccgctgatcagcctcgactgt
gccttctagttgccagccatctgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctgg
aaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaattgcatcgcattgtctg

agtaggtgtcattctattctgggggtggggtggggcaggacagcaaggggaggattg

ggaagacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggcttctgaggcggaaa

gaaccagctggggctctaggggtatccccacgcgccctgtagcggcgcattaagcgcg

gcgggtgtggtggttacgcgcagcgtgaccgctacacttgccagcgccctagcgcccgc

tcctttcgctttcttcccttcctttctcgccacgttcgccggctttccccgtcaagctc

taaatcggggcatccctttagggttccgatttagtgctttacggcacctcgaccccaaa

aaacttgattagggtgatggttcacgtagtgggccatcgccctgatagacggtttttcg

ccctttgacgttggagtccacgttctttaatagtggactcttgttccaaactggaacaa

cactcaaccctatctcggtctattcttttgatttataagggattttggggatttcggcc

tattggttaaaaaatgagctgatttaacaaaaatttaacgcgaattaattctgtggaat

gtgtgtcagttagggtgtggaaagtccccaggctccccagcaggcagaagtatgcaaag

catgcatctcaattagtcagcaaccaggtgtggaaagtccccaggctccccagcaggca

gaagtatgcaaagcatgcatctcaattagtcagcaaccatagtcccgccccctaactccg

cccatcccgccccctaactccgcccagttccgcccattctccgccccatggctgactaat

ttttttttatttatgcagaggccgaggccgcctctgcctctgagctattccagaagtagt

gaggaggcttttttggaggcctaggcttttgcaaaaagctcccgggagcttgtatatcc

attttcggatctgatcagcacgtgttgacaattaatcatcggcatagtatatcggcata

gtataatacgacaaggtgaggaactaaaccatggccaagttgaccagtgccgttccggt

gctcaccgcgcgcgacgtcgccggagcggtcgagttctggaccgaccggctcgggttct

cccgggacttcgtggaggacgacttcgccggtgtggtccgggacgacgtgaccctgttc

atcagcgcggtccaggaccaggtggtgccggacaacaccctggcctgggtgtgggtgcg

cggcctggacgagctgtacgccgagtggtcggaggtcgtgtccacgaacttccgggacg

cctccgggccggccatgaccgagatcggcgagcagccgtgggggcgggagttcgccctg

cgcgacccggccggcaactgcgtgcacttcgtggccgaggagcaggactgacacgtgct

acgagatttcgattccaccgccgccttctatgaaaggttgggcttcggaatcgttttcc

gggacgccggctggatgatcctccagcgcggggatctcatgctggagttcttcgcccac

cccaacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaattt

cacaaataaagcatttttttcactgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatg

tatcttatcatgtctgtataccgtcgacctctagctagagcttggcgtaatcatggtca

tagctgtttcctgtgtgaaattgttatccgctcacaattccacacaacatacgagccgg

aagcataaagtgtaaagcctggggtgcctaatgagtgagctaactcacattaattgcgt

tgcgctcactgcccgctttccagtcgggaaacctgtcgtgccagctgcattaatgaatc

ggccaacgcgcggggagaggcggtttgcgtattgggcgctcttccgcttcctcgctcac

tgactcgctgcgctcggtcgttcggctgcggcgagcggtatcagctcactcaaaggcgg

taatacggttatccacagaatcaggggataacgcaggaaagaacatgtgagcaaaaggc

cagcaaaaggccaggaaccgtaaaaaggccgcgttgctggcgtttttccataggctccg

ccccccctgacgagcatcacaaaaatcgacgctcaagtcagaggtggcgaaacccgacag

gactataaagataccaggcgtttccccctggaagctccctcgtgcgctctcctgttccg

accctgccgcttaccggatacctgtccgcctttctcccttcgggaagcgtggcgctttc

tcaatgctcacgctgtaggtatctcagttcggtgtaggtcgttcgctccaagctgggct

gtgtgcacgaaccccccgttcagcccgaccgctgcgccttatccggtaactatcgtctt

gagtccaacccggtaagacacgacttatcgccactggcagcagccactggtaacaggat

tagcagagcgaggtatgtaggcggtgctacagagttcttgaagtggtggcctaactacg

gctacactagaaggacagtatttggtatctgcgctctgctgaagccagttaccttcgga

aaaagagttggtagctcttgatccggcaaacaaaccaccgctggtagcggtggttttt

tgtttgcaagcagcagattacgcgcagaaaaaaaggatctcaagaagatcctttgatct

tttctacggggtctgacgctcagtggaacgaaaactcacgttaagggattttggtcatg

agattatcaaaaaggatcttcacctagatccttttaaattaaaaatgaagttttaaatc

aatctaaagtatatatgagtaaacttggtctgacagttaccaatgcttaatcagtgagg

cacctatctcagcgatctgtctatttcgttcatccatagttgcctgactccccgtcgtg

tagataactacgatacgggagggcttaccatctggccccagtgctgcaatgataccgcg

agacccacgctcaccggctccagatttatcagcaataaaccagccagccggaagggccg

agcgcagaagtggtcctgcaactttatccgcctccatccagtctattaattgttgccgg

gaagctagagtaagtagttcgccagttaatagtttgcgcaacgttgttgccattgctac

aggcatcgtggtgtcacgctcgtcgtttggtatggcttcattcagctccggttcccaac

gatcaaggcgagttacatgatcccccatgttgtgcaaaaaagcggttagctccttcggt

cctccgatcgttgtcagaagtaagttggccgcagtgttatcactcatggttatggcagc

actgcataattctcttactgtcatgccatccgtaagatgcttttctgtgactggtgagt

actcaaccaagtcattctgagaatagtgtatgcggcgaccgagttgctcttgcccggcg

tcaatacgggataataccgcgccacatagcagaactttaaaagtgctcatcattggaaa

acgttcttcggggcgaaaactctcaaggatcttaccgctgttgagatccagttcgatgt

aacccactcgtgcacccaactgatcttcagcatcttttactttcaccagcgtttctggg

tgagcaaaaacaggaaggcaaaatgccgcaaaaaagggaataagggcgacacggaaatg

ttgaatactcatactcttcctttttcaatattattgaagcatttatcagggttattgtc

tcatgagcggatacatatttgaatgtatttagaaaaataaacaaatagggttccgcgc

acatttccccgaaaagtgccacctgacgtc

SEQ ID NO: 33

Secuencia de ADN de LINGO-2 humano maduro

attggctgccccgctcgctgtgagtgctctgcccagaacaaatctgttagctgtcacag

aaggcgattgatcgccatcccagagggcattcccatcgaaaccaaaatcttggacctca

gtaaaaacaggctaaaaagcgtcaaccctgaagaattcatatcatatcctctgctggaa

gagatagacttgagtgacaacatcattgccaatgtggaaccaggagcattcaacaatct

ctttaacctgcgttccctccgcctaaaaggcaatcgtctaaagctggtccctttgggag

tattcacggggctgtccaatctcactaagcttgacattagtgagaataagattgtcatt

ttactagactacatgttccaagatctacataacctgaagtctctagaagtgggggacaa

tgatttggtttatatatcacacagggcattcagtgggcttcttagcttggagcagctca

ccctggagaaatgcaacttaacagcagtaccaacagaagccctctcccacctccgcagc

ctcatcagcctgcatctgaagcatctcaatatcaacaatatgcctgtgtatgcctttaa

aagattgttccacctgaaacacctagagattgactattggcctttactggatatgatgc

ctgccaatagcctctacggtctcaacctcacatccctttcagtcaccaacaccaatctg

tctactgtacccttccttgcctttaaacacctggtatacctgactcaccttaacctctc

ctacaatcccatcagcactattgaagcaggcatgttctctgacctgatccgccttcagg

agcttcatatagtgggggcccagcttcgcaccattgagcctcactccttccaagggctc

cgcttcctacgcgtgctcaatgtgtctcagaacctgctggaaactttggaagagaatgt

cttctcctcccctagggctctggaggtcttgagcattaacaacaaccctctggcctgtg

actgccgccttctctggatcttgcagcgacagcccaccctgcagtttggtggccagcaa

cctatgtgtgctggcccagacaccatccgtgagaggtctttcaaggatttccatagcac

tgccctttctttttactttacctgcaaaaaacccaaaatccgtgaaaagaagttgcagc

atctgctagtagatgaagggcagacagtccagctagaatgcagtgcagatggagacccg

cagcctgtgatttcctgggtgacaccccgaaggcgtttcatcaccaccaagtccaatgg

aagagccaccgtgttgggtgatggcaccttggaaatccgctttgcccaggatcaagaca

gcgggatgtatgtttgcatcgctagcaatgctgctgggaatgataccttcacagcctcc

ttaactgtgaaaggattcgcttcagatcgttttctttatgcgaacaggacccctatgta

catgaccgactccaatgacaccatttccaatggcaccaatgccaatacttttttccctgg

accttaaaacaatactggtgtctacagctatgggctgcttcacattcctgggagtggtt

ttattttgttttcttctccttttttgtgtggagccgagggaaaggcaagcacaaaaacag

cattgaccttgagtatgtgcccagaaaaaacaatggtgctgttgtggaaggggaggtag

ctggacccaggaggttcaacatgaaaatgatt

SEQ ID NO: 34

Cebador hacia adelante DM16

CTACGTCTAGAATTGGCTGCCCCGCTCGCT

SEQ ID NO: 35

Cebador en reversa DM17

GGTTTCTCGAGTCAAATCATTTTCATGTTGAACCTCCTG

SEQ ID NO: 36

pRS5a-IgG

tcgacggatcgggagatccgggacatgtacctcccaggggcccaggaagactacgggag

gctacaccaacgtcaatcagaggggcctgtgtagctaccgataagcggaccctcaagag

ggcattagcaatagtgtttataaggccccttgttaaccctaaacgggtagcatatgct

tcccgggtagtagtatatactatccagactaaccctaattcaatagcatatgttaccca

acgggaagcatatgctatcgaattagggttagtaaaagggtcctaaggaacagcgatat

ctcccaccccatgagctgtcacggttttatttacatggggtcaggattccacgagggta

gtgaaccattttagtcacaagggcagtggctgaagatcaaggagcgggcagtgaactct

cctgaatcttcgcctgcttcttcattctccttcgtttagctaatagaataactgctgag

ttgtgaacagtaaggtgtatgtgaggtgctcgaaaacaaggtttcaggtgacgccccca

gaataaaatttggacgggggttcagtggtggcattgtgctatgacaccaatataaccc

tcacaaacccttgggcaataaatactagtgtaggaatgaaacattctgaatatcttta

acaatagaaatccatggggtggggacaagccgtaaagactggatgtccatctcacacga

atttatggctatgggcaacacataatcctagtgcaatatgatactggggttattaagat

gtgtcccaggcagggaccaagacaggtgaaccatgttgttacactctatttgtaacaag

gggaaagagagtggacgccgacagcagcggactccactggttgtctctaacacccccga

aaattaaacggggctccacgccaatggggcccataaacaaagacaagtggccactcttt

tttttgaaattgtggagtgggggcacgcgtcagccccacacgccgccctgcggttttg

gactgtaaaataagggtgtaataacttggctgattgtaaccccgctaaccactgcggtc

aaaccacttgcccacaaaaccactaatggcaccccggggaatacctgcataagtaggtg

ggcgggccaagatagggggcgcgattgctgcgatctggaggacaaattacacacacttgc

gcctgagcgccaagcacagggttgttggtcctcatattcacgaggtcgctgagagcacg

gtgggctaatgttgccatgggtagcatatactacccaaatatctggatagcatatgcta

tcctaatctatatctgggtagcataggctatcctaatctatatctgggtagcatatgct

atcctaatctatatctgggtagtatatgctatcctaatttatatctgggtagcataggc

tatcctaatctatatctgggtagcatatgctatcctaatctatatctgggtagtatatg

ctatcctaatctgtatccgggtagcatatgctatcctaatagagattagggtagtatat

gctatcctaatttatatctgggtagcatatactacccaaatatctggatagcatatgct

atcctaatctatatctgggtagcatatgctatcctaatctatatctgggtagcataggc

tatcctaatctatatctgggtagcatatgctatcctaatctatatctgggtagtatatg

ctatcctaatttatatctgggtagcataggctatcctaatctatatctgggtagcatat

gctatcctaatctatatctgggtagtatatgctatcctaatctgtatccgggtagcata

tgctatcctcatgcatatacagtcagcatatgatacccagtagtagagtgggagtgcta

tcctttgcatatgccgccacctcccaaggggggcgtgaattttcgctgcttgtccttttc

ctgcatgcggatcttcaatattggccattagccatattattcattggttatatagcata

aatcaatattggctattggccattgcatacgttgtatctatatcataatatgtacattt

atattggctcatgtccaatatgaccgccatgttggcattgattattgactagttattaa

tagtaatcaattacggggtcattagttcatagcccatatatggagttccgcgttacata

acttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtcaa

taatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtg

gagtatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaagtcc

gccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctggcattatgcccagtacatga

ccttacgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatg

gtgatgcggttttggcagtacaccaatgggcgtggatagcggtttgactcacggggatt

tccaagtctccaccccattgacgtcaatgggagtttgttttggcaccaaaatcaacggg

actttccaaaatgtcgtaataaccccgccccgttgacgcaaatgggcggtaggcgtgta

cggtgggaggtctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgcctggagacg

ccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctccgcggcc

gggaacggtgcattggaacgcggattccccgtgccaagagtgacgtaagtaccgcctat

agagtctataggcccacccccttggcttcgttagaacgcggctacaattaatacataac

cttatgtatcatacacatacgatttaggtgacactatagaataacatccactttgcctt

tctctccacaggtgtccactcccaggtccaactgcacggaagcttcaattgggatccct

cgaggttctgttccagggtccgaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcc

cagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggac

accctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacga

agaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaga

caaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtc

ctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccct

cccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg

tgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgc

ctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagcc

ggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctct

acagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcc

gtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccggg

taaatgagatctggtacctcgcgatggcggccgctctagagggcccgtttaaacccgct

gatcagcctcgactgtgccttctagttgccagccatctgttgtttgcccctcccccgtg

ccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaat

tgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggaca

gcaaggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatg

gcttctgaggcggaaagaaccagctagctcgatcgaggcaggcagaagtatgcaaagca

tgcatctcaattagtcagcaaccaggtgtggaaagtccccaggctccccagcaggcaga

agtatgcaaagcatgcatctcaattagtcagcaaccatagtcccgccctaactccgcc

catcccgccctaactccgcccagttccgcccattctccgccccatggctgactaattt

ttttatttatgcagaggccgaggccgcctctgcctctgagctattccagaagtagtga

ggaggctttttggaggcctaggcttttgcaaaaagctcccgggagcttgtatatccat

ttcggatctgatcagcacgtgttgacaattaatcatcggcatagtatatcggcatagt

ataatacgacaaggtgaggaactaaaccatggccaagttgaccagtgccgttccggtgc

tcaccgcgcgcgacgtcgccggagcggtcgagttctggaccgaccggctcgggttctcc

cgggacttcgtggaggacgacttcgccggtgtggtccgggacgacgtgaccctgttcat

cagcgcggtccaggaccaggtggtgccggacaacaccctggcctgggtgtgggtgcgcg

gcctggacgagctgtacgccgagtggtcggaggtcgtgtccacgaacttccgggacgcc

tccgggccggccatgaccgagatcggcgagcagccgtgggggcgggagttcgccctgcg

cgacccggccggcaactgcgtgcacttcgtggccgaggagcaggactgacacgtgctac

gagatttcgattccaccgccgccttctatgaaaggttgggcttcggaatcgttttccgg

gacgccggctggatgatcctccagcgcggggatctcatgctggagttcttcgcccaccc

caacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttca

caaataaagcatttttttcactgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgta

tcttatcatgtctgaattttgcattaatgaatcggccaacgcgcggggagaggcggttt

gcgtattgggcgctcttccgcttcctcgctcactgactcgctgcgctcggtcgttcggc

tgcggcgagcggtatcagctcactcaaaggcggtaatacggttatccacagaatcaggg

gataacgcaggaaagaacatgtgagcaaaaggccagcaaaaggccaggaaccgtaaaaa

ggccgcgttgctggcgttttccataggctccgcccccctgacgagcatcacaaaaatc

gacgctcaagtcagaggtggcgaaacccgacaggactataaagataccaggcgtttccc

cctggaagctccctcgtgcgctctcctgttccgaccctgccgcttaccggatacctgtc

cgcctttctcccttcgggaagcgtggcgctttctcaatgctcacgctgtaggtatctca

gttcggtgtaggtcgttcgctccaagctgggctgtgtgcacgaacccccccgttcagccc

gaccgctgcgccttatccggtaactatcgtcttgagtccaacccggtaagacacgactt

atcgccactggcagcagccactggtaacaggattagcagagcgaggtatgtaggcggtg

ctacagagttcttgaagtggtggcctaactacggctacactagaaggacagtatttggt

atctgcgctctgctgaagccagttaccttcggaaaaagagttggtagctcttgatccgg

caaacaaaccaccgctggtagcggtggttttttgtttgcaagcagcagattacgcgca

gaaaaaaaggatctcaagaagatcctttgatcttttctacggggtctgacgctcagtgg

aacgaaaactcacgttaagggattttggtcatgagattatcaaaaaggatcttcaccta

gatccttttaaattaaaaatgaagttttaaatcaatctaaagtatatatgagtaaactt

ggtctgacagttaccaatgcttaatcagtgaggcacctatctcagcgatctgtctattt

cgttcatccatagttgcctgactccccgtcgtgtagataactacgatacgggagggctt

accatctggccccagtgctgcaatgataccgcgagacccacgctcaccggctccagatt

tatcagcaataaaccagccagccggaagggccgagcgcagaagtggtcctgcaacttta

tccgcctccatccagtctattaattgttgccgggaagctagagtaagtagttcgccagt

taatagtttgcgcaacgttgttgccattgctacaggcatcgtggtgtcacgctcgtcgt

ttggtatggcttcattcagctccggttcccaacgatcaaggcgagttacatgatccccc

atgttgtgcaaaaaagcggttagctccttcggtcctccgatcgttgtcagaagtaagtt

ggccgcagtgttatcactcatggttatggcagcactgcataattctcttactgtcatgc

catccgtaagatgcttttctgtgactggtgagtactcaaccaagtcattctgagaatag

tgtatgcggcgaccgagttgctcttgcccggcgtcaatacgggataataccgcgccaca

tagcagaactttaaaagtgctcatcattggaaaacgttcttcggggcgaaaactctcaa

ggatcttaccgctgttgagatccagttcgatgtaacccactcgtgcacccaactgatct

tcagcatcttttactttcaccagcgtttctgggtgagcaaaaacaggaaggcaaaatgc

cgcaaaaaagggaataagggcgacacggaaatgttgaatactcatactcttccttttc

aatattattgaagcatttatcagggttattgtctcatgagcggatacatatttgaatgt

atttagaaaaataaacaaatagggttccgcgcacatttccccgaaaagtgccacctga

cgtcga

SEQ ID NO: 37

natleader-hsLINGO-1-Fc/pRS5a

tcgacggatcgggagatccgggacatgtacctcccaggggcccaggaagactacgggag

gctacaccaacgtcaatcagaggggcctgtgtagctaccgataagcggaccctcaagag

ggcattagcaatagtgtttataaggccccttgttaaccctaaacgggtagcatatgct

tcccgggtagtagtatatactatccagactaaccctaattcaatagcatatgttaccca

acgggaagcatatgctatcgaattagggttagtaaaagggtcctaaggaacagcgatat

ctcccaccccatgagctgtcacggttttatttacatggggtcaggattccacgagggta

gtgaaccattttagtcacaagggcagtggctgaagatcaaggagcgggcagtgaactct

cctgaatcttcgcctgcttcttcattctccttcgtttagctaatagaataactgctgag

ttgtgaacagtaaggtgtatgtgaggtgctcgaaaacaaggtttcaggtgacgccccca

gaataaaatttggacgggggttcagtggtggcattgtgctatgacaccaatataaccc

tcacaaaccccttgggcaataaatactagtgtaggaatgaaacattctgaatatcttta

acaatagaaatccatggggtggggacaagccgtaaagactggatgtccatctcacacga

atttatggctatgggcaacacataatcctagtgcaatatgatactggggttattaagat

gtgtcccaggcagggaccaagacaggtgaaccatgttgttacactctatttgtaacaag

gggaaagagagtggacgccgacagcagcggactccactggttgtctctaacacccccga

aaattaaacggggctccacgccaatggggcccataaacaaagacaagtggccactcttt

tttttgaaattgtggagtgggggcacgcgtcagcccccacacgccgccctgcggttttg

gactgtaaaataagggtgtaataacttggctgattgtaaccccgctaaccactgcggtc

aaaccacttgcccacaaaaccactaatggcaccccggggaatacctgcataagtaggtg

ggcgggccaagatagggggcgcgattgctgcgatctggaggacaaattacacacacttgc

gcctgagcgccaagcacagggttgttggtcctcatattcacgaggtcgctgagagcacg

gtgggctaatgttgccatgggtagcatatactacccaaatatctggatagcatatgcta

tcctaatctatatctgggtagcataggctatcctaatctatatctgggtagcatatgct

atcctaatctatatctgggtagtatatgctatcctaatttatatctgggtagcataggc

tatcctaatctatatctgggtagcatatgctatcctaatctatatctgggtagtatatg

ctatcctaatctgtatccgggtagcatatgctatcctaatagagattagggtagtatat

gctatcctaatttatatctgggtagcatatactacccaaatatctggatagcatatgct

atcctaatctatatctgggtagcatatgctatcctaatctatatctgggtagcataggc

tatcctaatctatatctgggtagcatatgctatcctaatctatatctgggtagtatatg

ctatcctaatttatatctgggtagcataggctatcctaatctatatctgggtagcatat

gctatcctaatctatatctgggtagtatatgctatcctaatctgtatccgggtagcata

tgctatcctcatgcatatacagtcagcatatgataccagtagtagagtgggagtgcta

tcctttgcatatgccgccacctcccaaggggcgtgaattttcgctgcttgtccttttc

ctgcatgcggatcttcaatattggccattagccatattattcattggttatatagcata

aatcaatattggctattggccattgcatacgttgtatctatatcataatatgtacattt

atattggctcatgtccaatatgaccgccatgttggcattgattattgactagttattaa

tagtaatcaattacggggtcattagttcatagcccatatatggagttccgcgttacata

acttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtcaa

taatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtg

gagtatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaagtcc

gcccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctggcattatgcccagtacatga

ccttacgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatg

gtgatgcggttttggcagtacaccaatgggcgtggatagcggtttgactcacggggatt

tccaagtctccaccccattgacgtcaatgggagtttgttttggcaccaaaatcaacggg

actttccaaaatgtcgtaataaccccgccccgttgacgcaaatgggcggtaggcgtgta

cggtgggaggtctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgcctggagacg

ccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctccgcggcc

gggaacggtgcattggaacgcggattccccgtgccaagagtgacgtaagtaccgcctat

agagtctataggcccaccccttggcttcgttagaacgcggctacaattaatacataac

cttatgtatcatacacatacgatttaggtgacactatagaataacatccactttgcctt

tctctccacaggtgtccactcccaggtccaactgcacggaagcttgccgccaccatgca

ggtgagcaagaggatgctggcgggggcgtgaggagcatgcccagccccctcctggcct

gctggcagcccatcctcctgctggtgctgggctcagtgctgtcaggctcggccacgggc

tgcccgccccgctgcgagtgctccgcccaggaccgcgctgtgctgtgccaccgcaagcg

ctttgtggcagtccccgagggcatccccaccgagacgcgcctgctggacctaggcaaga

accgcatcaaaacgctcaaccaggacgagttcgccagcttcccgcacctggaggagctg

gagctcaacgagaacatcgtgagcgccgtggagcccggcgccttcaacaacctcttcaa

cctccggacgctgggtctccgcagcaaccgcctgaagctcatcccgctaggcgtcttca

ctggcctcagcaacctgaccaagctggacatcagcgagaacaagatcgttatcctactg

gactacatgtttcaggacctgtacaacctcaagtcactggaggttggcgacaatgacct

cgtctacatctctcaccgcgccttcagcggcctcaacagcctggagcagctgacgctgg

agaaatgcaacctgacctccatccccaccgaggcgctgtcccacctgcacggcctcatc

gtcctgaggctccggcacctcaacatcaatgccatccgggactactccttcaagaggct

gtaccgactcaaggtcttggagatctcccactggccctacttggacaccatgacaccca

actgcctctacggcctcaacctgacgtccctgtccatcacacactgcaatctgaccgct

gtgccctacctggccgtccgccacctagtctatctccgcttcctcaacctctcctacaa

ccccatcagcaccattgagggctccatgttgcatgagctgctccggctgcaggagatcc

agctggtgggcgggcagctggccgtggtggagccctatgccttccgcggcctcaactac

ctgcgcgtgctcaatgtctctggcaaccagctgaccacactggaggaatcagtcttcca

ctcggtgggcaacctggagacactcatcctggactccaacccgctggcctgcgactgtc



ggctcctgtgggtgttccggcgccgctggcggctcaacttcaaccggcagcagcccacg

tgcgccacgcccgagtttgtccagggcaaggagttcaaggacttccctgatgtgctact

gcccaactacttcacctgccgccgcgcccgcatccgggaccgcaaggcccagcaggtgt

ttgtggacgagggccacacggtgcagtttgtgtgccgggccgatggcgacccgccgccc

gccatcctctggctctcaccccgaaagcacctggtctcagccaagagcaatgggcggct

cacagtcttccctgatggcacgctggaggtgcgctacgcccaggtacaggacaacggca

cgtacctgtgcatcgcggccaacgcgggcggcaacgactccatgcccgcccacctgcat

gtgcgcagctactcgcccgactggccccatcagcccaacaagaccttcgctttcatctc

caaccagccgggcgagggagaggccaacagcacccgcgccactgtgcctttccccttcg

acatcaagaccctcgaggttctgttccagggtccgaaatcttgtgacaaaactcacaca

tgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccc

aaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgg

acgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtg

cataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcag

cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtct

ccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccc

cgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggt

cagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggaga

gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggc

tccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgt

cttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctct

ccctgtctccgggtaaatgagatctggtacctcgcgatggcggccgctctagagggccc

gtttaaacccgctgatcagcctcgactgtgccttctagttgccagccatctgttgtttg

ccccctccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaat

aaaatgaggaaattgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggg

gtggggcaggacagcaaggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgc

ggtgggctctatggcttctgaggcggaaagaaccagctagctcgatcgaggcaggcaga

agtatgcaaagcatgcatctcaattagtcagcaaccaggtgtggaaagtccccaggctc

cccagcaggcagaagtatgcaaagcatgcatctcaattagtcagcaaccatagtcccgc

ccctaactccgcccatcccgcccctaactccgcccagttccgcccattctccgccccat

ggctgactaatttttttatttatgcagaggccgaggccgcctctgcctctgagctatt

ccagaagtagtgaggaggctttttggaggcctaggctttgcaaaaagctcccgggag

cttgtatatccattttcggatctgatcagcacgtgttgacaattaatcatcggcatagt

atatcggcatagtataatacgacaaggtgaggaactaaaccatggccaagttgaccagt

gccgttccggtgctcaccgcgcgcgacgtcgccggagcggtcgagttctggaccgaccg

gctcgggttctcccgggacttcgtggaggacgacttcgccggtgtggtccgggacgacg

tgaccctgttcatcagcgcggtccaggaccaggtggtgccggacaacaccctggcctgg

gtgtgggtgcgcggcctggacgagctgtacgccgagtggtcggaggtcgtgtccacgaa

cttccgggacgcctccgggccggccatgaccgagatcggcgagcagccgtgggggcggg

agttcgccctgcgcgacccggccggcaactgcgtgcacttcgtggccgaggagcaggac

tgacacgtgctacgagatttcgattccaccgccgccttctatgaaaggttgggcttcgg

aatcgttttccgggacgccggctggatgatcctccagcgcggggatctcatgctggagt

tcttcgcccaccccaacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagc

atcacaaatttcacaaataaagcatttttttcactgcattctagttgtggtttgtccaa

actcatcaatgtatcttatcatgtctgaattttgcattaatgaatcggccaacgcgcgg

ggagaggcggtttgcgtattgggcgctcttccgcttcctcgctcactgactcgctgcgc

261

tcggtcgttcggctgcggcgagcggtatcagctcactcaaaggcggtaatacggttatc

cacagaatcaggggataacgcaggaaagaacatgtgagcaaaaggccagcaaaaggcca

ggaaccgtaaaaaggccgcgttgctggcgtttttccataggctccgcccccctgacgag

catcacaaaaatcgacgctcaagtcagaggtggcgaaacccgacaggactataaagata

ccaggcgtttccccctggaagctccctcgtgcgctctcctgttccgaccctgccgctta

ccggatacctgtccgcctttctcccttcgggaagcgtggcgctttctcaatgctcacgc

tgtaggtatctcagttcggtgtaggtcgttcgctccaagctgggctgtgtgcacgaacc

ccccgttcagcccgaccgctgcgccttatccggtaactatcgtcttgagtccaacccgg

taagacacgacttatcgccactggcagcagccactggtaacaggattagcagagcgagg

tatgtaggcggtgctacagagttcttgaagtggtggcctaactacggctacactagaag

gacagtatttggtatctgcgctctgctgaagccagttaccttcggaaaaagagttggta

gctcttgatccggcaaacaaaccaccgctggtagcggtggtttttttgtttgcaagcag

cagattacgcgcagaaaaaaaggatctcaagaagatcctttgatcttttctacggggtc

tgacgctcagtggaacgaaaactcacgttaagggattttggtcatgagattatcaaaaa

ggatcttcacctagatccttttaaattaaaaatgaagttttaaatcaatctaaagtata

tatgagtaaacttggtctgacagttaccaatgcttaatcagtgaggcacctatctcagc

gatctgtctatttcgttcatccatagttgcctgactccccgtcgtgtagataactacga

tacgggagggcttaccatctggccccagtgctgcaatgataccgcgagacccacgctca

ccggctccagatttatcagcaataaaccagccagccggaagggccgagcgcagaagtgg

tcctgcaactttatccgcctccatccagtctattaattgttgccgggaagctagagtaa

gtagttcgccagttaatagtttgcgcaacgttgttgccattgctacaggcatcgtggtg

tcacgctcgtcgtttggtatggcttcattcagctccggttcccaacgatcaaggcgagt

tacatgatcccccatgttgtgcaaaaaagcggttagctccttcggtcctccgatcgttg

tcagaagtaagttggccgcagtgttatcactcatggttatggcagcactgcataattct

cttactgtcatgccatccgtaagatgcttttctgtgactggtgagtactcaaccaagtc

attctgagaatagtgtatgcggcgaccgagttgctcttgcccggcgtcaatacgggata

ataccgcgccacatagcagaactttaaaagtgctcatcattggaaaacgttcttcgggg

cgaaaactctcaaggatcttaccgctgttgagatccagttcgatgtaacccactcgtgc

acccaactgatcttcagcatcttttactttcaccagcgtttctgggtgagcaaaaacag

gaaggcaaaatgccgcaaaaaagggaataagggcgacacggaaatgttgaatactcata

ctcttccttttcaatattattgaagcatttatcagggttattgtctcatgagcggata

catatttgaatgtatttagaaaaataaacaaatagggttccgcgcacatttccccgaa

aagtgccacctgacgtcga

SEQ ID NO: 38

Igleader-hsLINGO-1-ΔLRR-Fc/pRS5a

tcgacggatcgggagatccgggacatgtacctcccaggggcccaggaagactacgggag

gctacaccaacgtcaatcagaggggcctgtgtagctaccgataagcggaccctcaagag

ggcattagcaatagtgtttataaggccccttgttaaccctaaacgggtagcatatgct

tcccgggtagtagtatatactatccagactaaccctaattcaatagcatatgttaccca

acgggaagcatatgctatcgaattagggttagtaaaagggtcctaaggaacagcgatat

ctcccaccccatgagctgtcacggttttatttacatggggtcaggattccacgagggta

gtgaaccattttagtcacaagggcagtggctgaagatcaaggagcgggcagtgaactct

cctgaatcttcgcctgcttcttcattctccttcgtttagctaatagaataactgctgag

ttgtgaacagtaaggtgtatgtgaggtgctcgaaaacaaggtttcaggtgacgccccca

gaataaaatttggacgggggttcagtggtggcattgtgctatgacaccaatataaccc

tcacaaaccccttgggcaataaatactagtgtaggaatgaaacattctgaatatcttta

acaatagaaatccatggggtggggacaagccgtaaagactggatgtccatctcacacga

atttatggctatgggcaacacataatcctagtgcaatatgatactggggttattaagat

gtgtcccaggcagggaccaagacaggtgaaccatgttgttacactctatttgtaacaag

gggaaagagagtggacgccgacagcagcggactccactggttgtctctaacacccccga

aaattaaacggggctccacgccaatggggcccataaacaaagacaagtggccactcttt

tttttgaaattgtggagtgggggcacgcgtcagcccccacacgccgccctgcggttttg

gactgtaaaataagggtgtaataacttggctgattgtaaccccgctaaccactgcggtc

aaaccacttgcccacaaaaccactaatggcaccccggggaatacctgcataagtaggtg

ggcgggccaagataggggcgcgattgctgcgatctggaggacaaattacacacacttgc

gcctgagcgccaagcacagggttgttggtcctcatattcacgaggtcgctgagagcacg

gtgggctaatgttgccatgggtagcatatactacccaaatatctggatagcatatgcta

tcctaatctatatctgggtagcataggctatcctaatctatatctgggtagcatatgct

atcctaatctatatctgggtagtatatgctatcctaatttatatctgggtagcataggc

tatcctaatctatatctgggtagcatatgctatcctaatctatatctgggtagtatatg

ctatcctaatctgtatccgggtagcatatgctatcctaatagagattagggtagtatat

gctatcctaatttatatctgggtagcatatactacccaaatatctggatagcatatgct

atcctaatctatatctgggtagcatatgctatcctaatctatatctgggtagcataggc

tatcctaatctatatctgggtagcatatgctatcctaatctatatctgggtagtatatg

ctatcctaatttatatctgggtagcataggctatcctaatctatatctgggtagcatat

gctatcctaatctatatctgggtagtatatgctatcctaatctgtatccgggtagcata

tgctatcctcatgcatatacagtcagcatatgatacccagtagtagagtgggagtgcta

tcctttgcatatgccgccacctcccaaggggcgtgaattttcgctgcttgtccttttc

ctgcatgcggatcttcaatattggccattagccatattattcattggttatatagcata

aatcaatattggctattggccattgcatacgttgtatctatatcataatatgtacattt

atattggctcatgtccaatatgaccgccatgttggcattgattattgactagttattaa

tagtaatcaattacggggtcattagttcatagcccatatatggagttccgcgttacata

acttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtcaa

taatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtg

gagtatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaagtcc

gcccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctggcattatgcccagtacatga

ccttacgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatg

gtgatgcggttttggcagtacaccaatgggcgtggatagcggtttgactcacggggatt

tccaagtctccaccccattgacgtcaatgggagtttgttttggcaccaaaatcaacggg

actttccaaaatgtcgtaataaccccgccccgttgacgcaaatgggcggtaggcgtgta

cggtgggaggtctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgcctggagacg

ccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctccgcggcc

gggaacggtgcattggaacgcggattccccgtgccaagagtgacgtaagtaccgcctat

agagtctataggcccaccccttggcttcgttagaacgcggctacaattaatacataac

cttatgtatcatacacatacgatttaggtgacactatagaataacatccactttgcctt

tctctccacaggtgtccactcccaggtccaactgcacggaagcttgccgccaccatgag

tgtgctcactcaggtcctggcgttgctgctgctgtggcttacaggtacgcgttgtacgg

gctgcccgccccgctgcgagtgctccgcccaggaccgcgctgtgctgtgccaccgcaag

cgctttgtggcagtccccgagggcatccccaccaacctggagacactcatcctggactc

caacccgctggcctgcgactgtcggctcctgtgggtgttccggcgccgctggcggctca

acttcaaccggcagcagcccacgtgcgccacgcccgagtttgtccagggcaaggagttc

aaggacttccctgatgtgctactgcccaactacttcacctgccgccgcgcccgcatccg

264

ggaccgcaaggcccagcaggtgtttgtggacgagggccacacggtgcagtttgtgtgcc

gggccgatggcgacccgccgcccgccatcctctggctctcaccccgaaagcacctggtc

tcagccaagagcaatgggcggctcacagtcttccctgatggcacgctggaggtgcgcta

cgcccaggtacaggacaacggcacgtacctgtgcatcgcggccaacgcgggcggcaacg

actccatgcccgcccacctgcatgtgcgcagctactcgcccgactggccccatcagccc

aacaagaccttcgctttcatctccaaccagccgggcgagggagaggccaacagcacccg

cgccactgtgcctttccccttcgacatcaagaccctcgaggttctgttccagggtccga

aatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggga

ccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccc

tgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaact

ggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtac

aacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatgg

caaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaacca

tctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgg

gatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccag

cgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgc

ctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaag

agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaa

ccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaatgagatctggtacctcgcg

atggcggccgctctagagggcccgtttaaacccgctgatcagcctcgactgtgccttct

agttgccagccatctgttgtttgcccctccccgtgccttccttgaccctggaaggtgc

cactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaattgcatcgcattgtctgagtaggt

gtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaaggggggaggattgggaagac

aatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggcttctgaggcggaaagaaccag

ctagctcgatcgaggcaggcagaagtatgcaaagcatgcatctcaattagtcagcaacc

aggtgtggaaagtccccaggctccccagcaggcagaagtatgcaaagcatgcatctcaa

ttagtcagcaaccatagtcccgccctaactccgcccatcccgcccctaactccgccca

gttccgcccattctccgccccatggctgactaatttttttatttatgcagaggccgag

gccgcctctgcctctgagctattccagaagtagtgaggaggctttttggaggcctagg

cttttgcaaaaagctcccgggagcttgtatatccattttcggatctgatcagcacgtgt

tgacaattaatcatcggcatagtatatcggcatagtataatacgacaaggtgaggaact

aaaccatggccaagttgaccagtgccgttccggtgctcaccgcgcgcgacgtcgccgga

gcggtcgagttctggaccgaccggctcgggttctcccgggacttcgtggaggacgactt

cgccggtgtggtccgggacgacgtgaccctgttcatcagcgcggtccaggaccaggtgg

tgccggacaacaccctggcctgggtgtgggtgcgcggcctggacgagctgtacgccgag

tggtcggaggtcgtgtccacgaacttccgggacgcctccgggccggccatgaccgagat

cggcgagcagccgtgggggcgggagttcgccctgcgcgacccggccggcaactgcgtgc

acttcgtggccgaggagcaggactgacacgtgctacgagatttcgattccaccgccgcc

ttctatgaaaggttgggcttcggaatcgttttccgggacgccggctggatgatcctcca

gcgcggggatctcatgctggagttcttcgcccaccccaacttgtttattgcagcttata

atggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcactg

cattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgaattttgca

ttaatgaatcggccaacgcgcggggagaggcggtttgcgtattgggcgctcttccgctt

cctcgctcactgactcgctgcgctcggtcgttcggctgcggcgagcggtatcagctcac

tcaaaggcggtaatacggttatccacagaatcaggggataacgcaggaaagaacatgtg

agcaaaaggccagcaaaaggccaggaaccgtaaaaaggccgcgttgctggcgttttcc

ataggctccgcccccctgacgagcatcacaaaaatcgacgctcaagtcagaggtggcga

aacccgacaggactataaagataccaggcgtttccccctggaagctccctcgtgcgctc

tcctgttccgaccctgccgcttaccggatacctgtccgcctttctcccttcgggaagcg

tggcgctttctcaatgctcacgctgtaggtatctcagttcggtgtaggtcgttcgctcc

aagctgggctgtgtgcacgaaccccccgttcagcccgaccgctgcgccttatccggtaa

ctatcgtcttgagtccaacccggtaagacacgacttatcgccactggcagcagccactg

gtaacaggattagcagagcgaggtatgtaggcggtgctacagagttcttgaagtggtgg

cctaactacggctacactagaaggacagtatttggtatctgcgctctgctgaagccagt

taccttcggaaaaagagttggtagctcttgatccggcaaacaaaccaccgctggtagcg

gtggtttttttgtttgcaagcagcagattacgcgcagaaaaaaaggatctcaagaagat

cctttgatcttttctacggggtctgacgctcagtggaacgaaaactcacgttaagggat

tttggtcatgagattatcaaaaaggatcttcacctagatccttttaaattaaaaatgaa

gttttaaatcaatctaaagtatatatgagtaaacttggtctgacagttaccaatgctta

atcagtgaggcacctatctcagcgatctgtctatttcgttcatccatagttgcctgact

ccccgtcgtgtagataactacgatacgggagggcttaccatctggccccagtgctgcaa

tgataccgcgagacccacgctcaccggctccagatttatcagcaataaaccagccagcc

ggaagggccgagcgcagaagtggtcctgcaactttatccgcctccatccagtctattaa

ttgttgccgggaagctagagtaagtagttcgccagttaatagtttgcgcaacgttgttg

ccattgctacaggcatcgtggtgtcacgctcgtcgtttggtatggcttcattcagctcc

ggttcccaacgatcaaggcgagttacatgatccccatgttgtgcaaaaaagcggttag

ctccttcggtcctccgatcgttgtcagaagtaagttggccgcagtgttatcactcatgg

ttatggcagcactgcataattctcttactgtcatgccatccgtaagatgcttttctgtg

actggtgagtactcaaccaagtcattctgagaatagtgtatgcggcgaccgagttgctc

ttgcccggcgtcaatacgggataataccgcgccacatagcagaactttaaaagtgctca

tcattggaaaacgttcttcggggcgaaaactctcaaggatcttaccgctgttgagatcc

agttcgatgtaacccactcgtgcacccaactgatcttcagcatcttttactttcaccag

cgtttctgggtgagcaaaaacaggaaggcaaaatgccgcaaaaaagggaataagggcga

cacggaaatgttgaatactcatactcttccttttcaatattattgaagcatttatcag

ggttattgtctcatgagcggatacatatttgaatgtatttagaaaaataaacaaatagg

ggttccgcgcacatttccccgaaaagtgccacctgacgtcga

SEQ ID NO: 39

Vector de Expresión de Fab pMORPH®X9_MH

CTAGATAACG AGGGCAAAAA ATGAAAAAGA CAGCTATCGC GATTGCAGTG

GCACTGGCTG GTTTCGCTAC CGTAGCGCAG GCCGATATCG TGCTGACCCA

GCCGCCTTCA GTGAGTGGCG CACCAGGTCA GCGTGTGACC ATCTCGTGTA

GCGGCAGCAG CAGCAACATT GGTAATAATT ATGTGTCTTG GTACCAGCAG

TTGCCCGGGA CGGCGCCGAA ACTTCTGATT TCTCGTAATT CTAAGCGTCC

CTCAGGCGTG CCGGATCGTT TTAGCGGATC CAAAAGCGGC ACCAGCGCGA

GCCTTGCGAT TACGGGCCTG CAAAGCGAAG ACGAAGCGGA TTATTATTGC

TCTACTTATG ATACTTTTTC TATTGTGTTT GGCGGCGGCA CGAAGTTAAC

CGTTCTTGGC CAGCCGAAAG CCGCACCGAG TGTGACGCTG TTTCCGCCGA

GCAGCGAAGA ATTGCAGGCG AACAAAGCGA CCCTGGTGTG CCTGATTAGC

GACTTTTATC CGGGAGCCGT GACAGTGGCC TGGAAGGCAG ATAGCAGCCC

CGTCAAGGCG GGAGTGGAGA CCACCACACC CTCCAAACAA AGCAACAACA

AGTACGCGGC CAGCAGCTAT CTGAGCCTGA CGCCTGAGCA GTGGAAGTCC

CACAGAAGCT ACAGCTGCCA GGTCACGCAT GAGGGGAGCA CCGTGGAAAA

AACCGTTGCG CCGACTGAGG CCTGATAAGC ATGCGTAGGA GAAAATAAAA

TGAAACAAAG CACTATTGCA CTGGCACTCT TACCGTTGCT CTTCACCCCT

GTTACCAAAG CCCAGGTGCA ATTGCAACAG TCTGGTCCGG GCCTGGTGAA

ACCGAGCCAA ACCCTGAGCC TGACCTGTGC GATTTCCGGA GATAGCGTGA

GCGATAATTC TGCTGCTTGG TCTTGGATTC GCCAGTCTCC TGGGCGTGGC

CTCGAGTGGC TGGGCCTTAT CTATCTTCGT AGCAAGTGGG ATAACGATTA

TGCGGTGAGC GTGAAAAGCC GGATTACCAT CAACCCGGAT ACTTCGAAAA

ACCAGTTTAG CCTGCAACTG AACAGCGTGA CCCCGGAAGA TACGGCCGTG

TATTATTGCG CGCGTACTGG TCGTGCTGAT GAGTTTGATG TTTGGGGCCA

AGGCACCCTG GTGACGGTTA GCTCAGCGTC GACCAAAGGT CCAAGCGTGT

TTCCGCTGGC TCCGAGCAGC AAAAGCACCA GCGGCGGCAC GGCTGCCCTG

GGCTGCCTGG TTAAAGATTA TTTCCCGGAA CCAGTCACCG TGAGCTGGAA

CAGCGGGGCG CTGACCAGCG GCGTGCATAC CTTTCCGGCG GTGCTGCAAA

GCAGCGGCCT GTATAGCCTG AGCAGCGTTG TGACCGTGCC GAGCAGCAGC

TTAGGCACTC AGACCTATAT TTGCAACGTG AACCATAAAC CGAGCAACAC

CAAAGTGGAT AAAAAAGTGG AACCGAAAAG CGAATTCGAG CAGAAGCTGA

TCTCTGAGGA GGATCTGAAC GGCGCGCCGC ACCATCATCA CCATCACTGA

TAAGCTTGAC CTGTGAAGTG AAAAATGGCG CAGATTGTGC GACATTTTTT

TTGTCTGCCG TTTAATTAAA GGGGGGGGGG GGCCGGCCTG GGGGGGGGTG

TACATGAAAT TGTAAACGTT AATATTTTGT TAAAATTCGC GTTAAATTTT

TGTTAAATCA GCTCATTTTT TAACCAATAG GCCGAAATCG GCAAAATCCC

TTATAAATCA AAAGAATAGA CCGAGATAGG GTTGAGTGTT GTTCCAGTTT

GGAACAAGAG TCCACTATTA AAGAACGTGG ACTCCAACGT CAAAGGGCGA

AAAACCGTCT ATCAGGGCGA TGGCCCACTA CGAGAACCAT CACCCTAATC

AAGTTTTTTG GGGTCGAGGT GCCGTAAAGC ACTAAATCGG AACCCTAAAG

GGAGCCCCCG ATTTAGAGCT TGACGGGGAA AGCCGGCGAA CGTGGCGAGA

AAGGAAGGGA AGAAAGCGAA AGGAGCGGGC GCTAGGGCGC TGGCAAGTGT

AGCGGTCACG CTGCGCGTAA CCACCACACC CGCCGCGCTT AATGCGCCGC

TACAGGGCGC GTGCTAGACT AGTGTTTAAA CCGGACCGGG GGGGGGCTTA

AGTGGGCTGC AAAACAAAAC GGCCTCCTGT CAGGAAGCCG CTTTTATCGG

GTAGCCTCAC TGCCCGCTTT CCAGTCGGGA AACCTGTCGT GCCAGCTGCA

TCAGTGAATC GGCCAACGCG CGGGGAGAGG CGGTTTGCGT ATTGGGAGCC

AGGGTGGTTT TTCTTTTCAC CAGTGAGACG GGCAACAGCT GATTGCCCTT

CACCGCCTGG CCCTGAGAGA GTTGCAGCAA GCGGTCCACG CTGGTTTGCC

CCAGCAGGCG AAAATCCTGT TTGATGGTGG TCAGCGGCGG GATATAACAT

GAGCTGTCCT CGGTATCGTC GTATCCCACT ACCGAGATGT CCGCACCAAC

GCGCAGCCCG GACTCGGTAA TGGCACGCAT TGCGCCCAGC GCCATCTGAT

CGTTGGCAAC CAGCATCGCA GTGGGAACGA TGCCCTCATT CAGCATTTGC

ATGGTTTGTT GAAAACCGGA CATGGCACTC CAGTCGCCTT CCCGTTCCGC

TATCGGCTGA ATTTGATTGC GAGTGAGATA TTTATGCCAG CCAGCCAGAC

GCAGACGCGC CGAGACAGAA CTTAATGGGC CAGCTAACAG CGCGATTTGC

TGGTGGCCCA ATGCGACCAG ATGCTCCACG CCCAGTCGCG TACCGTCCTC

ATGGGAGAAA ATAATACTGT TGATGGGTGT CTGGTCAGAG ACATCAAGAA

ATAACGCCGG AACATTAGTG CAGGCAGCTT CCACAGCAAT AGCATCCTGG

TCATCCAGCG GATAGTTAAT AATCAGCCCA CTGACACGTT GCGCGAGAAG

ATTGTGCACC GCCGCTTTAC AGGCTTCGAC GCCGCTTCGT TCTACCATCG

ACACGACCAC GCTGGCACCC AGTTGATCGG CGCGAGATTT AATCGCCGCG

ACAATTTGCG ACGGCGCGTG CAGGGCCAGA CTGGAGGTGG CAACGCCAAT

CAGCAACGAC TGTTTGCCCG CCAGTTGTTG TGCCACGCGG TTAGGAATGT

AATTCAGCTC CGCCATCGCC GCTTCCACTT TTTCCCGCGT TTTCGCAGAA

ACGTGGCTGG CCTGGTTCAC CACGCGGGAA ACGGTCTGAT AAGAGACACC

GGCATACTCT GCGACATCGT ATAACGTTAC TGGTTTCACA TTCACCACCC

TGAATTGACT CTCTTCCGGG CGCTATCATG CCATACCGCG AAAGGTTTTG

CGCCATTCGA TGCTAGCCAT GTGAGCAAAA GGCCAGCAAA AGGCCAGGAA

CCGTAAAAAG GCCGCGTTGC TGGCGTTTTT CCATAGGCTC CGCCCCCCTG

ACGAGCATCA CAAAAATCGA CGCTCAAGTC AGAGGTGGCG AAACCCGACA

GGACTATAAA GATACCAGGC GTTTCCCCCT GGAAGCTCCC TCGTGCGCTC

TCCTGTTCCG ACCCTGCCGC TTACCGGATA CCTGTCCGCC TTTCTCCCTT

CGGGAAGCGT GGCGCTTTCT CATAGCTCAC GCTGTAGGTA TCTCAGTTCG

GTGTAGGTCG TTCGCTCCAA GCTGGGCTGT GTGCACGAAC CCCCCGTTCA

GCCCGACCGC TGCGCCTTAT CCGGTAACTA TCGTCTTGAG TCCAACCCGG

TAAGACACGA CTTATCGCCA CTGGCAGCAG CCACTGGTAA CAGGATTAGC

AGAGCGAGGT ATGTAGGCGG TGCTACAGAG TTCTTGAAGT GGTGGCCTAA

CTACGGCTAC ACTAGAAGAA CAGTATTTGG TATCTGCGCT CTGCTGTAGC

CAGTTACCTT CGGAAAAAGA GTTGGTAGCT CTTGATCCGG CAAACAAACC

ACCGCTGGTA GCGGTGGTTT TTTTGTTTGC AAGCAGCAGA TTACGCGCAG

AAAAAAAGGA TCTCAAGAAG ATCCTTTGAT CTTTTCTACG GGGTCTGACG

CTCAGTGGAA CGAAAACTCA CGTTAAGGGA TTTTGGTCAG ATCTAGCACC

AGGCGTTTAA GGGCACCAAT AACTGCCTTA AAAAAATTAC GCCCCGCCCT

GCCACTCATC GCAGTACTGT TGTAATTCAT TAAGCATTCT GCCGACATGG

AAGCCATCAC AAACGGCATG ATGAACCTGA ATCGCCAGCG GCATCAGCAC

CTTGTCGCCT TGCGTATAAT ATTTGCCCAT AGTGAAAACG GGGGCGAAGA

AGTTGTCCAT ATTGGCTACG TTTAAATCAA AACTGGTGAA ACTCACCCAG

GGATTGGCTG AGACGAAAAA CATATTCTCA ATAAACCCTT TAGGGAAATA

GGCCAGGTTT TCACCGTAAC ACGCCACATC TTGCGAATAT ATGTGTAGAA

ACTGCCGGAA ATCGTCGTGG TATTCACTCC AGAGCGATGA AAACGTTTCA

GTTTGCTCAT GGAAAACGGT GTAACAAGGG TGAACACTAT CCCATATCAC

CAGCTCACCG TCTTTCATTG CCATACGGAA CTCCGGGTGA GCATTCATCA

GGCGGGCAAG AATGTGAATA AAGGCCGGAT AAAACTTGTG CTTATTTTTC

TTTACGGTCT TTAAAAAGGC CGTAATATCC AGCTGAACGG TCTGGTTATA

GGTACATTGA GCAACTGACT GAAATGCCTC AAAATGTTCT TTACGATGCC

ATTGGGATAT ATCAACGGTG GTATATCCAG TGATTTTTTT CTCCATTTTA

GCTTCCTTAG CTCCTGAAAA TCTCGATAAC TCAAAAAATA CGCCCGGTAG

TGATCTTATT TCATTATGGT GAAAGTTGGA ACCTCACCCG ACGTCTAATG

TGAGTTAGCT CACTCATTAG GCACCCCAGG CTTTACACTT TATGCTTCCG

GCTCGTATGT TGTGTGGAAT TGTGAGCGGA TAACAATTTC ACACAGGAAA

CAGCTATGAC CATGATTACG AATTT

SEQ ID NO: 40

Vector de Expresión de IgG4 pMORPH® _h_Ig□4

AATTGCATGA AGAATCTGCT TAGGGTTAGG CGTTTTGCGC TGCTTCGCGA

TGTACGGGCC AGATATACGC GTTGACATTG ATTATTGACT AGTTATTAAT

AGTAATCAAT TACGGGGTCA TTAGTTCATA GCCCATATAT GGAGTTCCGC

GTTACATAAC TTACGGTAAA TGGCCCGCCT GGCTGACCGC CCAACGACCC

CCGCCCATTG ACGTCAATAA TGACGTATGT TCCCATAGTA ACGCCAATAG

GGACTTTCCA TTGACGTCAA TGGGTGGACT ATTTACGGTA AACTGCCCAC

TTGGCAGTAC ATCAAGTGTA TCATATGCCA AGTACGCCCC CTATTGACGT

CAATGACGGT AAATGGCCCG CCTGGCATTA TGCCCAGTAC ATGACCTTAT

GGGACTTTCC TACTTGGCAG TACATCTACG TATTAGTCAT CGCTATTACC

ATGGTGATGC GGTTTTGGCA GTACATCAAT GGGCGTGGAT AGCGGTTTGA

CTCACGGGGA TTTCCAAGTC TCCACCCCAT TGACGTCAAT GGGAGTTTGT

TTTGGCACCA AAATCAACGG GACTTTCCAA AATGTCGTAA CAACTCCGCC

CCATTGACGC AAATGGGCGG TAGGCGTGTA CGGTGGGAGG TCTATATAAG

CAGAGCTCTC TGGCTAACTA GAGAACCCAC TGCTTACTGG CTTATCGAAA

TTAATACGAC TCACTATAGG GAGACCCAAG CTGGCTAGCG CCACCATGAA

ACACCTGTGG TTCTTCCTCC TGCTGGTGGC AGCTCCCAGA TGGGTCCTGT

CCCAGGTGGA ATTGCAACAG TCTGGTCCGG GCCTGGTGAA ACCGAGCCAA

ACCCTGAGCC TGACCTGTGC GATTTCCGGA GATAGCGTGA GCGATAATTC

TGCTGCTTGG TCTTGGATTC GCCAGTCTCC TGGGCGTGGC CTCGAGTGGC

TGGGCCTTAT CTATCTTCGT AGCAAGTGGG ATAACGATTA TGCGGTGAGC

GTGAAAAGCC GGATTACCAT CAACCCGGAT ACTTCGAAAA ACCAGTTTAG

CCTGCAACTG AACAGCGTGA CCCCGGAAGA TACGGCCGTG TATTATTGCG

CGCGTACTGG TCGTGCTGAT GAGTTTGATG TTTGGGGCCA AGGCACCCTG

GTGACGGTTA GCTCAGCTTC CACCAAGGGA CCATCCGTCT TCCCCCTGGC

GCCCTGCTCC AGGAGCACCT CCGAGAGCAC AGCCGCCCTG GGCTGCCTGG

TCAAGGACTA CTTCCCCGAA CCGGTGACGG TGTCGTGGAA CTCAGGCGCC

CTGACCAGCG GCGTGCAGAC CTTCCCGGCT GTCCTACAGT CCTCAGGACT

CTACTCCCTC AGCAGCGTGG TGACCGTGCC CTCCAGCAGC TTGGGCACGA

AGACCTACAC CTGCAACGTA GATCACAAGC CCAGCAACAC CAAGGTGGAC

AAGAGAGTTG AGTCCAAATA TGGTCCCCCA TGCCCATCAT GCCCAGCACC

TGAGTTCCTG GGGGGACCAT CAGTCTTCCT GTTCCCCCCA AAACCCAAGG

ACACTCTCAT GATCTCCCGG ACCCCTGAGG TCACGTGCGT GGTGGTGGAC

GTGAGCCAGG AAGACCCCGA GGTCCAGTTC AACTGGTACG TGGATGGCGT

GGAGGTGCAT AATGCCAAGA CAAAGCCGCG GGAGGAGCAG TTCAACAGCA

CGTACCGTGT GGTCAGCGTC CTCACCGTCC TGCACCAGGA CTGGCTGAAC

GGCAAGGAGT ACAAGTGCAA GGTCTCCAAC AAAGGCCTCC CGTCCTCCAT

CGAGAAAACC ATCTCCAAAG CCAAAGGGCA GCCCCGAGAG CCACAGGTGT

ACACCCTGCC CCCATCCCAG GAGGAGATGA CCAAGAACCA GGTCAGCCTG

ACCTGCCTGG TCAAAGGCTT CTACCCCAGC GACATCGCCG TGGAGTGGGA

GAGCAATGGG CAGCCGGAGA ACAACTACAA GACCACGCCT CCCGTGCTGG

ACTCCGACGG CTCCTTCTTC CTCTACAGCA GGCTAACCGT GGACAAGAGC

AGGTGGCAGG AGGGGAATGT CTTCTCATGC TCCGTGATGC ATGAGGCTCT

GCACAACCAC TACACACAGA AGAGCCTCTC CCTGTCTCTG GGTAAATGAG

GGCCCGTTTA AACCCGCTGA TCAGCCTCGA CTGTGCCTTC TAGTTGCCAG

CCATCTGTTG TTTGCCCCTC CCCCGTGCCT TCCTTGACCC TGGAAGGTGC

CACTCCCACT GTCCTTTCCT AATAAAATGA GGAAATTGCA TCGCATTGTC

TGAGTAGGTG TCATTCTATT CTGGGGGGTG GGGTGGGGCA GGACAGCAAG

GGGGAGGATT GGGAAGACAA TAGCAGGCAT GCTGGGGATG CGGTGGGCTC

TATGGCTTCT GAGGCGGAAA GAACCAGCTG GGGCTCTAGG GGGTATCCCC

ACGCGCCCTG TAGCGGCGCA TTAAGCGCGG CGGGTGTGGT GGTTACGCGC

AGCGTGACCG CTACACTTGC CAGCGCCCTA GCGCCCGCTC CTTTCGCTTT

CTTCCCTTCC TTTCTCGCCA CGTTCGCCGG CTTTCCCCGT CAAGCTCTAA

ATCGGGGCAT CCCTTTAGGG TTCCGATTTA GTGCTTTACG GCACCTCGAC

CCCAAAAAAC TTGATTAGGG TGATGGTTCA CGTAGTGGGC CATCGCCCTG

ATAGACGGTT TTTCGCCCTT TGACGTTGGA GTCCACGTTC TTTAATAGTG

GACTCTTGTT CCAAACTGGA ACAACACTCA ACCCTATCTC GGTCTATTCT

TTTGATTTAT AAGGGATTTT GGGGATTTCG GCCTATTGGT TAAAAAATGA

GCTGATTTAA CAAAAATTTA ACGCGAATTA ATTCTGTGGA ATGTGTGTCA

GTTAGGGTGT GGAAAGTCCC CAGGCTCCCC AGGCAGGCAG AAGTATGCAA

AGCATGCATC TCAATTAGTC AGCAACCAGG TGTGGAAAGT CCCCAGGCTC

CCCAGCAGGC AGAAGTATGC AAAGCATGCA TCTCAATTAG TCAGCAACCA

TAGTCCCGCC CCTAACTCCG CCCATCCCGC CCCTAACTCC GCCCAGTTCC

GCCCATTCTC CGCCCCATGG CTGACTAATT TTTTTTATTT ATGCAGAGGC

CGAGGCCGCC TCTGCCTCTG AGCTATTCCA GAAGTAGTGA GGAGGCTTTT

TTGGAGGCCT AGGCTTTTGC AAAAAGCTCC CGGGAGCTTG TATATCCATT

TTCGGATCTG ATCAAGAGAC AGGATGAGGA TCGTTTCGCA TGATTGAACA

AGATGGATTG CACGCAGGTT CTCCGGCCGC TTGGGTGGAG AGGCTATTCG

GCTATGACTG GGCACAACAG ACAATCGGCT GCTCTGATGC CGCCGTGTTC

CGGCTGTCAG CGCAGGGGCG CCCGGTTCTT TTTGTCAAGA CCGACCTGTC

CGGTGCCCTG AATGAACTGC AGGACGAGGC AGCGCGGCTA TCGTGGCTGG

CCACGACGGG CGTTCCTTGC GCAGCTGTGC TCGACGTTGT CACTGAAGCG

GGAAGGGACT GGCTGCTATT GGGCGAAGTG CCGGGGCAGG ATCTCCTGTC

ATCTCACCTT GCTCCTGCCG AGAAAGTATC CATCATGGCT GATGCAATGC

GGCGGCTGCA TACGCTTGAT CCGGCTACCT GCCCATTCGA CCACCAAGCG

AAACATCGCA TCGAGCGAGC ACGTACTCGG ATGGAAGCCG GTCTTGTCGA

TCAGGATGAT CTGGACGAAG AGCATCAGGG GCTCGCGCCA GCCGAACTGT

TCGCCAGGCT CAAGGCGCGC ATGCCCGACG GCGAGGATCT CGTCGTGACC

CATGGCGATG CCTGCTTGCC GAATATCATG GTGGAAAATG GCCGCTTTTC

TGGATTCATC GACTGTGGCC GGCTGGGTGT GGCGGACCGC TATCAGGACA

TAGCGTTGGC TACCCGTGAT ATTGCTGAAG AGCTTGGCGG CGAATGGGCT

GACCGCTTCC TCGTGCTTTA CGGTATCGCC GCTCCCGATT CGCAGCGCAT

CGCCTTCTAT CGCCTTCTTG ACGAGTTCTT CTGAGCGGGA CTCTGGGGTT

CGAAATGACC GACCAAGCGA CGCCCAACCT GCCATCACGA GATTTCGATT

CCACCGCCGC CTTCTATGAA AGGTTGGGCT TCGGAATCGT TTTCCGGGAC

GCCGGCTGGA TGATCCTCCA GCGCGGGGAT CTCATGCTGG AGTTCTTCGC

CCACCCCAAC TTGTTTATTG CAGCTTATAA TGGTTACAAA TAAAGCAATA

GCATCACAAA TTTCACAAAT AAAGCATTTT TTTCACTGCA TTCTAGTTGT

GGTTTGTCCA AACTCATCAA TGTATCTTAT CATGTCTGTA TACCGTCGAC

CTCTAGCTAG AGCTTGGCGT AATCATGGTC ATAGCTGTTT CCTGTGTGAA

ATTGTTATCC GCTCACAATT CCACACAACA TACGAGCCGG AAGCATAAAG

TGTAAAGCCT GGGGTGCCTA ATGAGTGAGC TAACTCACAT TAATTGCGTT

GCGCTCACTG CCCGCTTTCC AGTCGGGAAA CCTGTCGTGC CAGCTGCATT

AATGAATCGG CCAACGCGCG GGGAGAGGCG GTTTGCGTAT TGGGCGCTCT

TCCGCTTCCT CGCTCACTGA CTCGCTGCGC TCGGTCGTTC GGCTGCGGCG

AGCGGTATCA GCTCACTCAA AGGCGGTAAT ACGGTTATCC ACAGAATCAG

GGGATAACGC AGGAAAGAAC ATGTGAGCAA AAGGCCAGCA AAAGGCCAGG

AACCGTAAAA AGGCCGCGTT GCTGGCGTTT TTCCATAGGC TCCGCCCCCC

TGACGAGCAT CACAAAAATC GACGCTCAAG TCAGAGGTGG CGAAACCCGA

CAGGACTATA AAGATACCAG GCGTTTCCCC CTGGAAGCTC CCTCGTGCGC

TCTCCTGTTC CGACCCTGCC GCTTACCGGA TACCTGTCCG CCTTTCTCCC

TTCGGGAAGC GTGGCGCTTT CTCAATGCTC ACGCTGTAGG TATCTCAGTT

CGGTGTAGGT CGTTCGCTCC AAGCTGGGCT GTGTGCACGA ACCCCCCGTT

CAGCCCGACC GCTGCGCCTT ATCCGGTAAC TATCGTCTTG AGTCCAACCC

GGTAAGACAC GACTTATCGC CACTGGCAGC AGCCACTGGT AACAGGATTA

GCAGAGCGAG GTATGTAGGC GGTGCTACAG AGTTCTTGAA GTGGTGGCCT

AACTACGGCT ACACTAGAAG GACAGTATTT GGTATCTGCG CTCTGCTGAA

GCCAGTTACC TTCGGAAAAA GAGTTGGTAG CTCTTGATCC GGCAAACAAA

CCACCGCTGG TAGCGGTGGT TTTTTTGTTT GCAAGCAGCA GATTACGCGC

AGAAAAAAAG GATCTCAAGA AGATCCTTTG ATCTTTTCTA CGGGGTCTGA

CGCTCAGTGG AACGAAAACT CACGTTAAGG GATTTTGGTC ATGAGATTAT

CAAAAAGGAT CTTCACCTAG ATCCTTTTAA ATTAAAAATG AAGTTTTAAA

TCAATCTAAA GTATATATGA GTAAACTTGG TCTGACAGTT ACCAATGCTT

AATCAGTGAG GCACCTATCT CAGCGATCTG TCTATTTCGT TCATCCATAG

TTGCCTGACT CCCCGTCGTG TAGATAACTA CGATACGGGA GGGCTTACCA

TCTGGCCCCA GTGCTGCAAT GATACCGCGA GACCCACGCT CACCGGCTCC

AGATTTATCA GCAATAAACC AGCCAGCCGG AAGGGCCGAG CGCAGAAGTG

GTCCTGCAAC TTTATCCGCC TCCATCCAGT CTATTAATTG TTGCCGGGAA

GCTAGAGTAA GTAGTTCGCC AGTTAATAGT TTGCGCAACG TTGTTGCCAT

TGCTACAGGC ATCGTGGTGT CACGCTCGTC GTTTGGTATG GCTTCATTCA

GCTCCGGTTC CCAACGATCA AGGCGAGTTA CATGATCCCC CATGTTGTGC

AAAAAAGCGG TTAGCTCCTT CGGTCCTCCG ATCGTTGTCA GAAGTAAGTT

GGCCGCAGTG TTATCACTCA TGGTTATGGC AGCACTGCAT AATTCTCTTA

CTGTCATGCC ATCCGTAAGA TGCTTTTCTG TGACTGGTGA GTACTCAACC

AAGTCATTCT GAGAATAGTG TATGCGGCGA CCGAGTTGCT CTTGCCCGGC

GTCAATACGG GATAATACCG CGCCACATAG CAGAACTTTA AAAGTGCTCA

TCATTGGAAA ACGTTCTTCG GGGCGAAAAC TCTCAAGGAT CTTACCGCTG

TTGAGATCCA GTTCGATGTA ACCCACTCGT GCACCCAACT GATCTTCAGC

ATCTTTTACT TTCACCAGCG TTTCTGGGTG AGCAAAAACA GGAAGGCAAA

ATGCCGCAAA AAAGGGAATA AGGGCGACAC GGAAATGTTG AATACTCATA

CTCTTCCTTT TTCAATATTA TTGAAGCATT TATCAGGGTT ATTGTCTCAT

GAGCGGATAC ATATTTGAAT GTATTTAGAA AAATAAACAA ATAGGGGTTC

CGCGCACATT TCCCCGAAAA GTGCCACCTG ACGTCGACGG ATCGGGAGAT

CTCCCGATCC CCTATGGTCG ACTCTCAGTA CAATCTGCTC TGATGCCGCA

TAGTTAAGCC AGTATCTGCT CCCTGCTTGT GTGTTGGAGG TCGCTGAGTA

GTGCGCGAGC AAAATTTAAG CTACAACAAG GCAAGGCTTG ACCGAC

SEQ ID NO: 41

Vector de Expresión de Cadena Lambda de IgG

pMORPH® _h_Ig_lambda

AATTGCATGA AGAATCTGCT TAGGGTTAGG CGTTTTGCGC TGCTTCGCGA

TGTACGGGCC AGATATACGC GTTGACATTG ATTATTGACT AGTTATTAAT

AGTAATCAAT TACGGGGTCA TTAGTTCATA GCCCATATAT GGAGTTCCGC

GTTACATAAC TTACGGTAAA TGGCCCGCCT GGCTGACCGC CCAACGACCC

CCGCCCATTG ACGTCAATAA TGACGTATGT TCCCATAGTA ACGCCAATAG

GGACTTTCCA TTGACGTCAA TGGGTGGACT ATTTACGGTA AACTGCCCAC

TTGGCAGTAC ATCAAGTGTA TCATATGCCA AGTACGCCCC CTATTGACGT

CAATGACGGT AAATGGCCCG CCTGGCATTA TGCCCAGTAC ATGACCTTAT

GGGACTTTCC TACTTGGCAG TACATCTACG TATTAGTCAT CGCTATTACC

ATGGTGATGC GGTTTTGGCA GTACATCAAT GGGCGTGGAT AGCGGTTTGA

CTCACGGGGA TTTCCAAGTC TCCACCCCAT TGACGTCAAT GGGAGTTTGT

TTTGGCACCA AAATCAACGG GACTTTCCAA AATGTCGTAA CAACTCCGCC

CCATTGACGC AAATGGGCGG TAGGCGTGTA CGGTGGGAGG TCTATATAAG

CAGAGCTCTC TGGCTAACTA GAGAACCCAC TGCTTACTGG CTTATCGAAA

TTAATACGAC TCACTATAGG GAGACCCAAG CTGGCTAGCG CCACCATGGC

CTGGGCTCTG CTGCTCCTCA CCCTCCTCAC TCAGGGCACA GGATCCTGGG

CTGATATCGT GCTGACCCAG CCGCCTTCAG TGAGTGGCGC ACCAGGTCAG

CGTGTGACCA TCTCGTGTAG CGGCAGCAGC AGCAACATTG GTAATAATTA

TGTGTCTTGG TACCAGCAGT TGCCCGGGAC GGCGCCGAAA CTTCTGATTT

CTCGTAATTC TAAGCGTCCC TCAGGCGTGC CGGATCGTTT TAGCGGATCC

AAAAGCGGCA CCAGCGCGAG CCTTGCGATT ACGGGCCTGC AAAGCGAAGA

CGAAGCGGAT TATTATTGCT CTACTTATGA TACTTTTTCT ATTGTGTTTG

GCGGCGGCAC GAAGTTAACC GTCCTAGGTC AGCCCAAGGC TGCCCCCTCG

GTCACTCTGT TCCCGCCCTC CTCTGAGGAG CTTCAAGCCA ACAAGGCCAC

ACTGGTGTGT CTCATAAGTG ACTTCTACCC GGGAGCCGTG ACAGTGGCCT

GGAAGGGAGA TAGCAGCCCC GTCAAGGCGG GAGTGGAGAC CACCACACCC

TCCAAACAAA GCAACAACAA GTACGCGGCC AGCAGCTATC TGAGCCTGAC

GCCTGAGCAG TGGAAGTCCC ACAGAAGCTA CAGCTGCCAG GTCACGCATG

AAGGGAGCAC CGTGGAGAAG ACAGTGGCCC CTACAGAATG TTCATAGGGG

CCCGTTTAAA CCCGCTGATC AGCCTCGACT GTGCCTTCTA GTTGCCAGCC

ATCTGTTGTT TGCCCCTCCC CCGTGCCTTC CTTGACCCTG GAAGGTGCCA

CTCCCACTGT CCTTTCCTAA TAAAATGAGG AAATTGCATC GCATTGTCTG

AGTAGGTGTC ATTCTATTCT GGGGGGTGGG GTGGGGCAGG ACAGCAAGGG

GGAGGATTGG GAAGACAATA GCAGGCATGC TGGGGATGCG GTGGGCTCTA

TGGCTTCTGA GGCGGAAAGA ACCAGCTGGG GCTCTAGGGG GTATCCCCAC

GCGCCCTGTA GCGGCGCATT AAGCGCGGCG GGTGTGGTGG TTACGCGCAG

CGTGACCGCT ACACTTGCCA GCGCCCTAGC GCCCGCTCCT TTCGCTTTCT

TCCCTTCCTT TCTCGCCACG TTCGCCGGCT TTCCCCGTCA AGCTCTAAAT

CGGGGCATCC CTTTAGGGTT CCGATTTAGT GCTTTACGGC ACCTCGACCC

CAAAAAACTT GATTAGGGTG ATGGTTCACG TAGTGGGCCA TCGCCCTGAT

AGACGGTTTT TCGCCCTTTG ACGTTGGAGT CCACGTTCTT TAATAGTGGA

CTCTTGTTCC AAACTGGAAC AACACTCAAC CCTATCTCGG TCTATTCTTT

TGATTTATAA GGGATTTTGG GGATTTCGGC CTATTGGTTA AAAAATGAGC

TGATTTAACA AAAATTTAAC GCGAATTAAT TCTGTGGAAT GTGTGTCAGT

TAGGGTGTGG AAAGTCCCCA GGCTCCCCAG GCAGGCAGAA GTATGCAAAG

CATGCATCTC AATTAGTCAG CAACCAGGTG TGGAAAGTCC CCAGGCTCCC

CAGCAGGCAG AAGTATGCAA AGCATGCATC TCAATTAGTC AGCAACCATA

GTCCCGCCCC TAACTCCGCC CATCCCGCCC CTAACTCCGC CCAGTTCCGC

CCATTCTCCG CCCCATGGCT GACTAATTTT TTTTATTTAT GCAGAGGCCG

AGGCCGCCTC TGCCTCTGAG CTATTCCAGA AGTAGTGAGG AGGCTTTTTT

GGAGGCCTAG GCTTTTGCAA AAAGCTCCCG GGAGCTTGTA TATCCATTTT

CGGATCTGAT CAGCACGTGT TGACAATTAA TCATCGGCAT AGTATATCGG

CATAGTATAA TACGACAAGG TGAGGAACTA AACCATGGCC AAGTTGACCA

GTGCCGTTCC GGTGCTCACC GCGCGCGACG TCGCCGGAGC GGTCGAGTTC

TGGACCGACC GGCTCGGGTT CTCCCGGGAC TTCGTGGAGG ACGACTTCGC

CGGTGTGGTC CGGGACGACG TGACCCTGTT CATCAGCGCG GTCCAGGACC

AGGTGGTGCC GGACAACACC CTGGCCTGGG TGTGGGTGCG CGGCCTGGAC

GAGCTGTACG CCGAGTGGTC GGAGGTCGTG TCCACGAACT TCCGGGACGC

CTCCGGGCCG GCCATGACCG AGATCGGCGA GCAGCCGTGG GGGCGGGAGT

TCGCCCTGCG CGACCCGGCC GGCAACTGCG TGCACTTCGT GGCCGAGGAG

CAGGACTGAC ACGTGCTACG AGATTTCGAT TCCACCGCCG CCTTCTATGA

AAGGTTGGGC TTCGGAATCG TTTTCCGGGA CGCCGGCTGG ATGATCCTCC

AGCGCGGGGA TCTCATGCTG GAGTTCTTCG CCCACCCCAA CTTGTTTATT

GCAGCTTATA ATGGTTACAA ATAAAGCAAT AGCATCACAA ATTTCACAAA

TAAAGCATTT TTTTCACTGC ATTCTAGTTG TGGTTTGTCC AAACTCATCA

ATGTATCTTA TCATGTCTGT ATACCGTCGA CCTCTAGCTA GAGCTTGGCG

TAATCATGGT CATAGCTGTT TCCTGTGTGA AATTGTTATC CGCTCACAAT

TCCACACAAC ATACGAGCCG GAAGCATAAA GTGTAAAGCC TGGGGTGCCT

AATGAGTGAG CTAACTCACA TTAATTGCGT TGCGCTCACT GCCCGCTTTC

CAGTCGGGAA ACCTGTCGTG CCAGCTGCAT TAATGAATCG GCCAACGCGC

GGGGAGAGGC GGTTTGCGTA TTGGGCGCTC TTCCGCTTCC TCGCTCACTG

ACTCGCTGCG CTCGGTCGTT CGGCTGCGGC GAGCGGTATC AGCTCACTCA

AAGGCGGTAA TACGGTTATC CACAGAATCA GGGGATAACG CAGGAAAGAA

CATGTGAGCA AAAGGCCAGC AAAAGGCCAG GAACCGTAAA AAGGCCGCGT

TGCTGGCGTT TTTCCATAGG CTCCGCCCCC CTGACGAGCA TCACAAAAAT

CGACGCTCAA GTCAGAGGTG GCGAAACCCG ACAGGACTAT AAAGATACCA

GGCGTTTCCC CCTGGAAGCT CCCTCGTGCG CTCTCCTGTT CCGACCCTGC

CGCTTACCGG ATACCTGTCC GCCTTTCTCC CTTCGGGAAG CGTGGCGCTT

TCTCAATGCT CACGCTGTAG GTATCTCAGT TCGGTGTAGG TCGTTCGCTC

CAAGCTGGGC TGTGTGCACG AACCCCCCGT TCAGCCCGAC CGCTGCGCCT

TATCCGGTAA CTATCGTCTT GAGTCCAACC CGGTAAGACA CGACTTATCG

CCACTGGCAG CAGCCACTGG TAACAGGATT AGCAGAGCGA GGTATGTAGG

CGGTGCTACA GAGTTCTTGA AGTGGTGGCC TAACTACGGC TACACTAGAA

GGACAGTATT TGGTATCTGC GCTCTGCTGA AGCCAGTTAC CTTCGGAAAA

AGAGTTGGTA GCTCTTGATC CGGCAAACAA ACCACCGCTG GTAGCGGTGG

TTTTTTTGTT TGCAAGCAGC AGATTACGCG CAGAAAAAAA GGATCTCAAG

AAGATCCTTT GATCTTTTCT ACGGGGTCTG ACGCTCAGTG GAACGAAAAC

TCACGTTAAG GGATTTTGGT CATGAGATTA TCAAAAAGGA TCTTCACCTA

GATCCTTTTA AATTAAAAAT GAAGTTTTAA ATCAATCTAA AGTATATATG

AGTAAACTTG GTCTGACAGT TACCAATGCT TAATCAGTGA GGCACCTATC

TCAGCGATCT GTCTATTTCG TTCATCCATA GTTGCCTGAC TCCCCGTCGT

GTAGATAACT ACGATACGGG AGGGCTTACC ATCTGGCCCC AGTGCTGCAA

TGATACCGCG AGACCCACGC TCACCGGCTC CAGATTTATC AGCAATAAAC

CAGCCAGCCG GAAGGGCCGA GCGCAGAAGT GGTCCTGCAA CTTTATCCGC

CTCCATCCAG TCTATTAATT GTTGCCGGGA AGCTAGAGTA AGTAGTTCGC

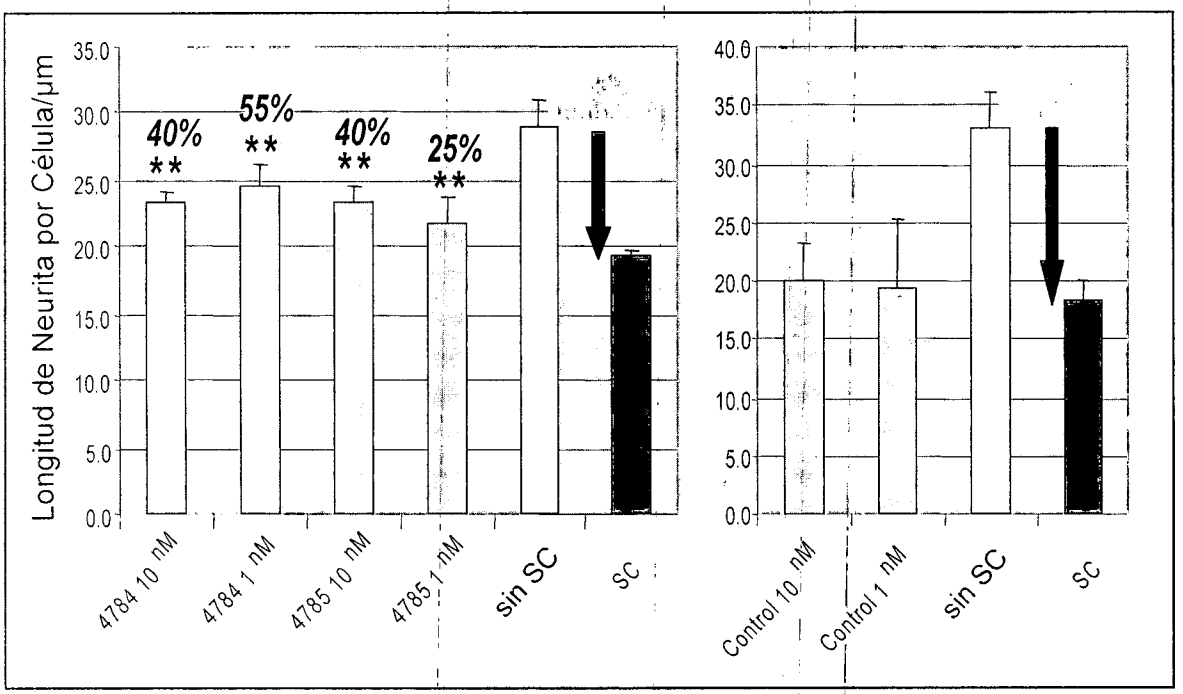

Longitud de Neurita por Célula/µm
35.0
30.0
25.0
20.0
15.0
10.0
5.0
0.0
40%
**
55%
**
40%
**
25%
**
4784 10 nM
4784 1 nM
4785 10 nM
4785 1 nM
sin SC
SC
40.0
35.0
30.0
25.0
20.0
15.0
10.0
5.0
0.0
Control 10 nM
Control 1 nM
sin SC
SC

FIG. 3

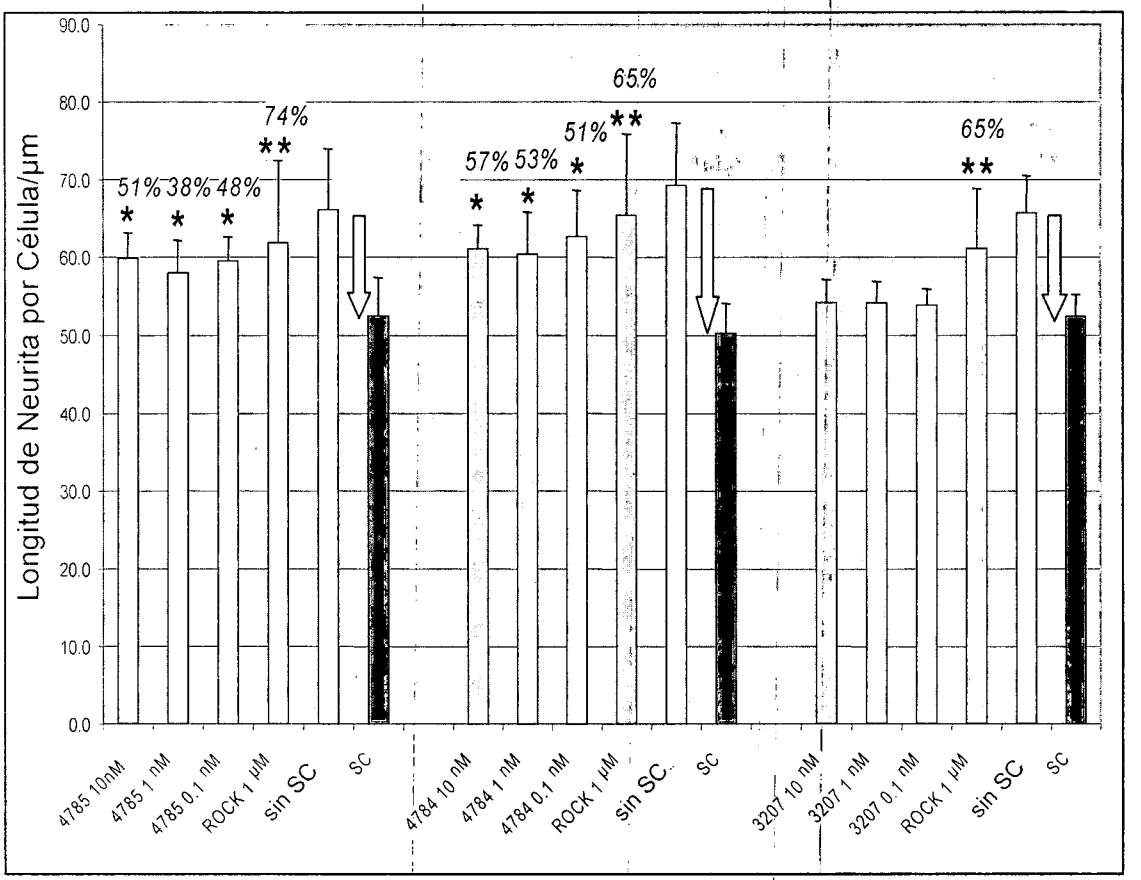

Longitud de Neurita por Célula/µm
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
51%
38%
48%
74%
65%
57%
53%
51%
65%
4785 10nM
4785 1 nM
4785 0.1 nM
ROCK 1 µM
sin SC
SC
4784 10 nM
4784 1 nM
4784 0.1 nM
ROCK 1 µM
sin SC
SC
3207 10 nM
3207 1 nM
3207 0.1 nM
ROCK 1 µM
sin SC
SC

FIG. 4

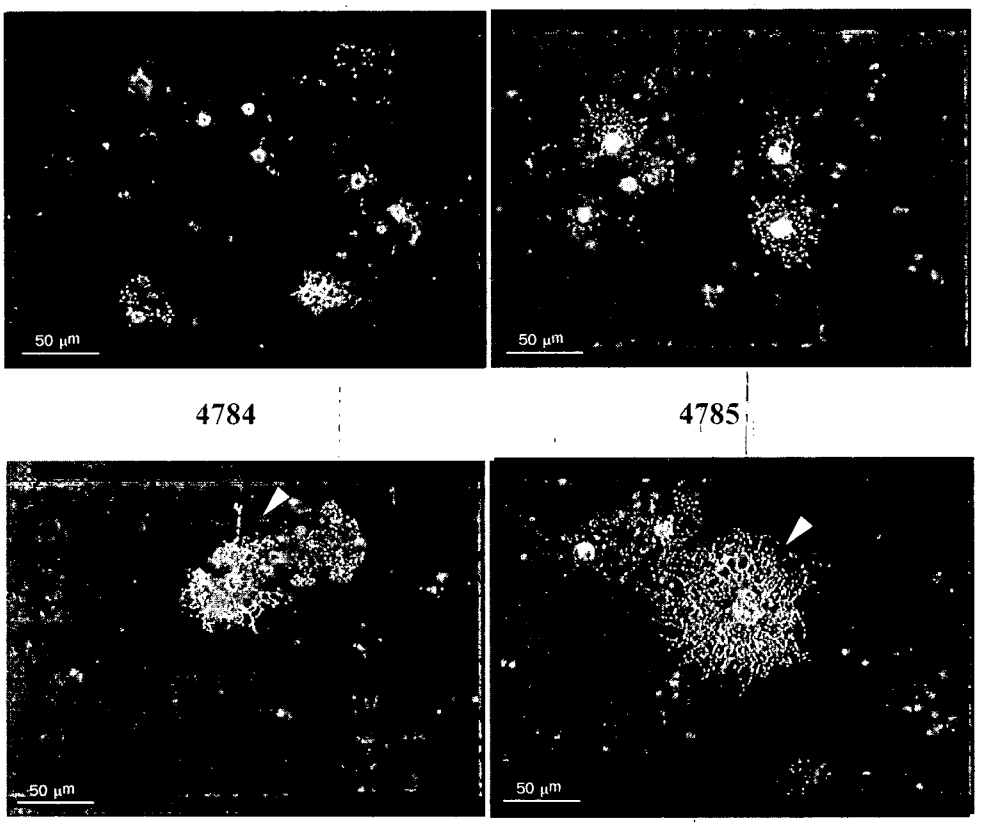

Sin Tratamiento
IgG4 de Control
50 µm
50 µm
4784
4785
50 µm
50 µm

FIG. 5A

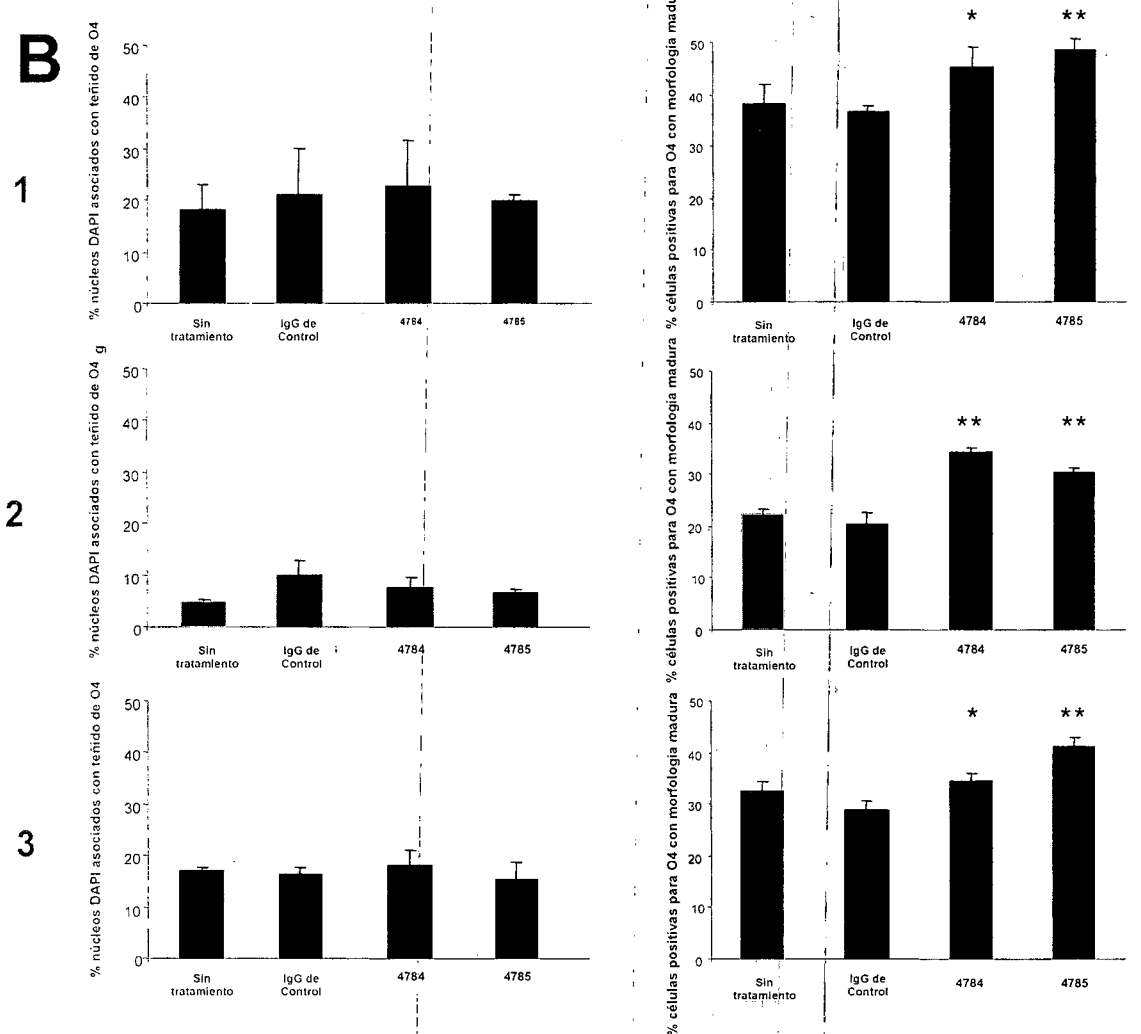

B
1
2
3
% núcleos DAPI asociados con teñido de O4
% células positivas para O4 con morfología madura
Sin tratamiento
IgG de Control
4784
4785
*
**

FIG. 5B

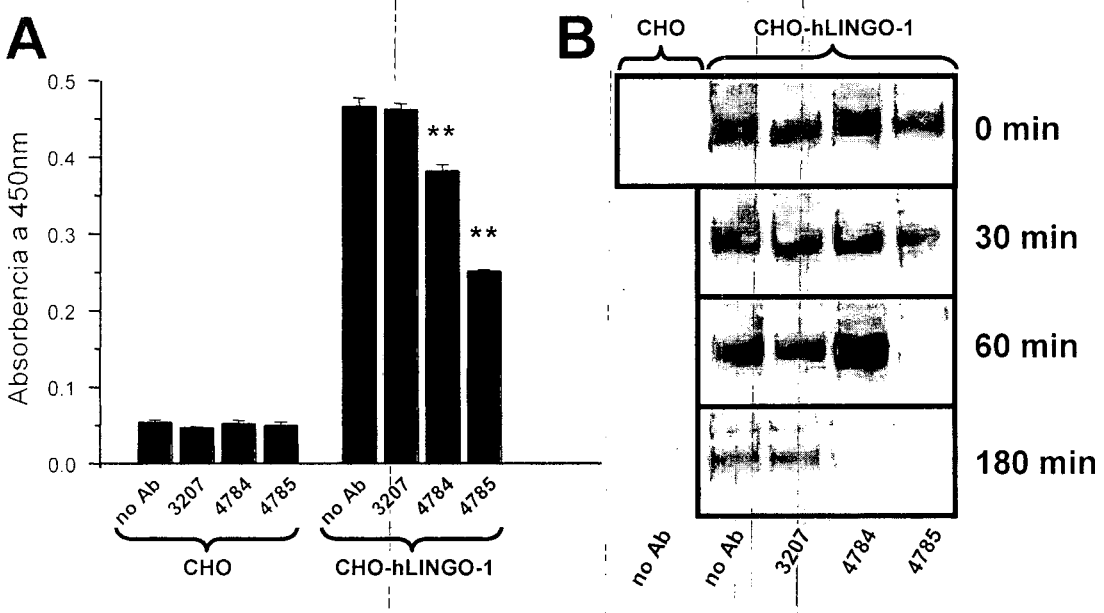

A
Absorbencia a 450nm
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
**
**
no Ab
3207
4784
4785
no Ab
3207
4784
4785
CHO
CHO-hLINGO-1
B
CHO
CHO-hLINGO-1
0 min
30 min
60 min
180 min
no Ab
no Ab
3207
4784
4785

FIG. 6

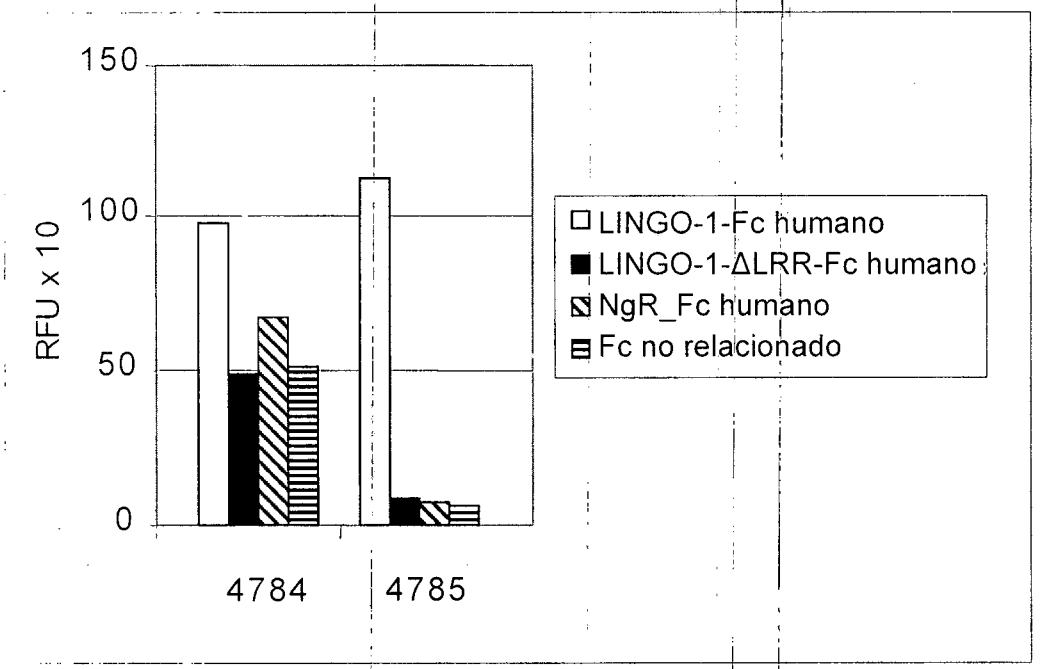

150
100
50
0
RFU x 10
4784
4785
LINGO-1-Fc humano
LINGO-1-ΔLRR-Fc humano
NgR_Fc humano
Fc no relacionado

FIG. 7

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Novartis AG

<120> Moléculas de Enlace de Lingo y uso Farmacéutico de las mismas

<130> 50515A

<150> EP 06124350.7

<151> 2006-11-17

<160> 51

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 517

<212> PRT

<213> *Rattus sp.*

<400> 1

```
Thr Gly Cys Pro Pro Arg Cys Glu Cys Ser Ala Gln Asp Arg Ala Val
1               5                  10                  15

Leu Cys His Arg Lys Arg Phe Val Ala Val Pro Glu Gly Ile Pro Thr
            20                  25                  30

Glu Thr Arg Leu Leu Asp Leu Gly Lys Asn Arg Ile Lys Thr Leu Asn
        35                  40                  45

Gln Asp Glu Phe Ala Ser Phe Pro His Leu Glu Glu Leu Glu Leu Asn
    50                  55                  60

Glu Asn Ile Val Ser Ala Val Glu Pro Gly Ala Phe Asn Asn Leu Phe
65                  70                  75                  80

Asn Leu Arg Thr Leu Gly Leu Arg Ser Asn Arg Leu Lys Leu Ile Pro
                85                  90                  95

Leu Gly Val Phe Thr Gly Leu Ser Asn Leu Thr Lys Leu Asp Ile Ser
            100                 105                 110
```

320

```
Glu Asn Lys Ile Val Ile Leu Leu Asp Tyr Met Phe Gln Asp Leu Tyr
        115                 120                 125
Asn Leu Lys Ser Leu Glu Val Gly Asp Asn Asp Leu Val Tyr Ile Ser
    130                 135                 140
His Arg Ala Phe Ser Gly Leu Asn Ser Leu Glu Gln Leu Thr Leu Glu
145                 150                 155                 160
Lys Cys Asn Leu Thr Ser Ile Pro Thr Glu Ala Leu Ser His Leu His
                165                 170                 175
Gly Leu Ile Val Leu Arg Leu Arg His Leu Asn Ile Asn Ala Ile Arg
            180                 185                 190
Asp Tyr Ser Phe Lys Arg Leu Tyr Arg Leu Lys Val Leu Glu Ile Ser
        195                 200                 205
His Trp Pro Tyr Leu Asp Thr Met Thr Pro Asn Cys Leu Tyr Gly Leu
    210                 215                 220
Asn Leu Thr Ser Leu Ser Ile Thr His Cys Asn Leu Thr Ala Val Pro
225                 230                 235                 240
Tyr Leu Ala Val Arg His Leu Val Tyr Leu Arg Phe Leu Asn Leu Ser
                245                 250                 255
Tyr Asn Pro Ile Gly Thr Ile Glu Gly Ser Met Leu His Glu Leu Leu
            260                 265                 270
Arg Leu Gln Glu Ile Gln Leu Val Gly Gly Gln Leu Ala Val Val Glu
        275                 280                 285
Pro Tyr Ala Phe Arg Gly Leu Asn Tyr Leu Arg Val Leu Asn Val Ser
    290                 295                 300
Gly Asn Gln Leu Thr Thr Leu Glu Glu Ser Ala Phe His Ser Val Gly
305                 310                 315                 320
Asn Leu Glu Thr Leu Ile Leu Asp Ser Asn Pro Leu Ala Cys Asp Cys
                325                 330                 335
```

Arg Leu Leu Trp Val Phe Arg Arg Arg Trp Arg Leu Asn Phe Asn Arg
340 345 350

Gln Gln Pro Thr Cys Ala Thr Pro Glu Phe Val Gln Gly Lys Glu Phe
355 360 365

Lys Asp Phe Pro Asp Val Leu Leu Pro Asn Tyr Phe Thr Cys Arg Arg
370 375 380

Ala His Ile Arg Asp Arg Lys Ala Gln Gln Val Phe Val Asp Glu Gly
385 390 395 400

His Thr Val Gln Phe Val Cys Arg Ala Asp Gly Asp Pro Pro Pro Ala
405 410 415

Ile Leu Trp Leu Ser Pro Arg Lys His Leu Val Ser Ala Lys Ser Asn
420 425 430

Gly Arg Leu Thr Val Phe Pro Asp Gly Thr Leu Glu Val Arg Tyr Ala
435 440 445

Gln Val Gln Asp Asn Gly Thr Tyr Leu Cys Ile Ala Ala Asn Ala Gly
450 455 460

Gly Asn Asp Ser Met Pro Ala His Leu His Val Arg Ser Tyr Ser Pro
465 470 475 480

Asp Trp Pro His Gln Pro Asn Lys Thr Phe Ala Phe Ile Ser Asn Gln
485 490 495

Pro Gly Glu Gly Glu Ala Asn Ser Thr Arg Ala Thr Val Pro Phe Pro
500 505 510

Phe Asp Ile Lys Thr
515

<210> 2

<211> 517

<212> PRT

<213> *Macaca fascicularis*

<400> 2

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

```
His Trp Pro Tyr Leu Asp Thr Met Thr Pro Asn Cys Leu Tyr Gly Leu
    210                 215                 220
Asn Leu Thr Ser Leu Ser Ile Thr His Cys Asn Leu Thr Ala Val Pro
225                 230                 235                 240
Tyr Leu Ala Val Arg His Leu Val Tyr Leu Arg Phe Leu Asn Leu Ser
                245                 250                 255
Tyr Asn Pro Ile Ser Thr Ile Glu Gly Ser Met Leu His Glu Leu Leu
            260                 265                 270
Arg Leu Gln Glu Ile Gln Leu Val Gly Gly Gln Leu Ala Met Val Glu
        275                 280                 285
Pro Tyr Ala Phe Arg Gly Leu Asn Tyr Leu Arg Val Leu Asn Val Ser
    290                 295                 300
Gly Asn Gln Leu Thr Thr Leu Glu Glu Ser Val Phe His Ser Val Gly
305                 310                 315                 320
Asn Leu Glu Thr Leu Ile Leu Asp Ser Asn Pro Leu Ala Cys Asp Cys
                325                 330                 335
Arg Leu Leu Trp Val Phe Arg Arg Arg Trp Arg Leu Asn Phe Asn Arg
            340                 345                 350
Gln Gln Pro Thr Cys Ala Thr Pro Glu Phe Val Gln Gly Lys Glu Phe
        355                 360                 365
Lys Asp Phe Pro Asp Val Leu Leu Pro Asn Tyr Phe Thr Cys Arg Arg
    370                 375                 380
Ala Arg Ile Arg Asp Arg Lys Ala Gln Gln Val Phe Val Asp Glu Gly
385                 390                 395                 400
His Thr Val Gln Phe Val Cys Arg Ala Asp Gly Asp Pro Pro Pro Ala
                405                 410                 415
Ile Leu Trp Leu Ser Pro Arg Lys His Leu Val Ser Ala Lys Ser Asn
            420                 425                 430
```

Gly Arg Leu Thr Val Phe Pro Asp Gly Thr Leu Glu Val Arg Tyr Ala
435 440 445
Gln Val Gln Asp Asn Gly Thr Tyr Leu Cys Ile Ala Ala Asn Ala Gly
450 455 460
Gly Asn Asp Ser Met Pro Ala His Leu His Val Arg Ser Tyr Ser Pro
465 470 475 480
Asp Trp Pro His Gln Pro Asn Lys Thr Phe Ala Phe Ile Pro Asn Gln
485 490 495
Pro Gly Glu Gly Glu Ala Asn Ser Thr Arg Ala Thr Val Pro Phe Pro
500 505 510
Phe Asp Ile Lys Thr
515

<210> 3
<211> 517
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 3
Thr Gly Cys Pro Pro Arg Cys Glu Cys Ser Ala Gln Asp Arg Ala Val
1 5 10 15
Leu Cys His Arg Lys Arg Phe Val Ala Val Pro Glu Gly Ile Pro Thr
20 25 30
Glu Thr Arg Leu Leu Asp Leu Gly Lys Asn Arg Ile Lys Thr Leu Asn
35 40 45
Gln Asp Glu Phe Ala Ser Phe Pro His Leu Glu Glu Leu Glu Leu Asn
50 55 60
Glu Asn Ile Val Ser Ala Val Glu Pro Gly Ala Phe Asn Asn Leu Phe
65 70 75 80

Asn Leu Arg Thr Leu Gly Leu Arg Ser Asn Arg Leu Lys Leu Ile Pro
85 90 95
Leu Gly Val Phe Thr Gly Leu Ser Asn Leu Thr Lys Leu Asp Ile Ser
100 105 110
Glu Asn Lys Ile Val Ile Leu Leu Asp Tyr Met Phe Gln Asp Leu Tyr
115 120 125
Asn Leu Lys Ser Leu Glu Val Gly Asp Asn Asp Leu Val Tyr Ile Ser
130 135 140
His Arg Ala Phe Ser Gly Leu Asn Ser Leu Glu Gln Leu Thr Leu Glu
145 150 155 160
Lys Cys Asn Leu Thr Ser Ile Pro Thr Glu Ala Leu Ser His Leu His
165 170 175
Gly Leu Ile Val Leu Arg Leu Arg His Leu Asn Ile Asn Ala Ile Arg
180 185 190
Asp Tyr Ser Phe Lys Arg Leu Tyr Arg Leu Lys Val Leu Glu Ile Ser
195 200 205
His Trp Pro Tyr Leu Asp Thr Met Thr Pro Asn Cys Leu Tyr Gly Leu
210 215 220
Asn Leu Thr Ser Leu Ser Ile Thr His Cys Asn Leu Thr Ala Val Pro
225 230 235 240
Tyr Leu Ala Val Arg His Leu Val Tyr Leu Arg Phe Leu Asn Leu Ser
245 250 255
Tyr Asn Pro Ile Ser Thr Ile Glu Gly Ser Met Leu His Glu Leu Leu
260 265 270
Arg Leu Gln Glu Ile Gln Leu Val Gly Gly Gln Leu Ala Val Val Glu
275 280 285
Pro Tyr Ala Phe Arg Gly Leu Asn Tyr Leu Arg Val Leu Asn Val Ser
290 295 300

Gly Asn Gln Leu Thr Thr Leu Glu Glu Ser Val Phe His Ser Val Gly
305 310 315 320
Asn Leu Glu Thr Leu Ile Leu Asp Ser Asn Pro Leu Ala Cys Asp Cys
325 330 335
Arg Leu Leu Trp Val Phe Arg Arg Arg Trp Arg Leu Asn Phe Asn Arg
340 345 350
Gln Gln Pro Thr Cys Ala Thr Pro Glu Phe Val Gln Gly Lys Glu Phe
355 360 365
Lys Asp Phe Pro Asp Val Leu Leu Pro Asn Tyr Phe Thr Cys Arg Arg
370 375 380
Ala Arg Ile Arg Asp Arg Lys Ala Gln Gln Val Phe Val Asp Glu Gly
385 390 395 400
His Thr Val Gln Phe Val Cys Arg Ala Asp Gly Asp Pro Pro Pro Ala
405 410 415
Ile Leu Trp Leu Ser Pro Arg Lys His Leu Val Ser Ala Lys Ser Asn
420 425 430
Gly Arg Leu Thr Val Phe Pro Asp Gly Thr Leu Glu Val Arg Tyr Ala
435 440 445
Gln Val Gln Asp Asn Gly Thr Tyr Leu Cys Ile Ala Ala Asn Ala Gly
450 455 460
Gly Asn Asp Ser Met Pro Ala His Leu His Val Arg Ser Tyr Ser Pro
465 470 475 480
Asp Trp Pro His Gln Pro Asn Lys Thr Phe Ala Phe Ile Ser Asn Gln
485 490 495
Pro Gly Glu Gly Glu Ala Asn Ser Thr Arg Ala Thr Val Pro Phe Pro
500 505 510
Phe Asp Ile Lys Thr
515

<210> 4

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> 4784 VL

<400> 4

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

<210> 5

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> 4784 VH

<400> 5

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

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

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

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

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asn Gln Gln Tyr Gly Asp Gly Tyr Pro Gly Tyr Phe Asp
100 105 110

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

<210> 6

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> 4785 VL

<400> 6

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

<210> 7
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> 4785 VH
<400> 7

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Asp Asn
20 25 30
Ser Ala Ala Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Leu Ile Tyr Leu Arg Ser Lys Trp Asp Asn Asp Tyr Ala
50 55 60
Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80
Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Gly Arg Ala Asp Glu Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 8
<211> 372
<212> ADN
<213> Artificial
<220>
<223> ADN 4784 VH
<400> 8

caggtgcaat tgaaagaaag cggcccggcc ctggtgaaac cgacccaaac cctgaccctg 60
acctgtacct tttccggatt tagcctgtct tcttctggtg ttggtgtggg ttggattcgc 120
cagccgcctg ggaaagccct cgagtggctg gctcatatcg gttctgatga tgataagtat 180
tatagcacca gcctgaaaac gcgtctgacc attagcaaag atacttcgaa aaatcaggtg 240
gtgctgacta tgaccaacat ggacccggtg gatacggcca cctattattg cgcgcgtaat 300
cagcagtatg gtgatggtta tcctggttat tttgattatt ggggccaagg caccctggtg 360
acggttagct ca 372

<210> 9
<211> 363
<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> ADN 4785 VH

<400> 9

caggtgcaat tgcaacagtc tggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60

acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc gataattctg ctgcttggtc ttggattcgc 120

cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggccttatct atcttcgtag caagtgggat 180

aacgattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac 240

cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300

cgtactggtc gtgctgatga gtttgatgtt tggggccaag gcaccctggt gacggttagc 360

tca 363

<210> 10

<211> 327

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> ADN 4784 VL

<400> 10

gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattat tatgtttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttatgaggat actaatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagtcttat gataatcttc atgagcaggt gtttggcggc 300

ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

<210> 11

<211> 330

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> ADN 4785 VL

<400> 11

gatatcgtgc tgacccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60

tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt aataattatg tgtcttggta ccagcagttg 120

cccgggacgg cgccgaaact tctgatttct cgtaattcta agcgtccctc aggcgtgccg 180

gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa 240

agcgaagacg aagcggatta ttattgctct acttatgata ctttttctat tgtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag 330

<210> 12

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo 4784 CDR-H1

<400> 12

Ser Ser Gly Val Gly Val Gly

1 5

<210> 13

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo 4784 CDR-H2

<400> 13

His Ile Gly Ser Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Thr
1 5 10 15

<210> 14

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo 4784 CDR-H3

<400> 14

Asn Gln Gln Tyr Gly Asp Gly Tyr Pro Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 15

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo 4784 CDR-L1

<400> 15

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

<210> 16

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo 4784 CDR-L2

<400> 16

Glu Asp Thr Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 17

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo 4784 CDR-L3

<400> 17

Gln Ser Tyr Asp Asn Leu His Glu Gln Val

1 5 10

<210> 18

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo 4785 CDR'-H1

<400> 18

Asp Asn Ser Ala Ala Trp Ser

1 5

<210> 19

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo 4785 CDR'-H2

<400> 19

335

Leu Ile Tyr Leu Arg Ser Lys Trp Asp Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15

Lys Ser

<210> 20

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo 4785 CDR'-H3

<400> 20

Thr Gly Arg Ala Asp Glu Phe Asp Val
1 5

<210> 21

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo 4785 CDR'-L1

<400> 21

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

<210> 22

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo 4785 CDR'-L2

<400> 22

Arg Asn Ser Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 23

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo 4785 CDR'-L3

<400> 23

Ser Thr Tyr Asp Thr Phe Ser Ile Val

1 5

<210> 24

<211> 28

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> DM22

<400> 24

ggttatctcg agaccggctg cccgcccc 28

<210> 25

<211> 37

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> DM23

<400> 25

ggcccttcta gatcactcgc ctggctggtt ggagatg 37

<210> 26

<211> 6602

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Vector APtag-5-NHIS

<400> 26

gacggatcgg gagatctccc gatcccctat ggtcgactct cagtacaatc tgctctgatg 60

ccgcatagtt aagccagtat ctgctccctg cttgtgtgtt ggaggtcgct gagtagtgcg 120

cgagcaaaat ttaagctaca acaaggcaag gcttgaccga caattgcatg aagaatctgc 180

ttagggttag gcgttttgcg ctgcttcgcg atgtacgggc cagatatacg cgttgacatt 240

gattattgac tagttattaa tagtaatcaa ttacggggtc attagttcat agcccatata 300

tggagttccg cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc 360

cccgcccatt gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc 420

attgacgtca atgggtggac tatttacggt aaactgccca cttggcagta catcaagtgt 480

atcatatgcc aagtacgccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt 540

atgcccagta catgacctta tgggactttc ctacttggca gtacatctac gtattagtca 600

tcgctattac catggtgatg cggttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcggtttg 660

actcacgggg atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc 720

aaaatcaacg ggactttcca aaatgtcgta acaactccgc cccattgacg caaatgggcg 780

gtaggcgtgt acggtgggag gtctatataa gcagagctct ctggctaact agagaaccca 840

ctgcttactg gcttatcgaa attaatacga ctcactatag ggagacccaa gctggctagc 900

caccatggag acagacacac tcctgctatg ggtactgctg ctctgggttc caggttccac 960

tggtgacgcg gcccagccgg cccatcatca tcatcatcat gaagcttacg taagatcttc 1020

cggaatcatc ccagttgagg aggagaaccc ggacttctgg aaccgcgagg cagccgaggc 1080

cctgggtgcc gccaagaagc tgcagcctgc acagacagcc gccaagaacc tcatcatctt 1140

cctgggcgat gggatggggg tgtctacggt gacagctgcc aggatcctaa aagggcagaa 1200

gaaggacaaa ctggggcctg agataccct ggccatggac cgcttcccat atgtggctct 1260

gtccaagaca tacaatgtag acaaacatgt gccagacagt ggagccacag ccacggccta 1320

cctgtgcggg gtcaagggca acttccagac cattggcttg agtgcagccg cccgctttaa 1380

ccagtgcaac acgacacgcg gcaacgaggt catctccgtg atgaatcggg ccaagaaagc 1440

agggaagtca gtgggagtgg taaccaccac acgagtgcag cacgcctcgc cagccggcac 1500

ctacgcccac acggtgaacc gcaactggta ctcggacgcc gacgtgcctg cctcggcccg 1560

ccaggagggg tgccaggaca tcgctacgca gctcatctcc aacatggaca ttgacgtgat 1620

cctaggtgga ggccgaaagt acatgtttcg catgggaacc ccagaccctg agtacccaga 1680

tgactacagc caaggtggga ccaggctgga cgggaagaat ctggtgcagg aatggctggc 1740

gaagcgccag ggtgcccggt atgtgtggaa ccgcactgag ctcatgcagg cttccctgga 1800

cccgtctgtg acccatctca tgggtctctt tgagcctgga gacatgaaat acgagatcca 1860

ccgagactcc acactggacc cctccctgat ggagatgaca gaggctgccc tgcgcctgct 1920

gagcaggaac ccccgcggct tcttcctctt cgtggagggt ggtcgcatcg accatggtca 1980

tcatgaaagc agggcttacc gggcactgac tgagacgatc atgttcgacg acgccattga 2040

gagggcgggc cagctcacca gcgaggagga cacgctgagc ctcgtcactg ccgaccactc 2100

ccacgtcttc tccttcggag gctacccccct gcgagggagc tccatcttcg ggctggcccc 2160

tggcaaggcc cgggacagga aggcctacac ggtcctccta tacggaaacg gtccaggcta 2220

tgtgctcaag gacggcgccc ggccggatgt taccgagagc gagagcggga gccccgagta 2280

tcggcagcag tcagcagtgc ccctggacga agagacccac gcaggcgagg acgtggcggt 2340

gttcgcgcgc ggcccgcagg cgcacctggt tcacggcgtg caggagcaga ccttcatagc 2400

gcacgtcatg gccttcgccg cctgcctgga gccctacacc gcctgcgacc tggcgccccc 2460

cgccggcacc accgacgccg cgcacccggg ttatctcgag gaagcgctct ctctagaagg 2520

gcccgaacaa aaactcatct cagaagagga tctgaatagc gccgtcgacc atcatcatca 2580

tcatcattga gtttaaaccc gctgatcagc ctcgactgtg ccttctagtt gccagccatc 2640

tgttgtttgc ccctcccccg tgccttcctt gaccctggaa ggtgccactc ccactgtcct 2700

ttcctaataa aatgaggaaa ttgcatcgca ttgtctgagt aggtgtcatt ctattctggg 2760

gggtggggtg gggcaggaca gcaaggggga ggattgggaa gacaatagca ggcatgctgg 2820

ggatgcggtg ggctctatgg cttctgaggc ggaaagaacc agctggggct ctaggggta 2880

tccccacgcg ccctgtagcg gcgcattaag cgcggcgggt gtggtggtta cgcgcagcgt 2940

gaccgctaca cttgccagcg ccctagcgcc cgctcctttc gctttcttcc cttcctttct 3000

cgccacgttc gccggctttc cccgtcaagc tctaaatcgg ggcatcccct tagggttccg 3060

atttagtgct ttacggcacc tcgaccccaa aaaacttgat tagggtgatg gttcacgtag 3120

tgggccatcg ccctgataga cggtttttcg ccctttgacg ttggagtcca cgttctttaa 3180

tagtggactc ttgttccaaa ctggaacaac actcaaccct atctcggtct attcttttga 3240

tttataaggg attttgggga tttcggccta ttggttaaaa aatgagctga tttaacaaaa 3300

atttaacgcg aattaattct gtggaatgtg tgtcagttag ggtgtggaaa gtccccaggc 3360

tccccagcag gcagaagtat gcaaagcatg catctcaatt agtcagcaac caggtgtgga 3420

aagtccccag gctccccagc aggcagaagt atgcaaagca tgcatctcaa ttagtcagca 3480

accatagtcc cgcccctaac tccgcccatc ccgcccctaa ctccgcccag ttccgcccat 3540

tctccgcccc atggctgact aatttttttt atttatgcag aggccgaggc cgcctctgcc 3600

tctgagctat tccagaagta gtgaggaggc ttttttggag gcctaggctt ttgcaaaaag 3660

ctcccgggag cttgtatatc cattttcgga tctgatcagc acgtgttgac aattaatcat 3720

cggcatagta tatcggcata gtataatacg acaaggtgag gaactaaacc atggccaagt 3780

tgaccagtgc cgttccggtg ctcaccgcgc gcgacgtcgc cggagcggtc gagttctgga 3840

ccgaccggct cgggttctcc cgggacttcg tggaggacga cttcgccggt gtggtccggg 3900

acgacgtgac cctgttcatc agcgcggtcc aggaccaggt ggtgccggac aacaccctgg 3960

cctgggtgtg ggtgcgcggc ctggacgagc tgtacgccga gtggtcggag gtcgtgtcca 4020

cgaacttccg ggacgcctcc gggccggcca tgaccgagat cggcgagcag ccgtgggggc 4080

gggagttcgc cctgcgcgac ccggccggca actgcgtgca cttcgtggcc gaggagcagg 4140

actgacacgt gctacgagat ttcgattcca ccgccgcctt ctatgaaagg ttgggcttcg 4200

gaatcgtttt ccgggacgcc ggctggatga tcctccagcg cggggatctc atgctggagt 4260

340

tcttcgccca ccccaacttg tttattgcag cttataatgg ttacaaataa agcaatagca 4320

tcacaaattt cacaaataaa gcatttttt cactgcattc tagttgtggt ttgtccaaac 4380

tcatcaatgt atcttatcat gtctgtatac cgtcgacctc tagctagagc ttggcgtaat 4440

catggtcata gctgtttcct gtgtgaaatt gttatccgct cacaattcca cacaacatac 4500

gagccggaag cataaagtgt aaagcctggg gtgcctaatg agtgagctaa ctcacattaa 4560

ttgcgttgcg ctcactgccc gctttccagt cgggaaacct gtcgtgccag ctgcattaat 4620

gaatcggcca acgcgcgggg agaggcggtt tgcgtattgg gcgctcttcc gcttcctcgc 4680

tcactgactc gctgcgctcg gtcgttcggc tgcggcgagc ggtatcagct cactcaaagg 4740

cggtaatacg gttatccaca gaatcagggg ataacgcagg aaagaacatg tgagcaaaag 4800

gccagcaaaa ggccaggaac cgtaaaaagg ccgcgttgct ggcgtttttc cataggctcc 4860

gcccccctga cgagcatcac aaaaatcgac gctcaagtca gaggtggcga aacccgacag 4920

gactataaag ataccaggcg tttccccctg gaagctccct cgtgcgctct cctgttccga 4980

ccctgccgct taccggatac ctgtccgcct ttctcccttc gggaagcgtg gcgctttctc 5040

aatgctcacg ctgtaggtat ctcagttcgg tgtaggtcgt tcgctccaag ctgggctgtg 5100

tgcacgaacc ccccgttcag cccgaccgct gcgccttatc cggtaactat cgtcttgagt 5160

ccaacccggt aagacacgac ttatcgccac tggcagcagc cactggtaac aggattagca 5220

gagcgaggta tgtaggcggt gctacagagt tcttgaagtg gtggcctaac tacggctaca 5280

ctagaaggac agtatttggt atctgcgctc tgctgaagcc agttaccttc ggaaaaagag 5340

ttggtagctc ttgatccggc aaacaaacca ccgctggtag cggtggtttt tttgtttgca 5400

agcagcagat tacgcgcaga aaaaaaggat ctcaagaaga tcctttgatc ttttctacgg 5460

ggtctgacgc tcagtggaac gaaaactcac gttaagggat tttggtcatg agattatcaa 5520

aaaggatctt cacctagatc cttttaaatt aaaaatgaag ttttaaatca atctaaagta 5580

tatatgagta aacttggtct gacagttacc aatgcttaat cagtgaggca cctatctcag 5640

cgatctgtct atttcgttca tccatagttg cctgactccc cgtcgtgtag ataactacga 5700

tacgggaggg cttaccatct ggccccagtg ctgcaatgat accgcgagac ccacgctcac 5760

cggctccaga tttatcagca ataaaccagc cagccggaag ggccgagcgc agaagtggtc 5820

ctgcaacttt atccgcctcc atccagtcta ttaattgttg ccgggaagct agagtaagta 5880

gttcgccagt taatagtttg cgcaacgttg ttgccattgc tacaggcatc gtggtgtcac 5940

gctcgtcgtt tggtatggct tcattcagct ccggttccca acgatcaagg cgagttacat 6000

gatcccccat gttgtgcaaa aaagcggtta gctccttcgg tcctccgatc gttgtcagaa 6060

gtaagttggc cgcagtgtta tcactcatgg ttatggcagc actgcataat tctcttactg 6120

tcatgccatc cgtaagatgc ttttctgtga ctggtgagta ctcaaccaag tcattctgag 6180

aatagtgtat gcggcgaccg agttgctctt gcccggcgtc aatacgggat aataccgcgc 6240

cacatagcag aactttaaaa gtgctcatca ttggaaaacg ttcttcgggg cgaaaactct 6300

caaggatctt accgctgttg agatccagtt cgatgtaacc cactcgtgca cccaactgat 6360

cttcagcatc ttttactttc accagcgttt ctgggtgagc aaaaacagga aggcaaaatg 6420

ccgcaaaaaa gggaataagg gcgacacgga aatgttgaat actcatactc ttccttttc 6480

aatattattg aagcatttat cagggttatt gtctcatgag cggatacata tttgaatgta 6540

tttagaaaaa taaacaaata ggggttccgc gcacatttcc ccgaaaagtg ccacctgacg 6600

tc 6602

<210> 27

<211> 1743

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 27

acgggctgcc cgccccgctg cgagtgctcc gcccaggacc gcgctgtgct gtgccaccgc 60

aagcgctttg tggcagtccc cgagggcatc cccaccgaga cgcgcctgct ggacctaggc 120

aagaaccgca tcaaaacgct caaccaggac gagttcgcca gcttcccgca cctggaggag 180

ctggagctca acgagaacat cgtgagcgcc gtggagcccg gcgccttcaa caacctcttc 240

aacctccgga cgctgggtct ccgcagcaac cgcctgaagc tcatcccgct aggcgtcttc 300

actggcctca gcaacctgac caagctggac atcagcgaga acaagattgt tatcctgctg 360

gactacatgt ttcaggacct gtacaacctc aagtcactgg aggttggcga caatgacctc 420

gtctacatct ctcaccgcgc cttcagcggc ctcaacagcc tggagcagct gacgctggag 480

aaatgcaacc tgacctccat ccccaccgag gcgctgtccc acctgcacgg cctcatcgtc 540

ctgaggctcc ggcacctcaa catcaatgcc atccgggact actccttcaa gaggctctac 600

342

cgactcaagg tcttggagat ctcccactgg ccctacttgg acaccatgac acccaactgc 660

ctctacggcc tcaacctgac gtccctgtcc atcacacact gcaatctgac cgctgtgccc 720

tacctggccg tccgccacct agtctatctc cgcttcctca acctctccta caaccccatc 780

agcaccattg agggctccat gttgcatgag ctgctccggc tgcaggagat ccagctggtg 840

ggcgggcagc tggccgtggt ggagccctat gccttccgcg gcctcaacta cctgcgcgtg 900

ctcaatgtct ctggcaacca gctgaccaca ctggaggaat cagtcttcca ctcggtgggc 960

aacctggaga cactcatcct ggactccaac ccgctggcct gcgactgtcg gctcctgtgg 1020

gtgttccggc gccgctggcg gctcaacttc aaccggcagc agcccacgtg cgccacgccc 1080

gagtttgtcc agggcaagga gttcaaggac ttccctgatg tgctactgcc caactacttc 1140

acctgccgcc gcgcccgcat ccgggaccgc aaggcccagc aggtgtttgt ggacgagggc 1200

cacacggtgc agtttgtgtg ccgggccgat ggcgacccgc cgcccgccat cctctggctc 1260

tcaccccgaa agcacctggt ctcagccaag agcaatgggc ggctcacagt cttccctgat 1320

ggcacgctgg aggtgcgcta cgcccaggta caggacaacg gcacgtacct gtgcatcgcg 1380

gccaacgcgg gcggcaacga ctccatgccc gcccacctgc atgtgcgcag ctactcgccc 1440

gactggcccc atcagcccaa caagaccttc gctttcatct ccaaccagcc gggcgaggga 1500

gaggccaaca gcacccgcgc cactgtgcct ttcccttcg acatcaagac cctcatcatc 1560

gccaccacca tgggcttcat ctctttcctg ggcgtcgtcc tcttctgcct ggtgctgctg 1620

tttctctgga gccggggcaa gggcaacaca aagcacaaca tcgagatcga gtatgtgccc 1680

cgaaagtcgg acgcaggcat cagctccgcc gacgcgcccc gcaagttcaa catgaagatg 1740

ata 1743

<210> 28

<211> 1743

<212> ADN

<213> Macaca fascicularis

<400> 28

acgggctgcc cgccccgctg cgagtgctcc gcccaggacc gggctgtgct ctgccaccgc 60

aagcgctttg tggcagtgcc tgagggcatc cccacggaga cgcgcctgct ggacctgggg 120

343

aagaaccgca tcaaaacgct caaccaggac gagttcgcca gcttcccgca cctggaggag 180

ctggagctca acgagaacat cgtgagcgcc gtggagcctg gcgccttcaa caacctttc 240

aacctccgga cgctgggtct ccgcagcaac cgcctgaagc tcatcccgct gggcgtcttc 300

actggcctca gcaacttgac caagctggac atcagcgaga acaagatcgt tatcctgctg 360

gactacatgt tccaggacct gtacaacctc aagtcactgg aggttggcga caatgacctc 420

gtctacatct cccaccgcgc cttcagcggc ctcaacagcc tggagcagct gacgctggag 480

aaatgcaacc tgacctccat ccccaccgag gcgctgtccc acctgcacgg cctcatcgtc 540

ctgaggctcc ggcacctcaa catcaatgcc atccgggact actccttcaa gaggttgtac 600

cgactcaagg tcttggagat ctcccactgg ccctacttgg acaccatgac acccaactgc 660

ctctacggcc tcaacctgac gtccctgtcc atcacgcact gcaatctgac cgctgtgccc 720

tacctggccg tccgccacct ggtctatctc cgcttcctca acctctccta caaccccatc 780

agcaccattg agggctccat gttgcatgag ctgctccggc tgcaggagat ccagctggtg 840

ggcgggcagc tggccatggt ggagccctat gccttccgcg gcctcaacta cctgcgcgtg 900

ctcaatgtct ctggcaacca gctgaccacg ctggaagaat cagtcttcca ctcggtgggc 960

aacctggaga cgctcatcct ggactccaac ccactggcct gcgactgtcg gctcctgtgg 1020

gtgttccggc gccgctggcg gctcaacttc aaccggcagc agcccacgtg cgccacgccc 1080

gagttcgtcc agggcaagga gttcaaggac ttccctgatg tgctactgcc caactacttc 1140

acctgccgcc gcgcccgcat ccgggatcgc aaggcccagc aggtgtttgt ggatgagggc 1200

cacacggtgc agtttgtgtg ccgggccgat ggcgacccgc cgcccgccat cctctggctc 1260

tcaccccgaa agcacctggt ctcagccaag agcaatgggc ggctcacagt cttccctgat 1320

ggcacgctgg aggtgcgcta cgcccaggta caggacaatg gcacgtacct gtgcatcgcg 1380

gccaatgcag gcggcaacga ctccatgcct gcccacctgc atgtgcgcag ctactcaccc 1440

gactggcccc atcagcccaa caagaccttc gccttcatcc ccaaccagcc gggcgaggga 1500

gaggccaaca gcacccgagc cactgtgcct ttcccttcg acatcaagac cctcatcatc 1560

gccaccacca tgggcttcat ctctttcctg ggcgtcgtcc tcttctgcct ggtgctgctg 1620

tttctctgga gccggggcaa gggcaacacg aagcacaaca tcgagatcga gtatgtcccc 1680

cgaaagtcgg acgcaggcat cagctccgcc gacgcgcccc gcaagttcaa catgaagatg 1740

ata 1743

CAGTTAATAG TTTGCGCAAC GTTGTTGCCA TTGCTACAGG CATCGTGGTG

TCACGCTCGT CGTTTGGTAT GGCTTCATTC AGCTCCGGTT CCCAACGATC

AAGGCGAGTT ACATGATCCC CCATGTTGTG CAAAAAAGCG GTTAGCTCCT

TCGGTCCTCC GATCGTTGTC AGAAGTAAGT TGGCCGCAGT GTTATCACTC

ATGGTTATGG CAGCACTGCA TAATTCTCTT ACTGTCATGC CATCCGTAAG

ATGCTTTTCT GTGACTGGTG AGTACTCAAC CAAGTCATTC TGAGAATAGT

GTATGCGGCG ACCGAGTTGC TCTTGCCCGG CGTCAATACG GGATAATACC

GCGCCACATA GCAGAACTTT AAAAGTGCTC ATCATTGGAA AACGTTCTTC

GGGGCGAAAA CTCTCAAGGA TCTTACCGCT GTTGAGATCC AGTTCGATGT

AACCCACTCG TGCACCCAAC TGATCTTCAG CATCTTTTAC TTTCACCAGC

GTTTCTGGGT GAGCAAAAAC AGGAAGGCAA AATGCCGCAA AAAAGGGAAT

AAGGGCGACA CGGAAATGTT GAATACTCAT ACTCTTCCTT TTTCAATATT

ATTGAAGCAT TTATCAGGGT TATTGTCTCA TGAGCGGATA CATATTTGAA

TGTATTTAGA AAAATAAACA AATAGGGGTT CCGCGCACAT TTCCCCGAAA

AGTGCCACCT GACGTCGACG GATCGGGAGA TCTCCCGATC CCCTATGGTC

GACTCTCAGT ACAATCTGCT CTGATGCCGC ATAGTTAAGC CAGTATCTGC

TCCCTGCTTG TGTGTTGGAG GTCGCTGAGT AGTGCGCGAG CAAAATTTAA

GCTACAACAA GGCAAGGCTT GACCGAC

SEQ ID NO: 42

Vector de Expresión de Cadena Kappa de IgG

pMORPH®_h_Ig_kappa

AATTGCATGA AGAATCTGCT TAGGGTTAGG CGTTTTGCGC TGCTTCGCGA

TGTACGGGCC AGATATACGC GTTGACATTG ATTATTGACT AGTTATTAAT

AGTAATCAAT TACGGGGTCA TTAGTTCATA GCCCATATAT GGAGTTCCGC

GTTACATAAC TTACGGTAAA TGGCCCGCCT GGCTGACCGC CCAACGACCC

CCGCCCATTG ACGTCAATAA TGACGTATGT TCCCATAGTA ACGCCAATAG

GGACTTTCCA TTGACGTCAA TGGGTGGAGT ATTTACGGTA AACTGCCCAC

TTGGCAGTAC ATCAAGTGTA TCATATGCCA AGTACGCCCC CTATTGACGT

CAATGACGGT AAATGGCCCG CCTGGCATTA TGCCCAGTAC ATGACCTTAT

GGGACTTTCC TACTTGGCAG TACATCTACG TATTAGTCAT CGCTATTACC

ATGGTGATGC GGTTTTGGCA GTACATCAAT GGGCGTGGAT AGCGGTTTGA

CTCACGGGGA TTTCCAAGTC TCCACCCCAT TGACGTCAAT GGGAGTTTGT

TTTGGCACCA AAATCAACGG GACTTTCCAA AATGTCGTAA CAACTCCGCC

CCATTGACGC AAATGGGCGG TAGGCGTGTA CGGTGGGAGG TCTATATAAG

CAGAGCTCTC TGGCTAACTA GAGAACCCAC TGCTTACTGG CTTATCGAAA

TTAATACGAC TCACTATAGG GAGACCCAAG CTGGCTAGCG CCACCATGGT

GTTGCAGACC CAGGTCTTCA TTTCTCTGTT GCTCTGGATC TCTGGTGCCT

ACGGGGATAT CCAGATGACC CAGAGCCCGT CTAGCCTGAG CGCGAGCGTG

GGTGATCGTG TGACCATTAC CTGCAGAGCG AGCCAGTCTA TTTCTAATTG

GCTGAATTGG TACCAGCAGA AACCAGGTAA AGCACCGAAA CTATTAATTT

ATAAGGCTTC TACTTTGCAA AGCGGGGTCC CGTCCCGTTT TAGCGGCTCT

GGATCCGGCA CTGATTTTAC CCTGACCATT AGCAGCCTGC AACCTGAAGA

CTTTGCGACT TATTATTGCC AGCAGTATGG TAATATTCCT ATTACCTTTG

GCCAGGGTAC GAAAGTTGAA ATTAAACGTA CGGTGGCTGC ACCATCTGTC

TTCATCTTCC CGCCATCTGA TGAGCAGTTG AAATCTGGAA CTGCCTCTGT

TGTGTGCCTG CTGAATAACT TCTATCCCAG AGAGGCCAAA GTACAGTGGA

AGGTGGATAA CGCCCTCCAA TCGGGTAACT CCCAGGAGAG TGTCACAGAG

CAGGACAGCA AGGACAGCAC CTACAGCCTC AGCAGCACCC TGACGCTGAG

CAAAGCAGAC TACGAGAAAC ACAAAGTCTA CGCCTGCGAA GTCACCCATC

AGGGCCTGAG CTCGCCCGTC ACAAAGAGCT TCAACAGGGG AGAGTGTTAG

GGGCCCGTTT AAACCCGCTG ATCAGCCTCG ACTGTGCCTT CTAGTTGCCA

GCCATCTGTT GTTTGCCCCT CCCCCGTGCC TTCCTTGACC CTGGAAGGTG

CCACTCCCAC TGTCCTTTCC TAATAAAATG AGGAAATTGC ATCGCATTGT

CTGAGTAGGT GTCATTCTAT TCTGGGGGGT GGGGTGGGGC AGGACAGCAA

GGGGGAGGAT TGGGAAGACA ATAGCAGGCA TGCTGGGGAT GCGGTGGGCT

CTATGGCTTC TGAGGCGGAA AGAACCAGCT GGGGCTCTAG GGGGTATCCC

CACGCGCCCT GTAGCGGCGC ATTAAGCGCG GCGGGTGTGG TGGTTACGCG

CAGCGTGACC GCTACACTTG CCAGCGCCCT AGCGCCCGCT CCTTTCGCTT

TCTTCCCTTC CTTTCTCGCC ACGTTCGCCG GCTTTCCCCG TCAAGCTCTA

AATCGGGGGC TCCCTTTAGG GTTCCGATTT AGTGCTTTAC GGCACCTCGA

CCCCAAAAAA CTTGATTAGG GTGATGGTTC ACGTAGTGGG CCATCGCCCT

GATAGACGGT TTTTCGCCCT TTGACGTTGG AGTCCACGTT CTTTAATAGT

GGACTCTTGT TCCAAACTGG AACAACACTC AACCCTATCT CGGTCTATTC

TTTTGATTTA TAAGGGATTT TGCCGATTTC GGCCTATTGG TTAAAAAATG

AGCTGATTTA ACAAAAATTT AACGCGAATT AATTCTGTGG AATGTGTGTC

AGTTAGGGTG TGGAAAGTCC CCAGGCTCCC CAGCAGGCAG AAGTATGCAA

AGCATGCATC TCAATTAGTC AGCAACCAGG TGTGGAAAGT CCCCAGGCTC

CCCAGCAGGC AGAAGTATGC AAAGCATGCA TCTCAATTAG TCAGCAACCA

TAGTCCCGCC CCTAACTCCG CCCATCCCGC CCCTAACTCC GCCCAGTTCC

GCCCATTCTC CGCCCCATGG CTGACTAATT TTTTTTATTT ATGCAGAGGC

CGAGGCCGCC TCTGCCTCTG AGCTATTCCA GAAGTAGTGA GGAGGCTTTT

TTGGAGGCCT AGGCTTTTGC AAAAAGCTCC CGGGAGCTTG TATATCCATT

TTCGGATCTG ATCAGCACGT GTTGACAATT AATCATCGGC ATAGTATATC

GGCATAGTAT AATACGACAA GGTGAGGAAC TAAACCATGG CCAAGTTGAC

CAGTGCCGTT CCGGTGCTCA CCGCGCGCGA CGTCGCCGGA GCGGTCGAGT

TCTGGACCGA CCGGCTCGGG TTCTCCCGGG ACTTCGTGGA GGACGACTTC

GCCGGTGTGG TCCGGGACGA CGTGACCCTG TTCATCAGCG CGGTCCAGGA

CCAGGTGGTG CCGGACAACA CCCTGGCCTG GGTGTGGGTG CGCGGCCTGG

ACGAGCTGTA CGCCGAGTGG TCGGAGGTCG TGTCCACGAA CTTCCGGGAC

GCCTCCGGGC CGGCCATGAC CGAGATCGGC GAGCAGCCGT GGGGGCGGGA

GTTCGCCCTG CGCGACCCGG CCGGCAACTG CGTGCACTTC GTGGCCGAGG

AGCAGGACTG ACACGTGCTA CGAGATTTCG ATTCCACCGC CGCCTTCTAT

GAAAGGTTGG GCTTCGGAAT CGTTTTCCGG GACGCCGGCT GGATGATCCT

CCAGCGCGGG GATCTCATGC TGGAGTTCTT CGCCCACCCC AACTTGTTTA

TTGCAGCTTA TAATGGTTAC AAATAAAGCA ATAGCATCAC AAATTTCACA

AATAAAGCAT TTTTTTCACT GCATTCTAGT TGTGGTTTGT CCAAACTCAT

CAATGTATCT TATCATGTCT GTATACCGTC GACCTCTAGC TAGAGCTTGG

CGTAATCATG GTCATAGCTG TTTCCTGTGT GAAATTGTTA TCCGCTCACA

ATTCCACACA ACATACGAGC CGGAAGCATA AAGTGTAAAG CCTGGGGTGC

CTAATGAGTG AGCTAACTCA CATTAATTGC GTTGCGCTCA CTGCCCGCTT

TCCAGTCGGG AAACCTGTCG TGCCAGCTGC ATTAATGAAT CGGCCAACGC

GCGGGGAGAG GCGGTTTGCG TATTGGGCGC TCTTCCGCTT CCTCGCTCAC

TGACTCGCTG CGCTCGGTCG TTCGGCTGCG GCGAGCGGTA TCAGCTCACT

CAAAGGCGGT AATACGGTTA TCCACAGAAT CAGGGGATAA CGCAGGAAAG

AACATGTGAG CAAAAGGCCA GCAAAAGGCC AGGAACCGTA AAAAGGCCGC

GTTGCTGGCG TTTTTCCATA GGCTCCGCCC CCCTGACGAG CATCACAAAA

ATCGACGCTC AAGTCAGAGG TGGCGAAACC CGACAGGACT ATAAAGATAC

CAGGCGTTTC CCCCTGGAAG CTCCCTCGTG CGCTCTCCTG TTCCGACCCT

GCCGCTTACC GGATACCTGT CCGCCTTTCT CCCTTCGGGA AGCGTGGCGC

TTTCTCATAG CTCACGCTGT AGGTATCTCA GTTCGGTGTA GGTCGTTCGC

TCCAAGCTGG GCTGTGTGCA CGAACCCCCC GTTCAGCCCG ACCGCTGCGC

CTTATCCGGT AACTATCGTC TTGAGTCCAA CCCGGTAAGA CACGACTTAT

CGCCACTGGC AGCAGCCACT GGTAACAGGA TTAGCAGAGC GAGGTATGTA

GGCGGTGCTA CAGAGTTCTT GAAGTGGTGG CCTAACTACG GCTACACTAG

AAGAACAGTA TTTGGTATCT GCGCTCTGCT GAAGCCAGTT ACCTTCGGAA

AAAGAGTTGG TAGCTCTTGA TCCGGCAAAC AAACCACCGC TGGTAGCGGT

GGTTTTTTTG TTTGCAAGCA GCAGATTACG CGCAGAAAAA AAGGATCTCA

AGAAGATCCT TTGATCTTTT CTACGGGGTC TGACGCTCAG TGGAACGAAA

ACTCACGTTA AGGGATTTTG GTCATGAGAT TATCAAAAAG GATCTTCACC

TAGATCCTTT TAAATTAAAA ATGAAGTTTT AAATCAATCT AAAGTATATA

TGAGTAAACT TGGTCTGACA GTTACCAATG CTTAATCAGT GAGGCACCTA

TCTCAGCGAT CTGTCTATTT CGTTCATCCA TAGTTGCCTG ACTCCCCGTC

GTGTAGATAA CTACGATACG GGAGGGCTTA CCATCTGGCC CCAGTGCTGC

AATGATACCG CGAGACCCAC GCTCACCGGC TCCAGATTTA TCAGCAATAA

ACCAGCCAGC CGGAAGGGCC GAGCGCAGAA GTGGTCCTGC AACTTTATCC

GCCTCCATCC AGTCTATTAA TTGTTGCCGG GAAGCTAGAG TAAGTAGTTC

GCCAGTTAAT AGTTTGCGCA ACGTTGTTGC CATTGCTACA GGCATCGTGG

TGTCACGCTC GTCGTTTGGT ATGGCTTCAT TCAGCTCCGG TTCCCAACGA

TCAAGGCGAG TTACATGATC CCCCATGTTG TGCAAAAAAG CGGTTAGCTC

CTTCGGTCCT CCGATCGTTG TCAGAAGTAA GTTGGCCGCA GTGTTATCAC

TCATGGTTAT GGCAGCACTG CATAATTCTC TTACTGTCAT GCCATCCGTA

AGATGCTTTT CTGTGACTGG TGAGTACTCA ACCAAGTCAT TCTGAGAATA

GTGTATGCGG CGACCGAGTT GCTCTTGCCC GGCGTCAATA CGGGATAATA

CCGCGCCACA TAGCAGAACT TTAAAAGTGC TCATCATTGG AAAACGTTCT

TCGGGGCGAA AACTCTCAAG GATCTTACCG CTGTTGAGAT CCAGTTCGAT

GTAACCCACT CGTGCACCCA ACTGATCTTC AGCATCTTTT ACTTTCACCA

GCGTTTCTGG GTGAGCAAAA ACAGGAAGGC AAAATGCCGC AAAAAAGGGA

ATAAGGGCGA CACGGAAATG TTGAATACTC ATACTCTTCC TTTTTCAATA

TTATTGAAGC ATTTATCAGG GTTATTGTCT CATGAGCGGA TACATATTTG

AATGTATTTA GAAAAATAAA CAAATAGGGG TTCCGCGCAC ATTTCCCCGA

AAAGTGCCAC CTGACGTCGA CGGATCGGGA GATCTCCCGA TCCCCTATGG

TGCACTCTCA GTACAATCTG CTCTGATGCC GCATAGTTAA GCCAGTATCT

GCTCCCTGCT TGTGTGTTGG AGGTCGCTGA GTAGTGCGCG AGCAAAATTT

AAGCTACAAC AAGGCAAGGC TTGACCGAC

SEQ ID NO: 43

Vector de Expresión de IgG4 pMORPH2® _h_Ig□4

TAATACGACT CACTATAGGG AGACCCAAGC TGGCTAGCGC CACCATGAAA

CACCTGTGGT TCTTCCTCCT GCTGGTGGCA GCTCCCAGAT GGGTCCTGTC

CCAGGTGCAA TTGCAACAGT CTGGTCCGGG CCTGGTGAAA CCGAGCCAAA

CCCTGAGCCT GACCTGTGCG ATTTCCGGAG ATAGCGTGAG CGATAATTCT

GCTGCTTGGT CTTGGATTCG CCAGTCTCCT GGGCGTGGCC TCGAGTGGCT

GGGCCTTATC TATCTTCGTA GCAAGTGGGA TAACGATTAT GCGGTGAGCG

TGAAAAGCCG GATTACCATC AACCCGGATA CTTCGAAAAA CCAGTTTAGC

CTGCAACTGA ACAGCGTGAC CCCGGAAGAT ACGGCCGTGT ATTATTGCGC

GCGTACTGGT CGTGCTGATG AGTTTGATGT TTGGGGCCAA GGCACCCTGG

TGACGGTTAG CTCAGCTTCC ACCAAGGGAC CATCCGTCTT CCCCCTGGCG

CCCTGCTCCA GGAGCACCTC CGAGAGCACA GCCGCCCTGG GCTGCCTGGT

CAAGGACTAC TTCCCCGAAC CGGTGACGGT GTCGTGGAAC TCAGGCGCCC

TGACCAGCGG CGTGCACACC TTCCCGGCTG TCCTACAGTC CTCAGGACTC

TACTCCCTCA GCAGCGTGGT GACCGTGCCC TCCAGCAGCT TGGGCACGAA

GACCTACACC TGCAACGTAG ATCACAAGCC CAGCAACACC AAGGTGGACA

AGAGAGTTGA GTCCAAATAT GGTCCCCCAT GCCCATCATG CCCAGCACCT

GAGTTCCTGG GGGGACCATC AGTCTTCCTG TTCCCCCCAA AACCCAAGGA

CACTCTCATG ATCTCCCGGA CCCCTGAGGT CACGTGCGTG GTGGTGGACG

TGAGCCAGGA AGACCCCGAG GTCCAGTTCA ACTGGTACGT GGATGGCGTG

GAGGTGCATA ATGCCAAGAC AAAGCCGCGG GAGGAGCAGT TCAACAGCAC

GTACCGTGTG GTCAGCGTCC TCACCGTCCT GCACCAGGAC TGGCTGAACG

GCAAGGAGTA CAAGTGCAAG GTCTCCAACA AAGGCCTCCC GTCCTCCATC

GAGAAAACCA TCTCCAAAGC CAAAGGGCAG CCCCGAGAGC CACAGGTGTA

CACCCTGCCC CCATCCCAGG AGGAGATGAC CAAGAACCAG GTCAGCCTGA

CCTGCCTGGT CAAAGGCTTC TACCCCAGCG ACATCGCCGT GGAGTGGGAG

AGCAATGGGC AGCCGGAGAA CAACTACAAG ACCACGCCTC CCGTGCTGGA

CTCCGACGGC TCCTTCTTCC TCTACAGCAG GCTAACCGTG GACAAGAGCA

GGTGGCAGGA GGGGAATGTC TTCTCATGCT CCGTGATGCA TGAGGCTCTG

CACAACCACT ACACACAGAA GAGCCTCTCC CTGTCTCTGG GTAAATGAGG

GCCCGTTTAA ACGGGTGGCA TCCCTGTGAC CCCTCCCCAG TGCCTCTCCT

GGCCCTGGAA GTTGCCACTC CAGTGCCCAC CAGCCTTGTC CTAATAAAAT

TAAGTTGCAT CATTTTGTCT GACTAGGTGT CCTTCTATAA TATTATGGGG

TGGAGGGGGG TGGTATGGAG CAAGGGGCAA GTTGGGAAGA CAACCTGTAG

GGCCTGCGGG GTCTATTGGG AACCAAGCTG GAGTGCAGTG GCACAATCTT

GGCTCACTGC AATCTCCGCC TCCTGGGTTC AAGCGATTCT CCTGCCTCAG

CCTCCCGAGT TGTTGGGATT CCAGGCATGC ATGACCAGGC TCACCTAATT

TTTGTTTTTT TGGTAGAGAC GGGGTTTCAC CATATTGGCC AGGCTGGTCT

CCAACTCCTA ATCTCAGGTG ATCTACCCAC CTTGGCCTCC CAAATTGCTG

GGATTACAGG CGTGAACCAC TGCTCCCTTC CCTGTCCTTC TGATTTTAAA

ATAACTATAC CAGCAGGAGG ACGTCCAGAC ACAGCATAGG CTACCTGGCC

ATGCCCAACC GGTGGGACAT TTGAGTTGCT TGCTTGGCAC TGTCCTCTCA

TGCGTTGGGT CCACTCAGTA GATGCCTGTT GAATTGGGTA CGCGGCATCG

ATTCCACGCG CCCTGTAGCG GCGCATTAAG CGCGGCGGGT GTGGTGGTTA

CGCGCAGCGT GACCGCTACA CTTGCCAGCG CCCTAGCGCC CGCTCCTTTC

GCTTTCTTCC CTTCCTTTCT CGCCACGTTC GCCGGCTTTC CCCGTCAAGC

TCTAAATCGG GGGCTCCCTT TAGGGTTCCG ATTTAGTGCT TTACGGCACC

TCGACCCCAA AAAACTTGAT TAGGGTGATG GTTCACGTAG TGGGCCATCG

CCCTGATAGA CGGTTTTTCG CCCTTTGACG TTGGAGTCCA CGTTCTTTAA

TAGTGGACTC TTGTTCCAAA CTGGAACAAC ACTCAACCCT ATCTCGGTCT

ATTCTTTTGA TTTATAAGGG ATTTTGCCGA TTTCGGCCTA TTGGTTAAAA

AATGAGCTGA TTTAACAAAA ATTTAACGCG AATTAATTCT GTGGAATGTG

TGTCAGTTAG GGTGTGGAAA GTCCCCAGGC TCCCCAGCAG GCAGAAGTAT

GCAAAGCATG CATCTCAATT AGTCAGCAAC CAGGTGTGGA AAGTCCCCAG

GCTCCCCAGC AGGCAGAAGT ATGCAAAGCA TGCATCTCAA TTAGTCAGCA

ACCATAGTCC CGCCCCTAAC TCCGCCCATC CCGCCCCTAA CTCCGCCCAG

TTCCGCCCAT TCTCCGCCCC ATGGCTGACT AATTTTTTTT ATTTATGCAG

AGGCCGAGGC CGCCTCTGCC TCTGAGCTAT TCCAGAAGTA GTGAGGAGGC

TTTTTTGGAG GCCTAGGCTT TTGCAAAAAG CTCCCGGGAG CTTGTATATC

CATTTTCGGA TCTGATCAAG AGACAGGATG AGGATCGTTT CGCATGATTG

AACAAGATGG ATTGCACGCA GGTTCTCCGG CCGCTTGGGT GGAGAGGCTA

TTCGGCTATG ACTGGGCACA ACAGACAATC GGCTGCTCTG ATGCCGCCGT

GTTCCGGCTG TCAGCGCAGG GGCGCCCGGT TCTTTTTGTC AAGACCGACC

TGTCCGGTGC CCTGAATGAA CTGCAGGACG AGGCAGCGCG GCTATCGTGG

CTGGCCACGA CGGGCGTTCC TTGCGCAGCT GTGCTCGACG TTGTCACTGA

AGCGGGAAGG GACTGGCTGC TATTGGGCGA AGTGCCGGGG CAGGATCTCC

TGTCATCTCA CCTTGCTCCT GCCGAGAAAG TATCCATCAT GGCTGATGCA

ATGCGGCGGC TGCATACGCT TGATCCGGCT ACCTGCCCAT TCGACCACCA

AGCGAAACAT CGCATCGAGC GAGCACGTAC TCGGATGGAA GCCGGTCTTG

TCGATCAGGA TGATCTGGAC GAAGAGCATC AGGGGCTCGC GCCAGCCGAA

GTGTTCGCCA GGCTCAAGGC GCGCATGCCC GACGGCGAGG ATCTCGTCGT

GACCCATGGC GATGCCTGCT TGCCGAATAT CATGGTGGAA AATGGCCGCT

292

TTTCTGGATT CATCGACTGT GGCCGGCTGG GTGTGGCGGA CCGCTATCAG

GACATAGCGT TGGCTACCCG TGATATTGCT GAAGAGCTTG GCGGCGAATG

GGCTGACCGC TTCCTCGTGC TTTACGGTAT CGCCGCTCCC GATTCGCAGC

GCATCGCCTT CTATCGCCTT CTTGACGAGT TCTTCTGAGC GGGACTCTGG

GGTTCGAAAT GACCGACCAA GCGACGCCCA ACCTGCCATC ACGAGATTTC

GATTCCACCG CCGCCTTCTA TGAAAGGTTG GGCTTCGGAA TCGTTTTCCG

GGACGCCGGC TGGATGATCC TCCAGCGCGG GGATCTCATG CTGGAGTTCT

TCGCCCACCC CAACTTGTTT ATTGCAGCTT ATAATGGTTA CAAATAAAGC

AATAGCATCA CAAATTTCAC AAATAAAGCA TTTTTTTCAC TGCATTCTAG

TTGTGGTTTG TCCAAACTCA TCAATGTATC TTATCATGTC TGTATACCGT

CGACCTCTAG CTAGAGCTTG GCGTAATCAT GGTCATAGCT GTTTCCTGTG

TGAAATTGTT ATCCGCTCAC AATTCCACAC AACATACGAG CCGGAAGCAT

AAAGTGTAAA GCCTGGGGTG CCTAATGAGT GAGCTAACTC ACATTAATTG

CGTTGCGCTC ACTGCCCGCT TTCCAGTCGG GAAACCTGTC GTGCCAGCTG

CATTAATGAA TCGGCCAACG CGCGGGGAGA GGCGGTTTGC GTATTGGGCG

CTCTTCCGCT TCCTCGCTCA CTGACTCGCT GCGCTCGGTC GTTCGGCTGC

GGCGAGCGGT ATCAGCTCAC TCAAAGGCGG TAATACGGTT ATCCACAGAA

TCAGGGGATA ACGCAGGAAA GAACATGTGA GCAAAAGGCC AGCAAAAGGC

CAGGAACCGT AAAAAGGCCG CGTTGCTGGC GTTTTTCCAT AGGCTCCGCC

CCCCTGACGA GCATCACAAA AATCGACGCT CAAGTCAGAG GTGGCGAAAC

CCGACAGGAC TATAAAGATA CCAGGCGTTT CCCCCTGGAA GCTCCCTCGT

GCGCTCTCCT GTTCCGACCC TGCCGCTTAC CGGATACCTG TCCGCCTTTC

TCCCTTCGGG AAGCGTGGCG CTTTCTCATA GCTCACGCTG TAGGTATCTC

AGTTCGGTGT AGGTCGTTCG CTCCAAGCTG GGCTGTGTGC ACGAACCCCC

CGTTCAGCCC GACCGCTGCG CCTTATCCGG TAACTATCGT CTTGAGTCCA

ACCCGGTAAG ACACGACTTA TCGCCACTGG CAGCAGCCAC TGGTAACAGG

ATTAGCAGAG CGAGGTATGT AGGCGGTGCT ACAGAGTTCT TGAAGTGGTG

GCCTAACTAC GGCTACACTA GAAGAACAGT ATTTGGTATC TGCGCTCTGC

TGAAGCCAGT TACCTTCGGA AAAAGAGTTG GTAGCTCTTG ATCCGGCAAA

CAAACCACCG CTGGTAGCGG TGGTTTTTTT GTTTGCAAGC AGCAGATTAC

GCGCAGAAAA AAAGGATCTC AAGAAGATCC TTTGATCTTT TCTACGGGGT

CTGACGCTCA GTGGAACGAA AACTCACGTT AAGGGATTTT GGTCATGAGA

TTATCAAAAA GGATCTTCAC CTAGATCCTT TTAAATTAAA AATGAAGTTT

TAAATCAATC TAAAGTATAT ATGAGTAAAC TTGGTCTGAC AGTTACCAAT

GCTTAATCAG TGAGGCACCT ATCTCAGCGA TCTGTCTATT TCGTTCATCC

ATAGTTGCCT GACTCCCCGT CGTGTAGATA ACTACGATAC GGGAGGGCTT

ACCATCTGGC CCCAGTGCTG CAATGATACC GCGAGACCCA CGCTCACCGG

CTCCAGATTT ATCAGCAATA AACCAGCCAG CCGGAAGGGC CGAGCGCAGA

AGTGGTCCTG CAACTTTATC CGCCTCCATC CAGTCTATTA ATTGTTGCCG

GGAAGCTAGA GTAAGTAGTT CGCCAGTTAA TAGTTTGCGC AACGTTGTTG

CCATTGCTAC AGGCATCGTG GTGTCACGCT CGTCGTTTGG TATGGCTTCA

TTCAGCTCCG GTTCCCAACG ATCAAGGCGA GTTACATGAT CCCCCATGTT

GTGCAAAAAA GCGGTTAGCT CCTTCGGTCC TCCGATCGTT GTCAGAAGTA

AGTTGGCCGC AGTGTTATCA CTCATGGTTA TGGCAGCACT GCATAATTCT

CTTACTGTCA TGCCATCCGT AAGATGCTTT TCTGTGACTG GTGAGTACTC

AACCAAGTCA TTCTGAGAAT AGTGTATGCG GCGACCGAGT TGCTCTTGCC

CGGCGTCAAT ACGGGATAAT ACCGCGCCAC ATAGCAGAAC TTTAAAAGTG

CTCATCATTG GAAAACGTTC TTCGGGGCGA AAACTCTCAA GGATCTTACC

GCTGTTGAGA TCCAGTTCGA TGTAACCCAC TCGTGCACCC AACTGATCTT

CAGCATCTTT TACTTTCACC AGCGTTTCTG GGTGAGCAAA AACAGGAAGG

CAAAATGCCG CAAAAAAGGG AATAAGGGCG ACACGGAAAT GTTGAATACT

CATACTCTTC CTTTTTCAAT ATTATTGAAG CATTTATCAG GGTTATTGTC

TCATGAGCGG ATACATATTT GAATGTATTT AGAAAAATAA ACAAATAGGG

GTTCCGCGCA CATTTCCCCG AAAAGTGCCA CCTGACGTCG ACGGATCGGG

AGATCTCCCG ATCCCCTATG GTGCACTCTC AGTACAATCT GCTCTGATGC

CGCATAGTTA AGCCAGTATC TGCTCCCTGC TTGTGTGTTG GAGGTCGCTG

AGTAGTGCGC GAGCAAAATT TAAGCTACAA CAAGGCAAGG CTTGACCGAC

ATTTGCATGA AGAATCTGCT TAGGGTTAGG CGTTTTGCGC TGCTTCGCGA

TGTACGGGCC AGATATACGC GTTGACATTG ATTATTGACT AGTTATTAAT

AGTAATCAAT TACGGGGTCA TTAGTTCATA GCCCATATAT GGAGTTCCGC

GTTACATAAC TTACGGTAAA TGGCCCGCCT GGCTGACCGC CCAACGACCC

CCGCCCATTG ACGTCAATAA TGACGTATGT TCCCATAGTA ACGCCAATAG

GGACTTTCCA TTGACGTCAA TGGGTGGAGT ATTTACGGTA AACTGCCCAC

TTGGCAGTAC ATCAAGTGTA TCATATGCCA AGTACGCCCC CTATTGACGT

CAATGACGGT AAATGGCCCG CCTGGCATTA TGCCCAGTAC ATGACCTTAT

GGGACTTTCC TACTTGGCAG TACATCTACG TATTAGTCAT CGCTATTACC

ATGGTGATGC GGTTTTGGCA GTACATCAAT GGGCGTGGAT AGCGGTTTGA

CTCACGGGGA TTTCCAAGTC TCCACCCCAT TGACGTCAAT GGGAGTTTGT

TTTGGCACCA AAATCAACGG GACTTTCCAA AATGTCGTAA CAACTCCGCC

CCATTGACGC AAATGGGCGG TAGGCGTGTA CGGTGGGAGG TCTATATAAG

CAGAGCTCTC TGGCTAACTA GAGAACCCAC TGCTTACTGG CTTATCGAAA

SEQ ID NO: 44

Vector de Expresión de Cadena Lambda de IgG

pMORPH®2_h_Ig_lambda2

TAATACGACT CACTATAGGG AGACCCAAGC TGGCTAGCGC CACCATGGCC

TGGGCTCTGC TGCTCCTCAC CCTCCTCACT CAGGGCACAG GATCCTGGGC

TGATATCGTG CTGACCCAGC CGCCTTCAGT GAGTGGCGCA CCAGGTCAGC

GTGTGACCAT CTCGTGTAGC GGCAGCAGCA GCAACATTGG TAATAATTAT

GTGTCTTGGT ACCAGCAGTT GCCCGGGACG GCGCCGAAAC TTCTGATTTC

TCGTAATTCT AAGCGTCCCT CAGGCGTGCC GGATCGTTTT AGCGGATCCA

AAAGCGGCAC CAGCGCGAGC CTTGCGATTA CGGGCCTGCA AAGCGAAGAC

GAAGCGGATT ATTATTGCTC TACTTATGAT ACTTTTTCTA TTGTGTTTGG

CGGCGGCACG AAGTTAACCG TCCTAGGTCA GCCCAAGGCT GCCCCCTCGG

TCACTCTGTT CCCGCCCTCC TCTGAGGAGC TTCAAGCCAA CAAGGCCACA

CTGGTGTGTC TCATAAGTGA CTTCTACCCG GGAGCCGTGA CAGTGGCCTG

GAAGGCAGAT AGCAGCCCCG TCAAGGCGGG AGTGGAGACC ACCACACCCT

CCAAACAAAG CAACAACAAG TACGCGGCCA GCAGCTATCT GAGCCTGACG

CCTGAGCAGT GGAAGTCCCA CAGAAGCTAC AGCTGCCAGG TCACGCATGA

AGGGAGCACC GTGGAGAAGA CAGTGGCCCC TACAGAATGT TCATAGGGGC

CCGTTTAAAC GGGTGGCATC CCTGTGACCC CTCCCCAGTG CCTCTCCTGG

CCCTGGAAGT TGCCACTCCA GTGCCCACCA GCCTTGTCCT AATAAAATTA

AGTTGCATCA TTTTGTCTGA CTAGGTGTCC TTCTATAATA TTATGGGGTG

GAGGGGGGTG GTATGGAGCA AGGGGCAAGT TGGGAAGACA ACCTGTAGGG

CCTGCGGGGT CTATTGGGAA CCAAGCTGGA GTGCAGTGGC ACAATCTTGG

CTCACTGCAA TCTCCGCCTC CTGGGTTCAA GCGATTCTCC TGCCTCAGCC

TCCCGAGTTG TTGGGATTCC AGGCATGCAT GACCAGGCTC ACCTAATTTT

TGTTTTTTTG GTAGAGACGG GGTTTCACCA TATTGGCCAG GCTGGTCTCC

AACTCCTAAT CTCAGGTGAT CTACCCACGT TGGCCTCCCA AATTGCTGGG

ATTACAGGCG TGAACCACTG CTCCCTTCCC TGTCCTTCTG ATTTTAAAAT

AACTATACCA GCAGGAGGAC GTCCAGACAC AGCATAGGCT ACCTGGCCAT

GCCCAACCGG TGGGACATTT GAGTTGCTTG CTTGGCACTG TCCTCTCATG

CGTTGGGTCC ACTCAGTAGA TGCCTGTTGA ATTGGGTACG CGGCATCGAT

TCCACGCGCC CTGTAGCGGC GCATTAAGCG CGGCGGGTGT GGTGGTTACG

CGCAGCGTGA CCGCTACACT TGCCAGCGCC CTAGCGCCCG CTCCTTTCGC

TTTCTTCCCT TCCTTTCTCG CCACGTTCGC CGGCTTTCCC CGTCAAGCTC

TAAATCGGGG GCTCCCTTTA GGGTTCCGAT TTAGTGCTTT ACGGCACCTC

GACCCCAAAA AACTTGATTA GGGTGATGGT TCACGTAGTG GGCCATCGCC

CTGATAGACG GTTTTTCGCC CTTTGACGTT GGAGTCCACG TTCTTTAATA

GTGGACTCTT GTTCCAAACT GGAACAACAC TCAACCCTAT CTCGGTCTAT

TCTTTTGATT TATAAGGGAT TTTGGGGATT TCGGCCTATT GGTTAAAAAA

TGAGCTGATT TAACAAAAAT TTAACGCGAA TTAATTCTGT GGAATGTGTG

TCAGTTAGGG TGTGGAAAGT CCCCAGGCTC CCCAGGCAGG CAGAAGTATG

CAAAGCATGC ATCTCAATTA GTCAGCAACC AGGTGTGGAA AGTCCCCAGG

CTCCCCAGCA GGCAGAAGTA TGCAAAGCAT GCATCTCAAT TAGTCAGCAA

CCATAGTCCC GCCCCTAACT CCGCCCATCC CGCCCCTAAC TCCGCCCAGT

TCCGCCCATT CTCCGCCCGA TGGCTGACTA ATTTTTTTTA TTTATGCAGA

GGCCGAGGCC GCCTCTGCCT CTGAGCTATT CCAGAAGTAG TGAGGAGGCT

TTTTTGGAGG CCTAGGCTTT TGCAAAAAGC TCCCGGGAGC TTGTATATCC

ATTTTCGGAT CTGATCAGCA CGTGTTGACA ATTAATCATC GGCATAGTAT

ATCGGCATAG TATAATACGA CAAGGTGAGG AACTAAACCA TGGCCAAGTT

GACCAGTGCC GTTCCGGTGC TCACCGCGCG CGACGTCGCC GGAGCGGTCG

AGTTCTGGAC CGACCGGCTC GGGTTCTCCC GGGACTTCGT GGAGGACGAC

TTCGCCGGTG TGGTCCGGGA CGACGTGACC CTGTTCATCA GCGCGGTCCA

GGACCAGGTG GTGCCGGACA ACACCCTGGC CTGGGTGTGG GTGCGCGGCC

TGGACGAGCT GTACGCCGAG TGGTCGGAGG TCGTGTCCAC GAACTTCCGG

GACGCCTCCG GGCCGGCCAT GACCGAGATC GGCGAGCAGC CGTGGGGGCG

GGAGTTCGCC CTGCGCGACC CGGCCGGCAA CTGCGTGCAC TTCGTGGCCG

AGGAGCAGGA CTGACACGTG CTACGAGATT TCGATTCCAC CGCCGCCTTC

TATGAAAGGT TGGGCTTCGG AATCGTTTTC CGGGACGCCG GCTGGATGAT

CCTCCAGCGC GGGGATCTCA TGCTGGAGTT CTTCGCCCAC CCCAACTTGT

TTATTGCAGC TTATAATGGT TACAAATAAA GCAATAGCAT CACAAATTTC

ACAAATAAAG CATTTTTTTC ACTGCATTCT AGTTGTGGTT TGTCCAAACT

CATCAATGTA TCTTATCATG TCTGTATACC GTCGACCTCT AGCTAGAGCT

TGGCGTAATC ATGGTCATAG CTGTTTCCTG TGTGAAATTG TTATCCGCTC

ACAATTCCAC ACAACATACG AGCCGGAAGC ATAAAGTGTA AAGCCTGGGG

TGCCTAATGA GTGAGCTAAC TCACATTAAT TGCGTTGCGC TCACTGCCCG

CTTTCCAGTC GGGAAACCTG TCGTGCCAGC TGCATTAATG AATCGGCCAA

CGCGCGGGGA GAGGCGGTTT GCGTATTGGG CGCTCTTCCG CTTCCTCGCT

CACTGACTCG CTGCGCTCGG TCGTTCGGCT GCGGCGAGCG GTATCAGCTC

ACTCAAAGGC GGTAATACGG TTATCCACAG AATCAGGGGA TAACGCAGGA

AAGAACATGT GAGCAAAAGG CCAGCAAAAG GCCAGGAACC GTAAAAAGGC

CGCGTTGCTG GCGTTTTTCC ATAGGCTCCG CCCCCCTGAC GAGCATCACA

AAAATCGACG CTCAAGTCAG AGGTGGCGAA ACCCGACAGG ACTATAAAGA

TACCAGGCGT TTCCCCCTGG AAGCTCCCTC GTGCGCTCTC CTGTTCCGAC

CCTGCCGCTT ACCGGATACC TGTCCGCCTT TCTCCCTTCG GGAAGCGTGG

CGCTTTCTCA ATGCTCACGC TGTAGGTATC TCAGTTCGGT GTAGGTCGTT

CGCTCCAAGC TGGGCTGTGT GCACGAACCC CCCGTTCAGC CCGACCGCTG

CGCCTTATCC GGTAACTATC GTCTTGAGTC CAACCCGGTA AGACACGACT

TATCGCCACT GGCAGCAGCC ACTGGTAACA GGATTAGCAG AGCGAGGTAT

GTAGGCGGTG CTACAGAGTT CTTGAAGTGG TGGCCTAACT ACGGCTACAC

TAGAAGGACA GTATTTGGTA TCTGCGCTCT GCTGAAGCCA GTTACCTTCG

GAAAAAGAGT TGGTAGCTCT TGATCCGGCA AACAAACCAC CGCTGGTAGC

GGTGGTTTTT TTGTTTGCAA GCAGCAGATT ACGCGCAGAA AAAAAGGATC

TCAAGAAGAT CCTTTGATCT TTTCTACGGG GTCTGACGCT CAGTGGAACG

AAAACTCACG TTAAGGGATT TTGGTCATGA GATTATCAAA AAGGATCTTC

ACCTAGATCC TTTTAAATTA AAAATGAAGT TTTAAATCAA TCTAAAGTAT

ATATGAGTAA ACTTGGTCTG ACAGTTACCA ATGCTTAATC AGTGAGGCAC

CTATCTCAGC GATCTGTCTA TTTCGTTCAT CCATAGTTGC CTGACTCCCC

GTCGTGTAGA TAACTACGAT ACGGGAGGGC TTACCATCTG GCCCCAGTGC

TGCAATGATA CCGCGAGACC CACGCTCACC GGCTCCAGAT TTATCAGCAA

TAAACCAGCC AGCCGGAAGG GCCGAGCGCA GAAGTGGTCC TGCAACTTTA

TCCGCCTCCA TCCAGTCTAT TAATTGTTGC CGGGAAGCTA GAGTAAGTAG

TTCGCCAGTT AATAGTTTGC GCAACGTTGT TGCCATTGCT ACAGGCATCG

TGGTGTCACG CTCGTCGTTT GGTATGGCTT CATTCAGCTC CGGTTCCCAA

CGATCAAGGC GAGTTACATG ATCCCCCATG TTGTGCAAAA AAGCGGTTAG

CTCCTTCGGT CCTCCGATCG TTGTCAGAAG TAAGTTGGCC GCAGTGTTAT

CACTCATGGT TATGGCAGCA CTGCATAATT CTCTTACTGT CATGCCATCC

GTAAGATGCT TTTCTGTGAC TGGTGAGTAC TCAACCAAGT CATTCTGAGA

ATAGTGTATG CGGCGACCGA GTTGCTCTTG CCCGGCGTCA ATACGGGATA

ATACCGCGCC ACATAGCAGA ACTTTAAAAG TGCTCATCAT TGGAAAACGT

TCTTCGGGGC GAAAACTCTC AAGGATCTTA CCGCTGTTGA GATCCAGTTC

GATGTAACCC ACTCGTGCAC CCAACTGATC TTCAGCATCT TTTACTTTCA

CCAGCGTTTC TGGGTGAGCA AAAACAGGAA GGCAAAATGC CGCAAAAAAG

GGAATAAGGG CGACACGGAA ATGTTGAATA CTCATACTCT TCCTTTTTCA

ATATTATTGA AGCATTTATC AGGGTTATTG TCTCATGAGC GGATACATAT

TTGAATGTAT TTAGAAAAAT AAACAAATAG GGGTTCCGCG CACATTTCCC

CGAAAAGTGC CACCTGACGT CGACGGATCG GGAGATCTCC CGATCCCCTA

TGGTCGACTC TCAGTACAAT CTGCTCTGAT GCCGCATAGT TAAGCCAGTA

TCTGCTCCCT GCTTGTGTGT TGGAGGTCGC TGAGTAGTGC GCGAGCAAAA

TTTAAGCTAC AACAAGGCAA GGCTTGACCG ACAATTGCAT GAAGAATCTG

CTTAGGGTTA GGCGTTTTGC GCTGCTTCGC GATGTACGGG CCAGATATAC

GCGTTGACAT TGATTATTGA CTAGTTATTA ATAGTAATCA ATTACGGGGT

CATTAGTTCA TAGCCCATAT ATGGAGTTCC GCGTTACATA ACTTACGGTA

AATGGCCCGC CTGGCTGACC GCCCAACGAC CCCCGCCCAT TGACGTCAAT

AATGACGTAT GTTCCCATAG TAACGCCAAT AGGGACTTTC CATTGACGTC

AATGGGTGGA CTATTTACGG TAAACTGCCC ACTTGGCAGT ACATCAAGTG

TATCATATGC CAAGTACGCC CCCTATTGAC GTCAATGACG GTAAATGGCC

CGCCTGGCAT TATGCCCAGT ACATGACCTT ATGGGACTTT CCTACTTGGC

AGTACATCTA CGTATTAGTC ATCGCTATTA CCATGGTGAT GCGGTTTTGG

CAGTACATCA ATGGGCGTGG ATAGCGGTTT GACTCACGGG GATTTCCAAG

TCTCCACCCC ATTGACGTCA ATGGGAGTTT GTTTTGGCAC CAAAATCAAC

GGGACTTTCC AAAATGTCGT AACAACTCCG CCCCATTGAC GCAAATGGGC

GGTAGGCGTG TACGGTGGGA GGTCTATATA AGCAGAGCTC TCTGGCTAAC

TAGAGAACCC ACTGCTTACT GGCTTATCGA AAT

SEQ ID NO: 45

Vector de Expresión de Cadena kappa de IgG

pMORPH®2_h_Ig_kappa

TAATACGACT CACTATAGGG AGACCCAAGC TGGCTAGCGC CACCATGGTG

TTGCAGACCC AGGTCTTCAT TTCTCTGTTG CTCTGGATCT CTGGTGCCTA

CGGGGATATC CAGATGACCC AGAGCCCGTC TAGCCTGAGC GCGAGCGTGG

GTGATCGTGT GACCATTACC TGCAGAGCGA GCCAGTCTAT TTCTAATTGG

CTGAATTGGT ACCAGCAGAA ACCAGGTAAA GCACCGAAAC TATTAATTTA

TAAGGCTTCT ACTTTGCAAA GCGGGGTCCC GTCCCGTTTT AGCGGCTCTG

GATCCGGCAC TGATTTTACC CTGACCATTA GCAGCCTGCA ACCTGAAGAC

TTTGCGACTT ATTATTGCCA GCAGTATGGT AATATTCCTA TTACCTTTGG

CCAGGGTACG AAAGTTGAAA TTAAACGTAC GGTGGCTGCA CCATCTGTCT

TCATCTTCCC GCCATCTGAT GAGCAGTTGA AATCTGGAAC TGCCTCTGTT

GTGTGCCTGC TGAATAACTT CTATCCCAGA GAGGCCAAAG TACAGTGGAA

GGTGGATAAC GCCCTCCAAT CGGGTAACTC CCAGGAGAGT GTCACAGAGC

AGGACAGCAA GGACAGCACC TACAGCCTCA GCAGCACCCT GACGCTGAGC

AAAGCAGACT ACGAGAAACA CAAAGTCTAC GCCTGCGAAG TCACCCATCA

GGGCCTGAGC TCGCCCGTCA CAAAGAGCTT CAACAGGGGA GAGTGTTAGG

GGCCCGTTTA AACGGGTGGC ATCCCTGTGA CCCCTCCCCA GTGCCTCTCC

TGGCCCTGGA AGTTGCCACT CCAGTGCCCA CCAGCCTTGT CCTAATAAAA

TTAAGTTGCA TCATTTTGTC TGACTAGGTG TCCTTCTATA ATATTATGGG

GTGGAGGGGG GTGGTATGGA GCAAGGGGCA AGTTGGGAAG ACAACCTGTA

GGGCCTGCGG GGTCTATTGG GAACCAAGCT GGAGTGCAGT GGCACAATCT

TGGCTCACTG CAATCTCCGC CTCCTGGGTT CAAGCGATTC TCCTGCCTCA

GCCTCCCGAG TTGTTGGGAT TCCAGGCATG CATGACCAGG CTCACCTAAT

TTTTGTTTTT TTGGTAGAGA CGGGGTTTCA CCATATTGGC CAGGCTGGTC

TCCAACTCCT AATCTCAGGT GATCTACCCA CCTTGGCCTC CCAAATTGCT

GGGATTACAG GCGTGAACCA CTGCTCCCTT CCCTGTCCTT CTGATTTTAA

AATAACTATA CCAGCAGGAG GACGTCCAGA CACAGCATAG GCTACCTGGC

CATGCCCAAC CGGTGGGACA TTTGAGTTGC TTGCTTGGCA CTGTCCTCTC

ATGCGTTGGG TCCACTCAGT AGATGCCTGT TGAATTGGGT ACGCGGCATC

GATTCCACGC GCCCTGTAGC GGCGCATTAA GCGCGGCGGG TGTGGTGGTT

ACGCGCAGCG TGACCGCTAC ACTTGCCAGC GCCCTAGCGC CCGCTCCTTT

CGCTTTCTTC CCTTCCTTTC TCGCCACGTT CGCCGGCTTT CCCCGTCAAG

CTCTAAATCG GGGGCTCCCT TTAGGGTTCC GATTTAGTGC TTTACGGCAC

CTCGACCCCA AAAAACTTGA TTAGGGTGAT GGTTCACGTA GTGGGCCATC

GCCCTGATAG ACGGTTTTTC GCCCTTTGAC GTTGGAGTCC ACGTTCTTTA

ATAGTGGACT CTTGTTCCAA ACTGGAACAA CACTCAACCC TATCTCGGTC

TATTCTTTTG ATTTATAAGG GATTTTGGGG ATTTCGGGCT ATTGGTTAAA

AAATGAGCTG ATTTAACAAA AATTTAACGC GAATTAATTC TGTGGAATGT

GTGTCAGTTA GGGTGTGGAA AGTCCCCAGG CTCCCCAGGC AGGCAGAAGT

ATGCAAAGCA TGCATCTCAA TTAGTCAGCA ACCAGGTGTG GAAAGTCCCC

AGGCTCCCCA GCAGGCAGAA GTATGCAAAG CATGCATGTC AATTAGTCAG

CAACCATAGT CCCGCCCCTA ACTCCGCCCA TCCCGCCCCT AACTCCGCCC

AGTTCCGCCC ATTCTCCGCC CCATGGCTGA CTAATTTTTT TTATTTATGC

AGAGGCCGAG GCCGCCTCTG CCTCTGAGCT ATTCCAGAAG TAGTGAGGAG

GCTTTTTTGG AGGCCTAGGC TTTTGCAAAA AGCTCCCGGG AGCTTGTATA

TCCATTTTCG GATCTGATCA GCACGTGTTG ACAATTAATC ATCGGCATAG

TATATCGGCA TAGTATAATA CGACAAGGTG AGGAACTAAA CCATGGCCAA

GTTGACCAGT GCCGTTCCGG TGCTCACCGC GCGCGACGTC GCCGGAGCGG

TCGAGTTCTG GACCGACCGG CTCGGGTTCT CCCGGGACTT CGTGGAGGAC

GACTTCGCCG GTGTGGTCCG GGACGACGTG ACCCTGTTCA TCAGCGCGGT

CCAGGACCAG GTGGTGCCGG ACAACACCCT GGCCTGGGTG TGGGTGCGCG

GCCTGGACGA GCTGTACGCC GAGTGGTCGG AGGTCGTGTC CACGAACTTC

CGGGACGCCT CCGGGCCGGC CATGACCGAG ATCGGCGAGC AGCCGTGGGG

GCGGGAGTTC GCCCTGCGCG ACCCGGCCGG CAACTGCGTG CACTTCGTGG

CCGAGGAGCA GGACTGACAC GTGCTACGAG ATTTCGATTC CACCGCCGCC

TTCTATGAAA GGTTGGGCTT CGGAATCGTT TTCCGGGACG CCGGCTGGAT

GATCCTCCAG CGCGGGGATC TCATGCTGGA GTTCTTCGCC CACCCCAACT

TGTTTATTGC AGCTTATAAT GGTTACAAAT AAAGCAATAG CATCACAAAT

TTCACAAATA AAGCATTTTT TTCACTGCAT TCTAGTTGTG GTTTGTCCAA

ACTCATCAAT GTATCTTATC ATGTCTGTAT ACCGTCGACC TCTAGCTAGA

GCTTGGCGTA ATCATGGTCA TAGCTGTTTC CTGTGTGAAA TTGTTATCCG

CTCACAATTC CACACAACAT ACGAGCCGGA AGCATAAAGT GTAAAGCCTG

GGGTGCCTAA TGAGTGAGCT AACTCACATT AATTGCGTTG CGCTCACTGC

CCGCTTTCCA GTCGGGAAAC CTGTCGTGCC AGCTGCATTA ATGAATCGGC

CAACGCGCGG GGAGAGGCGG TTTGCGTATT GGGCGCTCTT CCGCTTCCTC

GCTCACTGAC TCGCTGCGCT CGGTCGTTCG GCTGCGGCGA GCGGTATCAG

CTCACTCAAA GGCGGTAATA CGGTTATCCA CAGAATCAGG GGATAACGCA

GGAAAGAACA TGTGAGCAAA AGGCCAGCAA AAGGCCAGGA ACCGTAAAAA

GGCCGCGTTG CTGGCGTTTT TCCATAGGCT CCGCCCCCCT GACGAGCATC

ACAAAAATCG ACGCTCAAGT CAGAGGTGGC GAAACCCGAC AGGACTATAA

AGATACCAGG CGTTTCCCCC TGGAAGCTCC CTCGTGCGCT CTCCTGTTCC

GACCCTGCCG CTTACCGGAT ACCTGTCCGC CTTTCTCCCT TCGGGAAGCG

TGGCGCTTTC TCAATGCTCA CGCTGTAGGT ATCTCAGTTC GGTGTAGGTC

GTTCGCTCCA AGCTGGGCTG TGTGCACGAA CCCCCCGTTC AGCCCGACCG

CTGCGCCTTA TCCGGTAACT ATCGTCTTGA GTCCAACCCG GTAAGACACG

ACTTATCGCC ACTGGCAGCA GCCACTGGTA ACAGGATTAG CAGAGCGAGG

TATGTAGGCG GTGCTACAGA GTTCTTGAAG TGGTGGCCTA ACTACGGCTA

CACTAGAAGG ACAGTATTTG GTATCTGCGC TCTGCTGAAG CCAGTTACCT

TCGGAAAAAG AGTTGGTAGC TCTTGATCCG GCAAACAAAC CACCGCTGGT

AGCGGTGGTT TTTTTGTTTG CAAGCAGCAG ATTACGCGCA GAAAAAAAGG

ATCTCAAGAA GATCCTTTGA TCTTTTCTAC GGGGTCTGAC GCTCAGTGGA

ACGAAAACTC ACGTTAAGGG ATTTTGGTCA TGAGATTATC AAAAAGGATC

TTCACCTAGA TCCTTTTAAA TTAAAAATGA AGTTTTAAAT CAATCTAAAG

TATATATGAG TAAACTTGGT CTGACAGTTA CCAATGCTTA ATCAGTGAGG

CACCTATCTC AGCGATCTGT CTATTTCGTT CATCCATAGT TGCCTGACTC

CCCGTCGTGT AGATAACTAC GATACGGGAG GGCTTACCAT CTGGCCCCAG

TGCTGCAATG ATACCGCGAG ACCCACGCTC ACCGGCTCCA GATTTATCAG

CAATAAACCA GCCAGCCGGA AGGGCCGAGC GCAGAAGTGG TCCTGCAACT

TTATCCGCCT CCATCCAGTC TATTAATTGT TGCCGGGAAG CTAGAGTAAG

TAGTTCGCCA GTTAATAGTT TGCGCAACGT TGTTGCCATT GCTACAGGCA

TCGTGGTGTC ACGCTCGTCG TTTGGTATGG CTTCATTCAG CTCCGGTTCC

CAACGATCAA GGCGAGTTAC ATGATCCCCC ATGTTGTGCA AAAAAGCGGT

TAGCTCCTTC GGTCCTCCGA TCGTTGTCAG AAGTAAGTTG GCCGCAGTGT

TATCACTCAT GGTTATGGCA GCACTGCATA ATTCTCTTAC TGTCATGCCA

TCCGTAAGAT GCTTTTCTGT GACTGGTGAG TACTCAACCA AGTCATTCTG

AGAATAGTGT ATGCGGCGAC CGAGTTGCTC TTGCCCGGCG TCAATACGGG

ATAATACCGC GCCACATAGC AGAACTTTAA AAGTGCTCAT CATTGGAAAA

CGTTCTTCGG GGCGAAAACT CTCAAGGATC TTACCGCTGT TGAGATCCAG

TTCGATGTAA CCCACTCGTG CACCCAACTG ATCTTCAGCA TCTTTTACTT

TCACCAGCGT TTCTGGGTGA GCAAAAACAG GAAGGCAAAA TGCCGCAAAA

AAGGGAATAA GGGCGACACG GAAATGTTGA ATACTCATAC TCTTCCTTTT

TCAATATTAT TGAAGCATTT ATCAGGGTTA TTGTCTCATG AGCGGATACA

TATTTGAATG TATTTAGAAA AATAAACAAA TAGGGGTTCC GCGCACATTT

CCCCGAAAAG TGCCACCTGA CGTCGACGGA TCGGGAGATC TCCCGATCCC

CTATGGTCGA CTCTCAGTAC AATCTGCTCT GATGCCGCAT AGTTAAGCCA

GTATCTGCTC CCTGCTTGTG TGTTGGAGGT CGCTGAGTAG TGCGCGAGCA

AAATTTAAGC TACAACAAGG CAAGGCTTGA CCGACAATTG CATGAAGAAT

CTGCTTAGGG TTAGGCGTTT TGCGCTGCTT CGCGATGTAC GGGCCAGATA

TACGCGTTGA CATTGATTAT TGACTAGTTA TTAATAGTAA TCAATTACGG

GGTCATTAGT TCATAGCCCA TATATGGAGT TCCGCGTTAC ATAACTTACG

GTAAATGGCC CGCCTGGCTG ACCGCCCAAC GACCCCCGCC CATTGACGTC

AATAATGACG TATGTTCCCA TAGTAACGCC AATAGGGACT TTCCATTGAC

GTCAATGGGT GGACTATTTA CGGTAAACTG CCCACTTGGC AGTACATCAA

GTGTATCATA TGCCAAGTAC GCCCCCTATT GACGTCAATG ACGGTAAATG

GCCCGCCTGG CATTATGCCC AGTACATGAC CTTATGGGAC TTTCCTACTT

GGCAGTACAT CTACGTATTA GTCATCGCTA TTACCATGGT GATGCGGTTT

TGGCAGTACA TCAATGGGCG TGGATAGCGG TTTGACTCAC GGGGATTTCC

AAGTCTCCAC CCCATTGACG TCAATGGGAG TTTGTTTTGG CACCAAAATC

AACGGGACTT TCCAAAATGT CGTAACAACT CCGCCCCATT GACGCAAATG

GGCGGTAGGC GTGTACGGTG GGAGGTCTAT ATAAGCAGAG CTCTCTGGCT

AACTAGAGAA CCCACTGCTT ACTGGCTTAT CGAAAT

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de enlace que es capaz de enlazarse con la proteína de acuerdo con la SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, ó SEQ ID NO:3, con una constante de disociación <1,000 nM.

2. Una molécula de enlace de acuerdo con la reivindicación 1, la cual se enlaza con una o más de las secuencias seleccionadas a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs:46 a 51.

3. Una molécula de enlace de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, la cual es capaz de desinhibir la mielina de médula espinal en una concentración menor a 20 nM.

4. Una molécula de enlace de acuerdo con la reivindicación 1, 2, ó 3, la cual es capaz de aumentar la longitud de neurita promedio por célula de células de gránulos cerebelares de rata cultivadas sobre un sustrato de mielina de médula espinal de rata adulta por cuando menos el 20 por ciento.

5. Una molécula de enlace de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, ó 4, la cual comprende una o más secuencias de aminoácidos seleccionadas a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs:12 a 17 ó en las SEQ ID NOs:18 a 23.

6. Una molécula de enlace de acuerdo con la reivindicación 5, la cual comprende cuando menos un sitio de enlace de antígeno seleccionado a partir del grupo que consiste en:

una secuencia que es cuando menos el 50 por ciento homóloga a la SEQ ID NO:5 ó a la SEQ ID NO:7, y

una secuencia que es cuando menos el 50 por ciento homóloga a la SEQ ID NO:4 ó a la SEQ ID NO:6, o un equivalente directo de las mismas.

7. Una molécula de enlace de acuerdo con la reivindicación 6, la cual comprende una primera secuencia que es cuando menos el 50 por ciento homóloga a la SEQ ID NO:5 ó a la SEQ ID NO:7, y una segunda secuencia que es cuando menos el 50 por ciento homóloga a la SEQ ID NO:4 ó a la SEQ ID NO:6, o un equivalente directo de las mismas.

8. La molécula de enlace de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, la cual comprende cuando menos:

a) una cadena pesada de inmunoglobulina o un fragmento de la misma, la cual comprende:

(i) un dominio variable que comprende la SEQ ID NO:5 ó la SEQ ID NO:7, y

(ii) la parte constante o un fragmento de la misma, de una cadena pesada humana; y

(b) una cadena ligera de inmunoglobulina o un fragmento de la misma, la cual comprende:

(i) un dominio variable que comprende la SEQ ID NO:4 ó la SEQ ID NO:6, y

(ii) la parte constante o un fragmento de la misma, de una cadena ligera humana; o sus equivalentes directos.

9. Una molécula de enlace de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, la cual es un anticuerpo o un fragmento del

mismo, o un equivalente directo del mismo.

10. La molécula de enlace de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la parte constante o el fragmento de la misma, de la cadena pesada humana, es el tipo γ4, y la parte constante o el fragmento de la misma, de la cadena ligera humana es del tipo κ.

11. La molécula de enlace de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9, la cual es un anticuerpo monoclonal humano o quimérico o humanizado.

12. Un polinucleótido que codifica una molécula de enlace de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

13. Un polinucleótido seleccionado a partir del grupo que consiste en la SEQ ID NO:8 y en la SEQ ID NO:9; o a partir del grupo que consiste en la SEQ ID NO:10 y en la SEQ ID NO:11.

14. Un vector de expresión que comprende uno o más polinucleótidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 ó 13.

15. Un sistema de expresión que comprende un polinucleótido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 o 13, en donde este sistema de expresión o parte del mismo es capaz de producir un polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, cuando este sistema de expresión o parte del mismo está presente en una célula huésped compatible.

16. Una célula huésped aislada, la cual comprende un sistema de expresión de acuerdo con la reivindicación 15.

17. El uso de una molécula de enlace de acuerdo con

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, como un medicamento.

18. El uso de una molécula de enlace de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una lesión del sistema nervioso central.

19. El uso de una molécula de enlace de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el tratamiento de una lesión del sistema nervioso central.

20. Una composición farmacéutica, la cual comprende una molécula de enlace de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, junto con cuando menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

21. Un método de tratamiento de enfermedades asociadas con la promoción de regeneración/plasticidad axonal, el cual comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, una cantidad efectiva de una molécula de enlace de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

RESUMEN

La presente invención proporciona una molécula de enlace que es capaz de enlazarse con el polipéptido LINGO de rata, de mono cinomolgo, y humano, un polinucleótido que codifica esta molécula de enlace; un vector de expresión que comprende dicho polinucleótido; un sistema de expresión que comprende un polinucleótido capaz de producir una molécula de enlace; una célula huésped aislada que comprende un sistema de expresión como se define anteriormente; el uso de esta molécula de enlace como un producto farmacéutico, en especial en el tratamiento para promover la regeneración/plasticidad axonal; una composición farmacéutica que comprende esta molécula de enlace; y un método de tratamiento de enfermedades asociadas con la degeneración y desmielinización axonal.

* * * * *

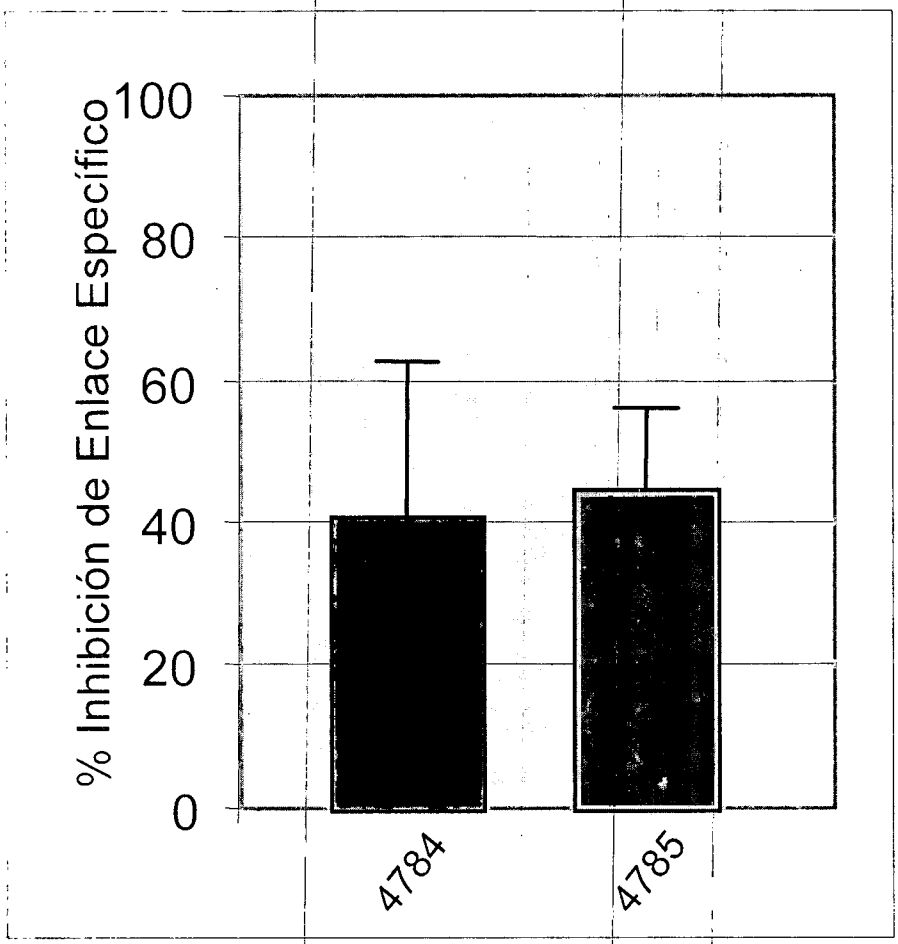


FIG. 1

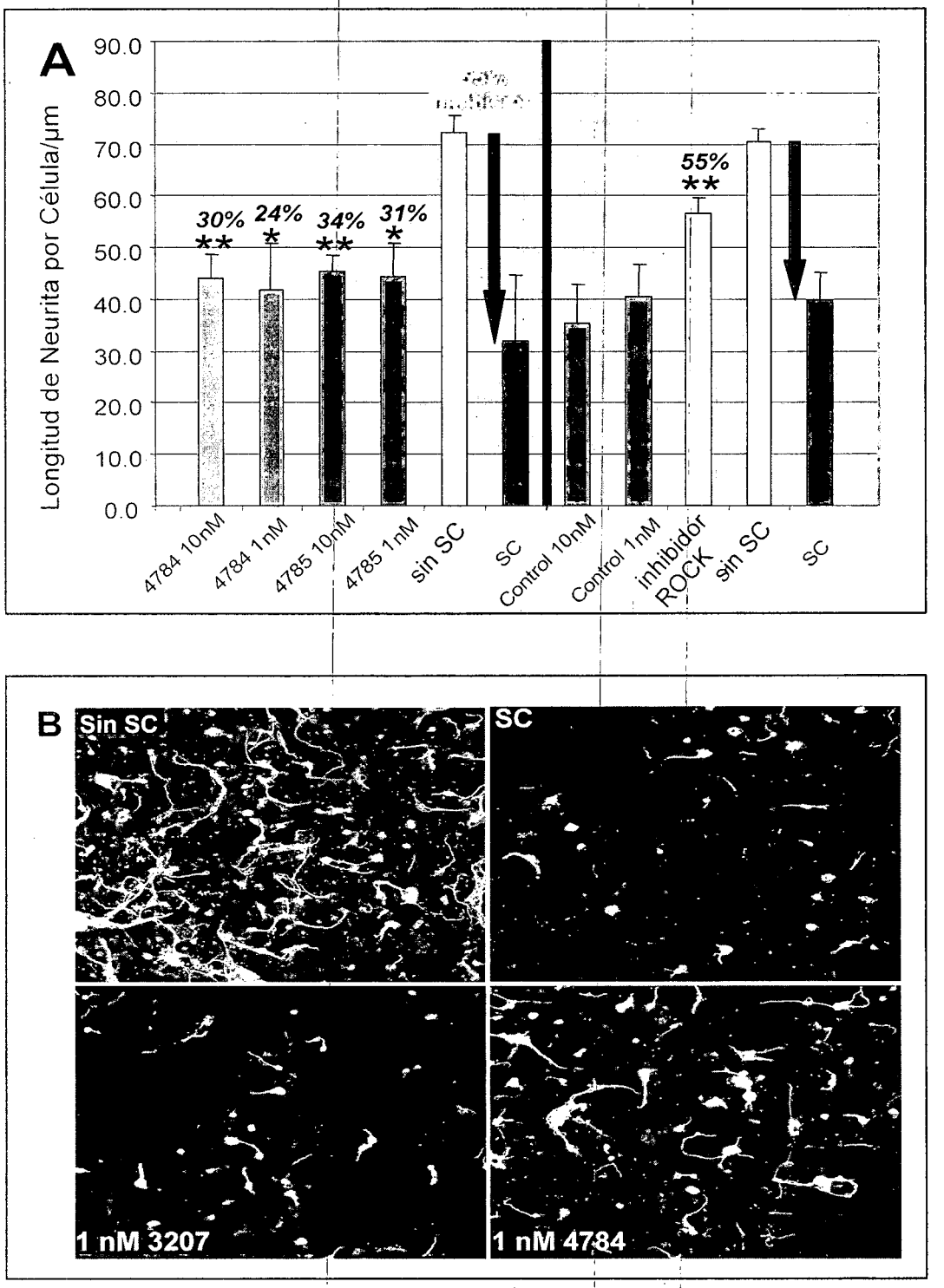

A
Longitud de Neurita por Célula/µm
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
30% **
24% *
34% **
31% *
55% **
4784 10nM
4784 1nM
4785 10nM
4785 1nM
sin SC
SC
Control 10nM
Control 1nM
inhibidor ROCK
sin SC
SC
B
Sin SC
SC
1 nM 3207
1 nM 4784

FIG. 2

<210> 29

<211> 1743

<212> ADN

<213> Rattus sp.

<400> 29

accggctgcc cgccccgctg cgagtgctca gcgcaggacc gagcagtgct ctgtcaccgc 60

aagcgctttg tggcggtgcc cgagggcatc cccaccgaga ctcgcctgct ggacctgggc 120

aaaaaccgca tcaagacact caaccaggac gagtttgcca gtttcccaca cctggaggag 180

ctagaactca atgagaacat tgtgagcgct gtggagccgg gcgccttcaa caacctcttc 240

aacctgagga cgctggggct tcgcagcaac cgcctgaagc tcatcccgct gggcgtcttc 300

accggcctca gcaacttgac caagctggac atcagcgaga acaagatcgt catcctgcta 360

gactacatgt tccaagacct atacaacctc aagtcgctgg aggtcggcga caatgacctc 420

gtctacatct cccatcgagc cttcagcggc ctcaacagcc tggaacagct gacgctggag 480

aaatgcaatc tgacctccat ccccactgag gcactctccc acctgcatgg cctcatcgtc 540

ctgcggctac gacacctcaa catcaatgcc atacgggact actccttcaa gaggctgtac 600

cgactcaagg tcttagagat ctcccactgg ccctacctgg acaccatgac ccccaactgc 660

ctctacggcc tcaacctgac atccctatct atcacgcact gcaacctgac agccgtgccc 720

tatctggcag tgcgccacct ggtctatctc cgtttcctca atctttccta caaccccatc 780

ggtacaatcg agggctccat gctgcatgag ctgctgcggt tgcaagagat ccaactggtg 840

ggcgggcagc tggccgtggt ggagccctac gcctttcgtg ggctcaatta cctgcgtgtg 900

ctcaatgttt ctggcaacca gctgaccacc ctggaggagt cagccttcca ctcggtgggc 960

aacctggaga cgctcattct ggactccaac ccactggcct gtgactgccg gctgctgtgg 1020

gtgttccggc gccgctggcg gctcaacttc aacaggcagc agcctacctg cgccacacct 1080

gagttcgtcc agggcaagga gttcaaggac ttccccgatg tgctcctacc caactacttc 1140

acctgccgcc gggcccacat ccgggaccgc aaggcacagc aggtgtttgt agatgagggc 1200

cacacggtgc agttcgtatg ccgggcagat ggcgaccctc caccagctat cctttggctc 1260

345

tcaccccgca agcacttggt ctcagccaag agcaatgggc ggctcacagt cttccctgat 1320

ggcacgctgg aggtgcgcta cgcccaggta caggacaacg gcacgtacct gtgcatcgca 1380

gccaatgcag gcggcaacga ctccatgccc gcccacttgc atgtgcgcag ctactcgcct 1440

gactggcccc atcaacccaa caagaccttc gccttcatct ccaaccagcc aggcgaggga 1500

gaggccaaca gcacccgcgc cactgtgcct ttcccttcg acatcaagac gctcatcatc 1560

gccaccacca tgggcttcat ctccttcctg ggcgtggtcc tattctgcct ggtgctgctg 1620

tttctatgga gccggggcaa aggcaacaca aagcacaaca tcgaaattga atatgtgccc 1680

cggaaatcgg acgcaggcat cagctcagct gatgcacccc gcaagttcaa catgaagatg 1740

ata 1743

<210> 30

<211> 30

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> DM14

<400> 30

ctacgtctag aacgggctgc ccgccccgct 30

<210> 31

<211> 30

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> DM15

<400> 31

ctacgtctag aacgggctgc ccgccccgct 30

<210> 32

<211> 5045

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Vector pSecTag2-V5

<400> 32

gacggatcgg gagatctccc gatcccctat ggtcgactct cagtacaatc tgctctgatg 60

ccgcatagtt aagccagtat ctgctccctg cttgtgtgtt ggaggtcgct gagtagtgcg 120

cgagcaaaat ttaagctaca acaaggcaag gcttgaccga caattgcatg aagaatctgc 180

ttagggttag gcgttttgcg ctgcttcgcg atgtacgggc cagatatacg cgttgacatt 240

gattattgac tagttattaa tagtaatcaa ttacggggtc attagttcat agcccatata 300

tggagttccg cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc 360

cccgcccatt gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc 420

attgacgtca atgggtggac tatttacggt aaactgccca cttggcagta catcaagtgt 480

atcatatgcc aagtacgccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt 540

atgcccagta catgacctta tgggactttc ctacttggca gtacatctac gtattagtca 600

tcgctattac catggtgatg cggttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcggtttg 660

actcacgggg atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc 720

aaaatcaacg ggactttcca aaatgtcgta acaactccgc cccattgacg caaatgggcg 780

gtaggcgtgt acggtgggag gtctatataa gcagagctct ctggctaact agagaaccca 840

ctgcttactg gcttatcgaa attaatacga ctcactatag ggagacccaa gctggctagc 900

caccatggag acagacacac tcctgctatg ggtactgctg ctctgggttc caggttccac 960

tggtgacgcg gcccagcccg gtaagcctat ccctaaccct ctcctcggtc tcgattctac 1020

gtctagatat cctcgagaaa cccgctgatc agcctcgact gtgccttcta gttgccagcc 1080

atctgttgtt tgcccctccc ccgtgccttc cttgaccctg gaaggtgcca ctcccactgt 1140

cctttcctaa taaaatgagg aaattgcatc gcattgtctg agtaggtgtc attctattct 1200

gggggggtggg gtggggcagg acagcaaggg ggaggattgg gaagacaata gcaggcatgc 1260

tggggatgcg gtgggctcta tggcttctga ggcggaaaga accagctggg gctctagggg 1320

gtatccccac gcgccctgta gcggcgcatt aagcgcggcg ggtgtggtgg ttacgcgcag 1380

cgtgaccgct acacttgcca gcgccctagc gcccgctcct ttcgctttct tcccttcctt 1440

tctcgccacg ttcgccggct ttccccgtca agctctaaat cggggcatcc ctttagggtt 1500

ccgatttagt gctttacggc acctcgaccc caaaaaactt gattagggtg atggttcacg 1560

tagtgggcca tcgccctgat agacggtttt tcgccctttg acgttggagt ccacgttctt 1620

taatagtgga ctcttgttcc aaactggaac aacactcaac cctatctcgg tctattcttt 1680

tgatttataa gggattttgg ggatttcggc ctattggtta aaaaatgagc tgatttaaca 1740

aaaatttaac gcgaattaat tctgtggaat gtgtgtcagt tagggtgtgg aaagtcccca 1800

ggctccccag caggcagaag tatgcaaagc atgcatctca attagtcagc aaccaggtgt 1860

ggaaagtccc caggctcccc agcaggcaga agtatgcaaa gcatgcatct caattagtca 1920

gcaaccatag tcccgccccct aactccgccc atcccgcccc taactccgcc cagttccgcc 1980

cattctccgc cccatggctg actaattttt tttatttatg cagaggccga ggccgcctct 2040

gcctctgagc tattccagaa gtagtgagga ggcttttttg gaggcctagg cttttgcaaa 2100

aagctcccgg gagcttgtat atccattttc ggatctgatc agcacgtgtt gacaattaat 2160

catcggcata gtatatcggc atagtataat acgacaaggt gaggaactaa accatggcca 2220

agttgaccag tgccgttccg gtgctcaccg cgcgcgacgt cgccggagcg gtcgagttct 2280

ggaccgaccg gctcgggttc tcccgggact tcgtggagga cgacttcgcc ggtgtggtcc 2340

gggacgacgt gaccctgttc atcagcgcgg tccaggacca ggtggtgccg gacaacaccc 2400

tggcctgggt gtgggtgcgc ggcctggacg agctgtacgc cgagtggtcg gaggtcgtgt 2460

ccacgaactt ccgggacgcc tccgggccgg ccatgaccga gatcggcgag cagccgtggg 2520

ggcgggagtt cgccctgcgc gacccggccg gcaactgcgt gcacttcgtg gccgaggagc 2580

aggactgaca cgtgctacga gatttcgatt ccaccgccgc cttctatgaa aggttgggct 2640

tcggaatcgt tttccgggac gccggctgga tgatcctcca gcgcggggat ctcatgctgg 2700

agttcttcgc ccaccccaac ttgtttattg cagcttataa tggttacaaa taaagcaata 2760

gcatcacaaa tttcacaaat aaagcatttt tttcactgca ttctagttgt ggtttgtcca 2820

aactcatcaa tgtatcttat catgtctgta taccgtcgac ctctagctag agcttggcgt 2880

aatcatggtc atagctgttt cctgtgtgaa attgttatcc gctcacaatt ccacacaaca 2940

tacgagccgg aagcataaag tgtaaagcct ggggtgccta atgagtgagc taactcacat 3000

taattgcgtt gcgctcactg cccgctttcc agtcgggaaa cctgtcgtgc cagctgcatt 3060

aatgaatcgg ccaacgcgcg gggagaggcg gtttgcgtat tgggcgctct tccgcttcct 3120

cgctcactga ctcgctgcgc tcggtcgttc ggctgcggcg agcggtatca gctcactcaa 3180

aggcggtaat acggttatcc acagaatcag gggataacgc aggaaagaac atgtgagcaa 3240

aaggccagca aaaggccagg aaccgtaaaa aggccgcgtt gctggcgttt ttccataggc 3300

tccgcccccc tgacgagcat cacaaaaatc gacgctcaag tcagaggtgg cgaaacccga 3360

caggactata aagataccag gcgtttcccc ctggaagctc cctcgtgcgc tctcctgttc 3420

cgaccctgcc gcttaccgga tacctgtccg cctttctccc ttcgggaagc gtggcgcttt 3480

ctcaatgctc acgctgtagg tatctcagtt cggtgtaggt cgttcgctcc aagctgggct 3540

gtgtgcacga acccccccgtt cagcccgacc gctgcgcctt atccggtaac tatcgtcttg 3600

agtccaaccc ggtaagacac gacttatcgc cactggcagc agccactggt aacaggatta 3660

gcagagcgag gtatgtaggc ggtgctacag agttcttgaa gtggtggcct aactacggct 3720

acactagaag gacagtattt ggtatctgcg ctctgctgaa gccagttacc ttcggaaaaa 3780

gagttggtag ctcttgatcc ggcaaacaaa ccaccgctgg tagcggtggt ttttttgttt 3840

gcaagcagca gattacgcgc agaaaaaaag gatctcaaga agatcctttg atcttttcta 3900

cggggtctga cgctcagtgg aacgaaaact cacgttaagg gattttggtc atgagattat 3960

caaaaaggat cttcacctag atccttttaa attaaaaatg aagttttaaa tcaatctaaa 4020

gtatatatga gtaaacttgg tctgacagtt accaatgctt aatcagtgag gcacctatct 4080

cagcgatctg tctatttcgt tcatccatag ttgcctgact ccccgtcgtg tagataacta 4140

cgatacggga gggcttacca tctggcccca gtgctgcaat gataccgcga gacccacgct 4200

caccggctcc agatttatca gcaataaacc agccagccgg aagggccgag cgcagaagtg 4260

gtcctgcaac tttatccgcc tccatccagt ctattaattg ttgccgggaa gctagagtaa 4320

gtagttcgcc agttaatagt ttgcgcaacg ttgttgccat tgctacaggc atcgtggtgt 4380

cacgctcgtc gtttggtatg gcttcattca gctccggttc ccaacgatca aggcgagtta 4440

catgatcccc catgttgtgc aaaaaagcgg ttagctcctt cggtcctccg atcgttgtca 4500

gaagtaagtt ggccgcagtg ttatcactca tggttatggc agcactgcat aattctctta 4560

ctgtcatgcc atccgtaaga tgcttttctg tgactggtga gtactcaacc aagtcattct 4620

gagaatagtg tatgcggcga ccgagttgct cttgcccggc gtcaatacgg gataataccg 4680

cgccacatag cagaacttta aaagtgctca tcattggaaa acgttcttcg gggcgaaaac 4740

tctcaaggat cttaccgctg ttgagatcca gttcgatgta acccactcgt gcacccaact 4800

gatcttcagc atcttttact ttcaccagcg tttctgggtg agcaaaaaca ggaaggcaaa 4860

atgccgcaaa aaagggaata agggcgacac ggaaatgttg aatactcata ctcttccttt 4920

ttcaatatta ttgaagcatt tatcagggtt attgtctcat gagcggatac atatttgaat 4980

gtatttagaa aaataaacaa atagggggttc cgcgcacatt tccccgaaaa gtgccacctg 5040

acgtc 5045

<210> 33

<211> 1743

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 33

attggctgcc ccgctcgctg tgagtgctct gcccagaaca aatctgttag ctgtcacaga 60

aggcgattga tcgccatccc agagggcatt cccatcgaaa ccaaaatctt ggacctcagt 120

aaaaacaggc taaaaagcgt caaccctgaa gaattcatat catatcctct gctggaagag 180

atagacttga gtgacaacat cattgccaat gtggaaccag gagcattcaa caatctcttt 240

aacctgcgtt ccctccgcct aaaaggcaat cgtctaaagc tggtcccttt gggagtattc 300

acggggctgt ccaatctcac taagcttgac attagtgaga ataagattgt cattttacta 360

gactacatgt tccaagatct acataacctg aagtctctag aagtggggga caatgatttg 420

gtttatatat cacacagggc attcagtggg cttcttagct tggagcagct caccctggag 480

aaatgcaact taacagcagt accaacagaa gccctctccc acctccgcag cctcatcagc 540

ctgcatctga agcatctcaa tatcaacaat atgcctgtgt atgcctttaa aagattgttc 600

cacctgaaac acctagagat tgactattgg cctttactgg atatgatgcc tgccaatagc 660

ctctacggtc tcaacctcac atccctttca gtcaccaaca ccaatctgtc tactgtaccc 720

ttccttgcct ttaaacacct ggtatacctg actcacctta acctctccta caatcccatc 780

agcactattg aagcaggcat gttctctgac ctgatccgcc ttcaggagct tcatatagtg 840

ggggcccagc ttcgcaccat tgagcctcac tccttccaag ggctccgctt cctacgcgtg 900

ctcaatgtgt ctcagaacct gctggaaact ttggaagaga atgtcttctc ctcccctagg 960

gctctggagg tcttgagcat taacaacaac cctctggcct gtgactgccg ccttctctgg 1020

atcttgcagc gacagcccac cctgcagttt ggtggccagc aacctatgtg tgctggccca 1080

gacaccatcc gtgagaggtc tttcaaggat ttccatagca ctgccctttc tttttacttt 1140

acctgcaaaa aacccaaaat ccgtgaaaag aagttgcagc atctgctagt agatgaaggg 1200

cagacagtcc agctagaatg cagtgcagat ggagacccgc agcctgtgat ttcctgggtg 1260

acaccccgaa ggcgtttcat caccaccaag tccaatggaa gagccaccgt gttgggtgat 1320

ggcaccttgg aaatccgctt tgcccaggat caagacagcg ggatgtatgt ttgcatcgct 1380

agcaatgctg ctgggaatga taccttcaca gcctccttaa ctgtgaaagg attcgcttca 1440

gatcgttttc tttatgcgaa caggacccct atgtacatga ccgactccaa tgacaccatt 1500

tccaatggca ccaatgccaa tacttttttcc ctggacctta aaacaatact ggtgtctaca 1560

gctatgggct gcttcacatt cctgggagtg gttttatttt gttttcttct ccttttttgtg 1620

tggagccgag ggaaaggcaa gcacaaaaac agcattgacc ttgagtatgt gcccagaaaa 1680

aacaatggtg ctgttgtgga aggggaggta gctggaccca ggaggttcaa catgaaaatg 1740

att 1743

<210> 34

<211> 30

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> DM16

<400> 34

ctacgtctag aattggctgc cccgctcgct 30

<210> 35

<211> 39

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> DM17

<400> 35

ggtttctcga gtcaaatcat tttcatgttg aacctcctg 39

<210> 36

<211> 7086

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> pRS5a-IgG

<400> 36

tcgacggatc gggagatccg ggacatgtac ctcccagggg cccaggaaga ctacgggagg 60

ctacaccaac gtcaatcaga ggggcctgtg tagctaccga taagcggacc ctcaagaggg 120

cattagcaat agtgtttata aggccccctt gttaacccta aacgggtagc atatgcttcc 180

cgggtagtag tatatactat ccagactaac cctaattcaa tagcatatgt tacccaacgg 240

gaagcatatg ctatcgaatt agggttagta aaagggtcct aaggaacagc gatatctccc 300

accccatgag ctgtcacggt tttatttaca tggggtcagg attccacgag ggtagtgaac 360

cattttagtc acaagggcag tggctgaaga tcaaggagcg ggcagtgaac tctcctgaat 420

cttcgcctgc ttcttcattc tccttcgttt agctaataga ataactgctg agttgtgaac 480

agtaaggtgt atgtgaggtg ctcgaaaaca aggtttcagg tgacgccccc agaataaaat 540

ttggacgggg ggttcagtgg tggcattgtg ctatgacacc aatataaccc tcacaaaccc 600

cttgggcaat aaatactagt gtaggaatga aacattctga atatctttaa caatagaaat 660

ccatggggtg gggacaagcc gtaaagactg gatgtccatc tcacacgaat ttatggctat 720

gggcaacaca taatcctagt gcaatatgat actggggtta ttaagatgtg tcccaggcag 780

ggaccaagac aggtgaacca tgttgttaca ctctatttgt aacaagggga aagagagtgg 840

acgccgacag cagcggactc cactggttgt ctctaacacc cccgaaaatt aaacggggct 900

ccacgccaat ggggcccata aacaaagaca agtggccact ctttttttg aaattgtgga 960

gtgggggcac gcgtcagccc ccacacgccg ccctgcggtt ttggactgta aaataagggt 1020

gtaataactt ggctgattgt aaccccgcta accactgcgg tcaaaccact tgcccacaaa 1080

accactaatg gcaccccggg gaatacctgc ataagtaggt gggcgggcca agataggggc 1140

gcgattgctg cgatctggag gacaaattac acacacttgc gcctgagcgc caagcacagg 1200

gttgttggtc ctcatattca cgaggtcgct gagagcacgg tgggctaatg ttgccatggg 1260

tagcatatac tacccaaata tctggatagc atatgctatc ctaatctata tctgggtagc 1320

ataggctatc ctaatctata tctgggtagc atatgctatc ctaatctata tctgggtagt 1380

atatgctatc ctaatttata tctgggtagc ataggctatc ctaatctata tctgggtagc 1440

atatgctatc ctaatctata tctgggtagt atatgctatc ctaatctgta tccgggtagc 1500

atatgctatc ctaatagaga ttagggtagt atatgctatc ctaatttata tctgggtagc 1560

atatactacc caaatatctg gatagcatat gctatcctaa tctatatctg ggtagcatat 1620

gctatcctaa tctatatctg ggtagcatag gctatcctaa tctatatctg ggtagcatat 1680

gctatcctaa tctatatctg ggtagtatat gctatcctaa tttatatctg ggtagcatag 1740

gctatcctaa tctatatctg ggtagcatat gctatcctaa tctatatctg ggtagtatat 1800

gctatcctaa tctgtatccg ggtagcatat gctatcctca tgcatataca gtcagcatat 1860

gatacccagt agtagagtgg gagtgctatc ctttgcatat gccgccacct cccaaggggg 1920

cgtgaatttt cgctgcttgt ccttttcctg catgcggatc ttcaatattg gccattagcc 1980

atattattca ttggttatat agcataaatc aatattggct attggccatt gcatacgttg 2040

tatctatatc ataatatgta catttatatt ggctcatgtc caatatgacc gccatgttgg 2100

cattgattat tgactagtta ttaatagtaa tcaattacgg ggtcattagt tcatagccca 2160

tatatggagt tccgcgttac ataacttacg gtaaatggcc cgcctggctg accgcccaac 2220

gacccccgcc cattgacgtc aataatgacg tatgttccca tagtaacgcc aatagggact 2280

ttccattgac gtcaatgggt ggagtattta cggtaaactg cccacttggc agtacatcaa 2340

gtgtatcata tgccaagtcc gcccccctatt gacgtcaatg acggtaaatg gcccgcctgg 2400

cattatgccc agtacatgac cttacgggac tttcctactt ggcagtacat ctacgtatta 2460

gtcatcgcta ttaccatggt gatgcggttt tggcagtaca ccaatgggcg tggatagcgg 2520

tttgactcac ggggatttcc aagtctccac cccattgacg tcaatgggag tttgttttgg 2580

caccaaaatc aacgggactt tccaaaatgt cgtaataacc ccgccccgtt gacgcaaatg 2640

ggcggtaggc gtgtacggtg ggaggtctat ataagcagag ctcgtttagt gaaccgtcag 2700

atcgcctgga gacgccatcc acgctgtttt gacctccata gaagacaccg ggaccgatcc 2760

agcctccgcg gccgggaacg gtgcattgga acgcggattc cccgtgccaa gagtgacgta 2820

agtaccgcct atagagtcta taggcccacc ccttggcttc gttagaacg cggctacaat 2880

taatacataa ccttatgtat catacacata cgatttaggt gacactatag aataacatcc 2940

actttgcctt tctctccaca ggtgtccact cccaggtcca actgcacgga agcttcaatt 3000

gggatccctc gaggttctgt tccagggtcc gaaatcttgt gacaaaactc acacatgccc 3060

accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc 3120

caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag 3180

ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc 3240

caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac 3300

cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc 3360

cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca 3420

ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag aaccaggtca gcctgacctg 3480

cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc 3540

ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta 3600

cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt 3660

gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa 3720

atgagatctg gtacctcgcg atggcggccg ctctagaggg cccgtttaaa cccgctgatc 3780

agcctcgact gtgccttcta gttgccagcc atctgttgtt tgcccctccc ccgtgccttc 3840

cttgaccctg gaaggtgcca ctcccactgt cctttcctaa taaaatgagg aaattgcatc 3900

gcattgtctg agtaggtgtc attctattct gggggggtggg gtggggcagg acagcaaggg 3960

ggaggattgg gaagacaata gcaggcatgc tggggatgcg gtgggctcta tggcttctga 4020

ggcggaaaga accagctagc tcgatcgagg caggcagaag tatgcaaagc atgcatctca 4080

attagtcagc aaccaggtgt ggaaagtccc caggctcccc agcaggcaga agtatgcaaa 4140

gcatgcatct caattagtca gcaaccatag tcccgccccc aactccgccc atcccgcccc 4200

taactccgcc cagttccgcc cattctccgc cccatggctg actaattttt tttatttatg 4260

cagaggccga ggccgcctct gcctctgagc tattccagaa gtagtgagga ggcttttttg 4320

gaggcctagg cttttgcaaa aagctcccgg gagcttgtat atccattttc ggatctgatc 4380

agcacgtgtt gacaattaat catcggcata gtatatcggc atagtataat acgacaaggt 4440

gaggaactaa accatggcca agttgaccag tgccgttccg gtgctcaccg cgcgcgacgt 4500

cgccggagcg gtcgagttct ggaccgaccg gctcgggttc tcccgggact tcgtggagga 4560

cgacttcgcc ggtgtggtcc gggacgacgt gaccctgttc atcagcgcgg tccaggacca 4620

ggtggtgccg gacaacaccc tggcctgggt gtgggtgcgc ggcctggacg agctgtacgc 4680

cgagtggtcg gaggtcgtgt ccacgaactt ccgggacgcc tccgggccgg ccatgaccga 4740

gatcggcgag cagccgtggg ggcgggagtt cgccctgcgc gacccggccg gcaactgcgt 4800

gcacttcgtg gccgaggagc aggactgaca cgtgctacga gatttcgatt ccaccgccgc 4860

cttctatgaa aggttgggct tcggaatcgt tttccgggac gccggctgga tgatcctcca 4920

gcgcggggat ctcatgctgg agttcttcgc ccaccccaac ttgtttattg cagcttataa 4980

tggttacaaa taaagcaata gcatcacaaa tttcacaaat aaagcatttt tttcactgca 5040

ttctagttgt ggtttgtcca aactcatcaa tgtatcttat catgtctgaa ttttgcatta 5100

atgaatcggc caacgcgcgg ggagaggcgg tttgcgtatt gggcgctctt ccgcttcctc 5160

gctcactgac tcgctgcgct cggtcgttcg gctgcggcga gcggtatcag ctcactcaaa 5220

ggcggtaata cggttatcca cagaatcagg ggataacgca ggaaagaaca tgtgagcaaa 5280

aggccagcaa aaggccagga accgtaaaaa ggccgcgttg ctggcgtttt tccataggct 5340

ccgccccccct gacgagcatc acaaaaatcg acgctcaagt cagaggtggc gaaacccgac 5400

aggactataa agataccagg cgtttccccc tggaagctcc ctcgtgcgct ctcctgttcc 5460

gaccctgccg cttaccggat acctgtccgc ctttctccct tcgggaagcg tggcgctttc 5520

tcaatgctca cgctgtaggt atctcagttc ggtgtaggtc gttcgctcca agctgggctg 5580

tgtgcacgaa ccccccgttc agcccgaccg ctgcgcctta tccggtaact atcgtcttga 5640

gtccaacccg gtaagacacg acttatcgcc actggcagca gccactggta acaggattag 5700

cagagcgagg tatgtaggcg gtgctacaga gttcttgaag tggtggccta actacggcta 5760

cactagaagg acagtatttg gtatctgcgc tctgctgaag ccagttacct tcggaaaaag 5820

agttggtagc tcttgatccg gcaaacaaac caccgctggt agcggtggtt tttttgtttg 5880

caagcagcag attacgcgca gaaaaaaagg atctcaagaa gatcctttga tcttttctac 5940

ggggtctgac gctcagtgga acgaaaactc acgttaaggg attttggtca tgagattatc 6000

aaaaaggatc ttcacctaga tccttttaaa ttaaaaatga agttttaaat caatctaaag 6060

tatatatgag taaacttggt ctgacagtta ccaatgctta atcagtgagg cacctatctc 6120

agcgatctgt ctatttcgtt catccatagt tgcctgactc cccgtcgtgt agataactac 6180

gatacgggag ggcttaccat ctggccccag tgctgcaatg ataccgcgag acccacgctc 6240

accggctcca gatttatcag caataaacca gccagccgga agggccgagc gcagaagtgg 6300

tcctgcaact ttatccgcct ccatccagtc tattaattgt tgccgggaag ctagagtaag 6360

tagttcgcca gttaatagtt tgcgcaacgt tgttgccatt gctacaggca tcgtggtgtc 6420

acgctcgtcg tttggtatgg cttcattcag ctccggttcc caacgatcaa ggcgagttac 6480

atgatccccc atgttgtgca aaaaagcggt tagctccttc ggtcctccga tcgttgtcag 6540

aagtaagttg gccgcagtgt tatcactcat ggttatggca gcactgcata attctcttac 6600

tgtcatgcca tccgtaagat gcttttctgt gactggtgag tactcaacca agtcattctg 6660

agaatagtgt atgcggcgac cgagttgctc ttgcccggcg tcaatacggg ataataccgc 6720

gccacatagc agaactttaa aagtgctcat cattggaaaa cgttcttcgg ggcgaaaact 6780

ctcaaggatc ttaccgctgt tgagatccag ttcgatgtaa cccactcgtg cacccaactg 6840

atcttcagca tcttttactt tcaccagcgt ttctgggtga gcaaaaacag gaaggcaaaa 6900

tgccgcaaaa aagggaataa gggcgacacg gaaatgttga atactcatac tcttcctttt 6960

tcaatattat tgaagcattt atcagggtta ttgtctcatg agcggataca tatttgaatg 7020

tatttagaaa aataaacaaa taggggttcc gcgcacattt ccccgaaaag tgccacctga 7080

cgtcga 7086

<210> 37

<211> 8751

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> natleader-hsLINGO-1-Fc/pRS5a

<400> 37

tcgacggatc gggagatccg ggacatgtac ctcccagggg cccaggaaga ctacgggagg 60

ctacaccaac gtcaatcaga ggggcctgtg tagctaccga taagcggacc ctcaagaggg 120

cattagcaat agtgtttata aggccccctt gttaacccta aacgggtagc atatgcttcc 180

cgggtagtag tatatactat ccagactaac cctaattcaa tagcatatgt tacccaacgg 240

gaagcatatg ctatcgaatt agggttagta aaagggtcct aaggaacagc gatatctccc 300

accccatgag ctgtcacggt tttatttaca tggggtcagg attccacgag ggtagtgaac 360

cattttagtc acaagggcag tggctgaaga tcaaggagcg ggcagtgaac tctcctgaat 420

cttcgcctgc ttcttcattc tccttcgttt agctaataga ataactgctg agttgtgaac 480

agtaaggtgt atgtgaggtg ctcgaaaaca aggtttcagg tgacgccccc agaataaaat 540

ttggacgggg ggttcagtgg tggcattgtg ctatgacacc aatataaccc tcacaaaccc 600

cttgggcaat aaatactagt gtaggaatga aacattctga atatctttaa caatagaaat 660

ccatggggtg gggacaagcc gtaaagactg gatgtccatc tcacacgaat ttatggctat 720

gggcaacaca taatcctagt gcaatatgat actggggtta ttaagatgtg tcccaggcag 780

ggaccaagac aggtgaacca tgttgttaca ctctatttgt aacaagggga aagagagtgg 840

acgccgacag cagcggactc cactggttgt ctctaacacc cccgaaaatt aaacggggct 900

ccacgccaat ggggcccata aacaaagaca agtggccact ctttttttg aaattgtgga 960

gtgggggcac gcgtcagccc ccacacgccg ccctgcggtt ttggactgta aaataagggt 1020

gtaataactt ggctgattgt aaccccgcta accactgcgg tcaaaccact tgcccacaaa 1080

accactaatg gcaccccggg gaatacctgc ataagtaggt gggcgggcca agataggggc 1140

gcgattgctg cgatctggag gacaaattac acacacttgc gcctgagcgc caagcacagg 1200

gttgttggtc ctcatattca cgaggtcgct gagagcacgg tgggctaatg ttgccatggg 1260

tagcatatac tacccaaata tctggatagc atatgctatc ctaatctata tctgggtagc 1320

ataggctatc ctaatctata tctgggtagc atatgctatc ctaatctata tctgggtagt 1380

atatgctatc ctaatttata tctgggtagc ataggctatc ctaatctata tctgggtagc 1440

atatgctatc ctaatctata tctgggtagt atatgctatc ctaatctgta tccgggtagc 1500

atatgctatc ctaatagaga ttagggtagt atatgctatc ctaatttata tctgggtagc 1560

atatactacc caaatatctg gatagcatat gctatcctaa tctatatctg ggtagcatat 1620

gctatcctaa tctatatctg ggtagcatag gctatcctaa tctatatctg ggtagcatat 1680

gctatcctaa tctatatctg ggtagtatat gctatcctaa tttatatctg ggtagcatag 1740

gctatcctaa tctatatctg ggtagcatat gctatcctaa tctatatctg ggtagtatat 1800

gctatcctaa tctgtatccg ggtagcatat gctatcctca tgcatataca gtcagcatat 1860

gatacccagt agtagagtgg gagtgctatc ctttgcatat gccgccacct cccaaggggg 1920

cgtgaatttt cgctgcttgt ccttttcctg catgcggatc ttcaatattg gccattagcc 1980

atattattca ttggttatat agcataaatc aatattggct attggccatt gcatacgttg 2040

tatctatatc ataatatgta catttatatt ggctcatgtc caatatgacc gccatgttgg 2100

cattgattat tgactagtta ttaatagtaa tcaattacgg ggtcattagt tcatagccca 2160

tatatggagt tccgcgttac ataacttacg gtaaatggcc cgcctggctg accgcccaac 2220

gacccccgcc cattgacgtc aataatgacg tatgttccca tagtaacgcc aatagggact 2280

ttccattgac gtcaatgggt ggagtattta cggtaaactg cccacttggc agtacatcaa 2340

gtgtatcata tgccaagtcc gcccccctatt gacgtcaatg acggtaaatg gcccgcctgg 2400

cattatgccc agtacatgac cttacgggac tttcctactt ggcagtacat ctacgtatta 2460

gtcatcgcta ttaccatggt gatgcggttt tggcagtaca ccaatgggcg tggatagcgg 2520

tttgactcac ggggatttcc aagtctccac cccattgacg tcaatgggag tttgttttgg 2580

caccaaaatc aacgggactt tccaaaatgt cgtaataacc ccgccccgtt gacgcaaatg 2640

ggcggtaggc gtgtacggtg ggaggtctat ataagcagag ctcgtttagt gaaccgtcag 2700

atcgcctgga gacgccatcc acgctgtttt gacctccata gaagacaccg ggaccgatcc 2760

agcctccgcg gccgggaacg gtgcattgga acgcggattc cccgtgccaa gagtgacgta 2820

agtaccgcct atagagtcta taggcccacc ccttggcttt cgttagaacg cggctacaat 2880

taatacataa ccttatgtat catacacata cgatttaggt gacactatag aataacatcc 2940

actttgcctt tctctccaca ggtgtccact cccaggtcca actgcacgga agcttgccgc 3000

caccatgcag gtgagcaaga ggatgctggc ggggggcgtg aggagcatgc ccagcccct 3060

cctggcctgc tggcagccca tcctcctgct ggtgctgggc tcagtgctgt caggctcggc 3120

cacgggctgc ccgccccgct gcgagtgctc cgcccaggac cgcgctgtgc tgtgccaccg 3180

caagcgcttt gtggcagtcc ccgagggcat ccccaccgag acgcgcctgc tggacctagg 3240

caagaaccgc atcaaaacgc tcaaccagga cgagttcgcc agcttcccgc acctggagga 3300

gctggagctc aacgagaaca tcgtgagcgc cgtggagccc ggcgccttca acaacctctt 3360

caacctccgg acgctgggtc tccgcagcaa ccgcctgaag ctcatcccgc taggcgtctt 3420

cactggcctc agcaacctga ccaagctgga catcagcgag aacaagatcg ttatcctact 3480

ggactacatg tttcaggacc tgtacaacct caagtcactg gaggttggcg acaatgacct 3540

cgtctacatc tctcaccgcg ccttcagcgg cctcaacagc ctggagcagc tgacgctgga 3600

gaaatgcaac ctgacctcca tccccaccga ggcgctgtcc cacctgcacg gcctcatcgt 3660

cctgaggctc cggcacctca acatcaatgc catccgggac tactccttca agaggctgta 3720

ccgactcaag gtcttggaga tctcccactg gccctacttg gacaccatga cacccaactg 3780

cctctacggc ctcaacctga cgtccctgtc catcacacac tgcaatctga ccgctgtgcc 3840

ctacctggcc gtccgccacc tagtctatct ccgcttcctc aacctctcct acaaccccat 3900

cagcaccatt gagggctcca tgttgcatga gctgctccgg ctgcaggaga tccagctggt 3960

gggcgggcag ctggccgtgg tggagcccta tgccttccgc ggcctcaact acctgcgcgt 4020

gctcaatgtc tctggcaacc agctgaccac actggaggaa tcagtcttcc actcggtggg 4080

caacctggag acactcatcc tggactccaa cccgctggcc tgcgactgtc ggctcctgtg 4140

ggtgttccgg cgccgctggc ggctcaactt caaccggcag cagcccacgt gcgccacgcc 4200

cgagtttgtc cagggcaagg agttcaagga cttccctgat gtgctactgc ccaactactt 4260

cacctgccgc cgcgcccgca tccgggaccg caaggcccag caggtgtttg tggacgaggg 4320

ccacacggtg cagtttgtgt gccgggccga tggcgacccg ccgcccgcca tcctctggct 4380

ctcaccccga aagcacctgg tctcagccaa gagcaatggg cggctcacag tcttccctga 4440

tggcacgctg gaggtgcgct acgcccaggt acaggacaac ggcacgtacc tgtgcatcgc 4500

ggccaacgcg ggcggcaacg actccatgcc cgcccacctg catgtgcgca gctactcgcc 4560

cgactggccc catcagccca acaagacctt cgctttcatc tccaaccagc cgggcgaggg 4620

agaggccaac agcacccgcg ccactgtgcc tttccccttc gacatcaaga ccctcgaggt 4680

tctgttccag ggtccgaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc 4740

tgaactcctg gggggaccgt cagtcttcct cttccccccа aaacccaagg acaccctcat 4800

gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga 4860

ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg 4920

ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga 4980

ctggctgaat ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat 5040

cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc 5100

cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt 5160

ctatcccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa 5220

gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt 5280

ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct 5340

gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatgag atctggtacc 5400

tcgcgatggc ggccgctcta gagggcccgt ttaaacccgc tgatcagcct cgactgtgcc 5460

ttctagttgc cagccatctg ttgtttgccc ctccccgtg ccttccttga ccctggaagg 5520

tgccactccc actgtccttt cctaataaaa tgaggaaatt gcatcgcatt gtctgagtag 5580

gtgtcattct attctggggg gtggggtggg gcaggacagc aaggggagg attgggaaga 5640

caatagcagg catgctgggg atgcggtggg ctctatggct tctgaggcgg aaagaaccag 5700

ctagctcgat cgaggcaggc agaagtatgc aaagcatgca tctcaattag tcagcaacca 5760

ggtgtggaaa gtccccaggc tccccagcag gcagaagtat gcaaagcatg catctcaatt 5820

agtcagcaac catagtcccg cccctaactc cgcccatccc gcccctaact ccgcccagtt 5880

ccgcccattc tccgccccat ggctgactaa ttttttttat ttatgcagag gccgaggccg 5940

cctctgcctc tgagctattc cagaagtagt gaggaggctt ttttggaggc ctaggctttt 6000

gcaaaaagct cccgggagct tgtatatcca ttttcggatc tgatcagcac gtgttgacaa 6060

ttaatcatcg gcatagtata tcggcatagt ataatacgac aaggtgagga actaaaccat 6120

ggccaagttg accagtgccg ttccggtgct caccgcgcgc gacgtcgccg gagcggtcga 6180

gttctggacc gaccggctcg ggttctcccg ggacttcgtg gaggacgact tcgccggtgt 6240

ggtccgggac gacgtgaccc tgttcatcag cgcggtccag gaccaggtgg tgccggacaa 6300

caccctggcc tgggtgtggg tgcgcggcct ggacgagctg tacgccgagt ggtcggaggt 6360

cgtgtccacg aacttccggg acgcctccgg gccggccatg accgagatcg gcgagcagcc 6420

gtgggggcgg gagttcgccc tgcgcgaccc ggccggcaac tgcgtgcact tcgtggccga 6480

ggagcaggac tgacacgtgc tacgagattt cgattccacc gccgccttct atgaaaggtt 6540

gggcttcgga atcgttttcc gggacgccgg ctggatgatc ctccagcgcg gggatctcat 6600

gctggagttc ttcgcccacc ccaacttgtt tattgcagct tataatggtt acaaataaag 6660

360

caatagcatc acaaatttca caaataaagc atttttttca ctgcattcta gttgtggttt 6720

gtccaaactc atcaatgtat cttatcatgt ctgaattttg cattaatgaa tcggccaacg 6780

cgcggggaga ggcggtttgc gtattgggcg ctcttccgct tcctcgctca ctgactcgct 6840

gcgctcggtc gttcggctgc ggcgagcggt atcagctcac tcaaaggcgg taatacggtt 6900

atccacagaa tcaggggata acgcaggaaa gaacatgtga gcaaaaggcc agcaaaaggc 6960

caggaaccgt aaaaaggccg cgttgctggc gtttttccat aggctccgcc cccctgacga 7020

gcatcacaaa aatcgacgct caagtcagag gtggcgaaac ccgacaggac tataaagata 7080

ccaggcgttt ccccctggaa gctccctcgt gcgctctcct gttccgaccc tgccgcttac 7140

cggatacctg tccgcctttc tcccttcggg aagcgtggcg ctttctcaat gctcacgctg 7200

taggtatctc agttcggtgt aggtcgttcg ctccaagctg ggctgtgtgc acgaaccccc 7260

cgttcagccc gaccgctgcg ccttatccgg taactatcgt cttgagtcca acccggtaag 7320

acacgactta tcgccactgg cagcagccac tggtaacagg attagcagag cgaggtatgt 7380

aggcggtgct acagagttct tgaagtggtg gcctaactac ggctacacta gaaggacagt 7440

atttggtatc tgcgctctgc tgaagccagt taccttcgga aaaagagttg gtagctcttg 7500

atccggcaaa caaaccaccg ctggtagcgg tggttttttt gtttgcaagc agcagattac 7560

gcgcagaaaa aaaggatctc aagaagatcc tttgatcttt tctacggggt ctgacgctca 7620

gtggaacgaa aactcacgtt aagggatttt ggtcatgaga ttatcaaaaa ggatcttcac 7680

ctagatcctt ttaaattaaa aatgaagttt taaatcaatc taaagtatat atgagtaaac 7740

ttggtctgac agttaccaat gcttaatcag tgaggcacct atctcagcga tctgtctatt 7800

tcgttcatcc atagttgcct gactccccgt cgtgtagata actacgatac gggagggctt 7860

accatctggc cccagtgctg caatgatacc gcgagaccca cgctcaccgg ctccagattt 7920

atcagcaata aaccagccag ccggaagggc cgagcgcaga agtggtcctg caactttatc 7980

cgcctccatc cagtctatta attgttgccg ggaagctaga gtaagtagtt cgccagttaa 8040

tagtttgcgc aacgttgttg ccattgctac aggcatcgtg gtgtcacgct cgtcgtttgg 8100

tatggcttca ttcagctccg gttcccaacg atcaaggcga gttacatgat cccccatgtt 8160

gtgcaaaaaa gcggttagct ccttcggtcc tccgatcgtt gtcagaagta agttggccgc 8220

agtgttatca ctcatggtta tggcagcact gcataattct cttactgtca tgccatccgt 8280

aagatgcttt tctgtgactg gtgagtactc aaccaagtca ttctgagaat agtgtatgcg 8340

gcgaccgagt tgctcttgcc cggcgtcaat acgggataat accgcgccac atagcagaac 8400

tttaaaagtg ctcatcattg gaaaacgttc ttcggggcga aaactctcaa ggatcttacc 8460

gctgttgaga tccagttcga tgtaacccac tcgtgcaccc aactgatctt cagcatcttt 8520

tactttcacc agcgtttctg ggtgagcaaa aacaggaagg caaaatgccg caaaaaaggg 8580

aataagggcg acacggaaat gttgaatact catactcttc ctttttcaat attattgaag 8640

catttatcag ggttattgtc tcatgagcgg atacatattt gaatgtattt agaaaaataa 8700

acaaataggg gttccgcgca catttccccg aaaagtgcca cctgacgtcg a 8751

<210> 38

<211> 7830

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Igleader-hsLINGO-1-?LRR-Fc/pRS5a

<400> 38

tcgacggatc gggagatccg ggacatgtac ctcccagggg cccaggaaga ctacgggagg 60

ctacaccaac gtcaatcaga ggggcctgtg tagctaccga taagcggacc ctcaagaggg 120

cattagcaat agtgtttata aggccccctt gttaacccta aacgggtagc atatgcttcc 180

cgggtagtag tatatactat ccagactaac cctaattcaa tagcatatgt tacccaacgg 240

gaagcatatg ctatcgaatt agggttagta aaagggtcct aaggaacagc gatatctccc 300

accccatgag ctgtcacggt tttatttaca tggggtcagg attccacgag ggtagtgaac 360

cattttagtc acaagggcag tggctgaaga tcaaggagcg ggcagtgaac tctcctgaat 420

cttcgcctgc ttcttcattc tccttcgttt agctaataga ataactgctg agttgtgaac 480

agtaaggtgt atgtgaggtg ctcgaaaaca aggtttcagg tgacgccccc agaataaaat 540

ttggacgggg ggttcagtgg tggcattgtg ctatgacacc aatataaccc tcacaaaccc 600

cttgggcaat aaatactagt gtaggaatga aacattctga atatctttaa caatagaaat 660

ccatggggtg gggacaagcc gtaaagactg gatgtccatc tcacacgaat ttatggctat 720

gggcaacaca taatcctagt gcaatatgat actggggtta ttaagatgtg tcccaggcag 780

ggaccaagac aggtgaacca tgttgttaca ctctatttgt aacaagggga aagagagtgg 840

acgccgacag cagcggactc cactggttgt ctctaacacc cccgaaaatt aaacggggct 900

ccacgccaat ggggcccata aacaaagaca agtggccact ctttttttg aaattgtgga 960

gtgggggcac gcgtcagccc ccacacgccg ccctgcggtt ttggactgta aaataagggt 1020

gtaataactt ggctgattgt aaccccgcta accactgcgg tcaaaccact tgcccacaaa 1080

accactaatg gcaccccggg gaatacctgc ataagtaggt gggcgggcca agataggggc 1140

gcgattgctg cgatctggag gacaaattac acacacttgc gcctgagcgc caagcacagg 1200

gttgttggtc ctcatattca cgaggtcgct gagagcacgg tgggctaatg ttgccatggg 1260

tagcatatac tacccaaata tctggatagc atatgctatc ctaatctata tctgggtagc 1320

ataggctatc ctaatctata tctgggtagc atatgctatc ctaatctata tctgggtagt 1380

atatgctatc ctaatttata tctgggtagc ataggctatc ctaatctata tctgggtagc 1440

atatgctatc ctaatctata tctgggtagt atatgctatc ctaatctgta tccgggtagc 1500

atatgctatc ctaatagaga ttagggtagt atatgctatc ctaatttata tctgggtagc 1560

atatactacc caaatatctg gatagcatat gctatcctaa tctatatctg ggtagcatat 1620

gctatcctaa tctatatctg ggtagcatag gctatcctaa tctatatctg ggtagcatat 1680

gctatcctaa tctatatctg ggtagtatat gctatcctaa tttatatctg ggtagcatag 1740

gctatcctaa tctatatctg ggtagcatat gctatcctaa tctatatctg ggtagtatat 1800

gctatcctaa tctgtatccg ggtagcatat gctatcctca tgcatataca gtcagcatat 1860

gatacccagt agtagagtgg gagtgctatc ctttgcatat gccgccacct cccaaggggg 1920

cgtgaatttt cgctgcttgt ccttttcctg catgcggatc ttcaatattg gccattagcc 1980

atattattca ttggttatat agcataaatc aatattggct attggccatt gcatacgttg 2040

tatctatatc ataatatgta catttatatt ggctcatgtc caatatgacc gccatgttgg 2100

cattgattat tgactagtta ttaatagtaa tcaattacgg ggtcattagt tcatagccca 2160

tatatggagt tccgcgttac ataacttacg gtaaatggcc cgcctggctg accgcccaac 2220

gacccccgcc cattgacgtc aataatgacg tatgttccca tagtaacgcc aatagggact 2280

ttccattgac gtcaatgggt ggagtattta cggtaaactg cccacttggc agtacatcaa 2340

gtgtatcata tgccaagtcc gcccccctatt gacgtcaatg acggtaaatg gcccgcctgg 2400

cattatgccc agtacatgac cttacgggac tttcctactt ggcagtacat ctacgtatta 2460

gtcatcgcta ttaccatggt gatgcggttt tggcagtaca ccaatgggcg tggatagcgg 2520

tttgactcac ggggatttcc aagtctccac cccattgacg tcaatgggag tttgttttgg 2580

caccaaaatc aacgggactt tccaaaatgt cgtaataacc ccgccccgtt gacgcaaatg 2640

ggcggtaggc gtgtacggtg ggaggtctat ataagcagag ctcgtttagt gaaccgtcag 2700

atcgcctgga gacgccatcc acgctgtttt gacctccata gaagacaccg ggaccgatcc 2760

agcctccgcg gccgggaacg gtgcattgga acgcggattc cccgtgccaa gagtgacgta 2820

agtaccgcct atagagtcta taggcccacc cccttggctt cgttagaacg cggctacaat 2880

taatacataa ccttatgtat catacacata cgatttaggt gacactatag aataacatcc 2940

actttgcctt tctctccaca ggtgtccact cccaggtcca actgcacgga agcttgccgc 3000

caccatgagt gtgctcactc aggtcctggc gttgctgctg ctgtggctta caggtacgcg 3060

ttgtacgggc tgcccgcccc gctgcgagtg ctccgcccag gaccgcgctg tgctgtgcca 3120

ccgcaagcgc tttgtggcag tccccgaggg catccccacc aacctggaga cactcatcct 3180

ggactccaac ccgctggcct gcgactgtcg gctcctgtgg gtgttccggc gccgctggcg 3240

gctcaacttc aaccggcagc agcccacgtg cgccacgccc gagtttgtcc agggcaagga 3300

gttcaaggac ttccctgatg tgctactgcc caactacttc acctgccgcc gcgcccgcat 3360

ccgggaccgc aaggcccagc aggtgtttgt ggacgagggc cacacggtgc agtttgtgtg 3420

ccgggccgat ggcgacccgc cgcccgccat cctctggctc tcaccccgaa agcacctggt 3480

ctcagccaag agcaatgggc ggctcacagt cttccctgat ggcacgctgg aggtgcgcta 3540

cgcccaggta caggacaacg gcacgtacct gtgcatcgcg gccaacgcgg gcggcaacga 3600

ctccatgccc gcccacctgc atgtgcgcag ctactcgccc gactggcccc atcagcccaa 3660

caagaccttc gctttcatct ccaaccagcc gggcgaggga gaggccaaca gcacccgcgc 3720

cactgtgcct ttccccttcg acatcaagac cctcgaggtt ctgttccagg gtccgaaatc 3780

ttgtgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc 3840

agtcttcctc ttccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga ccctgaggt 3900

cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt 3960

ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac 4020

gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta 4080

caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc 4140

caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg atgagctgac 4200

caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt 4260

ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga 4320

ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca 4380

ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa 4440

gagcctctcc ctgtctccgg gtaaatgaga tctggtacct cgcgatggcg gccgctctag 4500

agggcccgtt taaacccgct gatcagcctc gactgtgcct tctagttgcc agccatctgt 4560

tgtttgcccc tcccccgtgc cttccttgac cctggaaggt gccactccca ctgtcctttc 4620

ctaataaaat gaggaaattg catcgcattg tctgagtagg tgtcattcta ttctgggggg 4680

tggggtgggg caggacagca agggggagga ttgggaagac aatagcaggc atgctgggga 4740

tgcggtgggc tctatggctt ctgaggcgga aagaaccagc tagctcgatc gaggcaggca 4800

gaagtatgca aagcatgcat ctcaattagt cagcaaccag gtgtggaaag tccccaggct 4860

ccccagcagg cagaagtatg caaagcatgc atctcaatta gtcagcaacc atagtcccgc 4920

ccctaactcc gcccatcccg cccctaactc cgccagttc cgcccattct ccgccccatg 4980

gctgactaat ttttttatt tatgcagagg ccgaggccgc ctctgcctct gagctattcc 5040

agaagtagtg aggaggcttt tttggaggcc taggcttttg caaaaagctc ccgggagctt 5100

gtatatccat tttcggatct gatcagcacg tgttgacaat taatcatcgg catagtatat 5160

cggcatagta taatacgaca aggtgaggaa ctaaaccatg gccaagttga ccagtgccgt 5220

tccggtgctc accgcgcgcg acgtcgccgg agcggtcgag ttctggaccg accggctcgg 5280

gttctcccgg gacttcgtgg aggacgactt cgccggtgtg gtccgggacg acgtgaccct 5340

gttcatcagc gcggtccagg accaggtggt gccggacaac accctggcct gggtgtgggt 5400

gcgcggcctg gacgagctgt acgccgagtg gtcggaggtc gtgtccacga acttccggga 5460

cgcctccggg ccggccatga ccgagatcgg cgagcagccg tgggggcggg agttcgccct 5520

gcgcgacccg gccggcaact gcgtgcactt cgtggccgag gagcaggact gacacgtgct 5580

acgagatttc gattccaccg ccgccttcta tgaaaggttg ggcttcggaa tcgttttccg 5640

ggacgccggc tggatgatcc tccagcgcgg ggatctcatg ctggagttct tcgcccaccc 5700

caacttgttt attgcagctt ataatggtta caaataaagc aatagcatca caaatttcac 5760

aaataaagca ttttttcac tgcattctag ttgtggtttg tccaaactca tcaatgtatc 5820

ttatcatgtc tgaattttgc attaatgaat cggccaacgc gcggggagag gcggtttgcg 5880

tattgggcgc tcttccgctt cctcgctcac tgactcgctg cgctcggtcg ttcggctgcg 5940

gcgagcggta tcagctcact caaaggcggt aatacggtta tccacagaat caggggataa 6000

cgcaggaaag aacatgtgag caaaaggcca gcaaaaggcc aggaaccgta aaaaggccgc 6060

gttgctggcg tttttccata ggctccgccc ccctgacgag catcacaaaa atcgacgctc 6120

aagtcagagg tggcgaaacc cgacaggact ataaagatac caggcgtttc cccctggaag 6180

ctccctcgtg cgctctcctg ttccgaccct gccgcttacc ggatacctgt ccgcctttct 6240

cccttcggga agcgtggcgc tttctcaatg ctcacgctgt aggtatctca gttcggtgta 6300

ggtcgttcgc tccaagctgg gctgtgtgca cgaacccccc gttcagcccg accgctgcgc 6360

cttatccggt aactatcgtc ttgagtccaa cccggtaaga cacgacttat cgccactggc 6420

agcagccact ggtaacagga ttagcagagc gaggtatgta ggcggtgcta cagagttctt 6480

gaagtggtgg cctaactacg gctacactag aaggacagta tttggtatct gcgctctgct 6540

gaagccagtt accttcggaa aaagagttgg tagctcttga tccggcaaac aaaccaccgc 6600

tggtagcggt ggtttttttg tttgcaagca gcagattacg cgcagaaaaa aaggatctca 6660

agaagatcct ttgatctttt ctacggggtc tgacgctcag tggaacgaaa actcacgtta 6720

agggattttg gtcatgagat tatcaaaaag gatcttcacc tagatccttt taaattaaaa 6780

atgaagtttt aaatcaatct aaagtatata tgagtaaact tggtctgaca gttaccaatg 6840

cttaatcagt gaggcaccta tctcagcgat ctgtctattt cgttcatcca tagttgcctg 6900

actccccgtc gtgtagataa ctacgatacg ggagggctta ccatctggcc ccagtgctgc 6960

aatgataccg cgagacccac gctcaccggc tccagattta tcagcaataa accagccagc 7020

cggaagggcc gagcgcagaa gtggtcctgc aactttatcc gcctccatcc agtctattaa 7080

ttgttgccgg gaagctagag taagtagttc gccagttaat agtttgcgca acgttgttgc 7140

cattgctaca ggcatcgtgg tgtcacgctc gtcgtttggt atggcttcat tcagctccgg 7200

ttcccaacga tcaaggcgag ttacatgatc ccccatgttg tgcaaaaaag cggttagctc 7260

cttcggtcct ccgatcgttg tcagaagtaa gttggccgca gtgttatcac tcatggttat 7320

ggcagcactg cataattctc ttactgtcat gccatccgta agatgctttt ctgtgactgg 7380

tgagtactca accaagtcat tctgagaata gtgtatgcgg cgaccgagtt gctcttgccc 7440

ggcgtcaata cgggataata ccgcgccaca tagcagaact ttaaaagtgc tcatcattgg 7500

aaaacgttct tcggggcgaa aactctcaag gatcttaccg ctgttgagat ccagttcgat 7560

gtaacccact cgtgcaccca actgatcttc agcatctttt actttcacca gcgtttctgg 7620

gtgagcaaaa acaggaaggc aaaatgccgc aaaaaagggа ataagggcga cacggaaatg 7680

ttgaatactc atactcttcc tttttcaata ttattgaagc atttatcagg gttattgtct 7740

catgagcgga tacatatttg aatgtattta gaaaaataaa caaatagggg ttccgcgcac 7800

atttccccga aaagtgccac ctgacgtcga 7830

<210> 39

<211> 5025

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Vector de Expresión de Fab pMORPH®X9_MH

<400> 39

ctagataacg agggcaaaaa atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg gcactggctg 60

gtttcgctac cgtagcgcag gccgatatcg tgctgaccca gccgccttca gtgagtggcg 120

caccaggtca gcgtgtgacc atctcgtgta gcggcagcag cagcaacatt ggtaataatt 180

atgtgtcttg gtaccagcag ttgcccggga cggcgccgaa acttctgatt tctcgtaatt 240

ctaagcgtcc ctcaggcgtg ccggatcgtt ttagcggatc caaaagcggc accagcgcga 300

gccttgcgat tacgggcctg caaagcgaag acgaagcgga ttattattgc tctacttatg 360

atacttttc tattgtgttt ggcggcggca cgaagttaac cgttcttggc cagccgaaag 420

ccgcaccgag tgtgacgctg tttccgccga gcagcgaaga attgcaggcg aacaaagcga 480

ccctggtgtg cctgattagc gacttttatc cgggagccgt gacagtggcc tggaaggcag 540

atagcagccc cgtcaaggcg ggagtggaga ccaccacacc ctccaaacaa agcaacaaca 600

agtacgcggc cagcagctat ctgagcctga cgcctgagca gtggaagtcc cacagaagct 660

acagctgcca ggtcacgcat gaggggagca ccgtggaaaa aaccgttgcg ccgactgagg 720

cctgataagc atgcgtagga gaaaataaaa tgaaacaaag cactattgca ctggcactct 780

taccgttgct cttcacccct gttaccaaag cccaggtgca attgcaacag tctggtccgg 840

gcctggtgaa accgagccaa accctgagcc tgacctgtgc gatttccgga gatagcgtga 900

gcgataattc tgctgcttgg tcttggattc gccagtctcc tgggcgtggc ctcgagtggc 960

tgggccttat ctatcttcgt agcaagtggg ataacgatta tgcggtgagc gtgaaaagcc 1020

ggattaccat caacccggat acttcgaaaa accagtttag cctgcaactg aacagcgtga 1080

ccccggaaga tacggccgtg tattattgcg cgcgtactgg tcgtgctgat gagtttgatg 1140

tttggggcca aggcaccctg gtgacggtta gctcagcgtc gaccaaaggt ccaagcgtgt 1200

ttccgctggc tccgagcagc aaaagcacca gcggcggcac ggctgccctg ggctgcctgg 1260

ttaaagatta tttcccggaa ccagtcaccg tgagctggaa cagcggggcg ctgaccagcg 1320

gcgtgcatac ctttccggcg gtgctgcaaa gcagcggcct gtatagcctg agcagcgttg 1380

tgaccgtgcc gagcagcagc ttaggcactc agacctatat ttgcaacgtg aaccataaac 1440

cgagcaacac caaagtggat aaaaaagtgg aaccgaaaag cgaattcgag cagaagctga 1500

tctctgagga ggatctgaac ggcgcgccgc accatcatca ccatcactga taagcttgac 1560

ctgtgaagtg aaaaatggcg cagattgtgc gacatttttt ttgtctgccg tttaattaaa 1620

ggggggggag ggccggcctg gggggggtg tacatgaaat tgtaaacgtt aatattttgt 1680

taaaattcgc gttaaatttt tgttaaatca gctcattttt taaccaatag gccgaaatcg 1740

gcaaaatccc ttataaatca aaagaataga ccgagatagg gttgagtgtt gttccagttt 1800

ggaacaagag tccactatta aagaacgtgg actccaacgt caaagggcga aaaaccgtct 1860

atcagggcga tggcccacta cgagaaccat caccctaatc aagtttttg gggtcgaggt 1920

gccgtaaagc actaaatcgg aaccctaaag ggagcccccg atttagagct tgacggggaa 1980

agccggcgaa cgtggcgaga aaggaaggga agaaagcgaa aggagcgggc gctagggcgc 2040

tggcaagtgt agcggtcacg ctgcgcgtaa ccaccacacc cgccgcgctt aatgcgccgc 2100

tacagggcgc gtgctagact agtgtttaaa ccggaccggg gggggggctta agtgggctgc 2160

aaaacaaaac ggcctcctgt caggaagccg cttttatcgg gtagcctcac tgcccgcttt 2220

ccagtcggga aacctgtcgt gccagctgca tcagtgaatc ggccaacgcg cggggagagg 2280

cggtttgcgt attgggagcc agggtggttt ttcttttcac cagtgagacg ggcaacagct 2340

gattgccctt caccgcctgg ccctgagaga gttgcagcaa gcggtccacg ctggtttgcc 2400

ccagcaggcg aaaatcctgt ttgatggtgg tcagcggcgg gatataacat gagctgtcct 2460

cggtatcgtc gtatcccact accgagatgt ccgcaccaac gcgcagcccg gactcggtaa 2520

tggcacgcat tgcgcccagc gccatctgat cgttggcaac cagcatcgca gtgggaacga 2580

tgccctcatt cagcatttgc atggtttgtt gaaaaccgga catggcactc cagtcgcctt 2640

cccgttccgc tatcggctga atttgattgc gagtgagata tttatgccag ccagccagac 2700

gcagacgcgc cgagacagaa cttaatgggc cagctaacag cgcgatttgc tggtggccca 2760

atgcgaccag atgctccacg cccagtcgcg taccgtcctc atgggagaaa ataatactgt 2820

tgatgggtgt ctggtcagag acatcaagaa ataacgccgg aacattagtg caggcagctt 2880

ccacagcaat agcatcctgg tcatccagcg gatagttaat aatcagccca ctgacacgtt 2940

gcgcgagaag attgtgcacc gccgctttac aggcttcgac gccgcttcgt tctaccatcg 3000

acacgaccac gctggcaccc agttgatcgg cgcgagattt aatcgccgcg acaatttgcg 3060

acggcgcgtg cagggccaga ctggaggtgg caacgccaat cagcaacgac tgtttgcccg 3120

ccagttgttg tgccacgcgg ttaggaatgt aattcagctc cgccatcgcc gcttccactt 3180

tttcccgcgt tttcgcagaa acgtggctgg cctggttcac cacgcgggaa acggtctgat 3240

aagagacacc ggcatactct gcgacatcgt ataacgttac tggtttcaca ttcaccaccc 3300

tgaattgact ctcttccggg cgctatcatg ccataccgcg aaaggttttg cgccattcga 3360

tgctagccat gtgagcaaaa ggccagcaaa aggccaggaa ccgtaaaaag gccgcgttgc 3420

tggcgttttt ccataggctc cgccccctg acgagcatca caaaaatcga cgctcaagtc 3480

agaggtggcg aaacccgaca ggactataaa gataccaggc gtttccccct ggaagctccc 3540

tcgtgcgctc tcctgttccg accctgccgc ttaccggata cctgtccgcc tttctccctt 3600

cgggaagcgt ggcgctttct catagctcac gctgtaggta tctcagttcg gtgtaggtcg 3660

ttcgctccaa gctgggctgt gtgcacgaac cccccgttca gcccgaccgc tgcgccttat 3720

ccggtaacta tcgtcttgag tccaacccgg taagacacga cttatcgcca ctggcagcag 3780

ccactggtaa caggattagc agagcgaggt atgtaggcgg tgctacagag ttcttgaagt 3840

ggtggcctaa ctacggctac actagaagaa cagtatttgg tatctgcgct ctgctgtagc 3900

cagttacctt cggaaaaaga gttggtagct cttgatccgg caaacaaacc accgctggta 3960

gcggtggttt ttttgtttgc aagcagcaga ttacgcgcag aaaaaaaggа tctcaagaag 4020

atcctttgat cttttctacg gggtctgacg ctcagtggaa cgaaaactca cgttaaggga 4080

ttttggtcag atctagcacc aggcgtttaa gggcaccaat aactgcctta aaaaaattac 4140

gccccgccct gccactcatc gcagtactgt tgtaattcat taagcattct gccgacatgg 4200

369

aagccatcac aaacggcatg atgaacctga atcgccagcg gcatcagcac cttgtcgcct 4260

tgcgtataat atttgcccat agtgaaaacg ggggcgaaga agttgtccat attggctacg 4320

tttaaatcaa aactggtgaa actcacccag ggattggctg agacgaaaaa catattctca 4380

ataaaccctt tagggaaata ggccaggttt tcaccgtaac acgccacatc ttgcgaatat 4440

atgtgtagaa actgccggaa atcgtcgtgg tattcactcc agagcgatga aaacgtttca 4500

gtttgctcat ggaaaacggt gtaacaaggg tgaacactat cccatatcac cagctcaccg 4560

tctttcattg ccatacggaa ctccgggtga gcattcatca ggcgggcaag aatgtgaata 4620

aaggccggat aaaacttgtg cttatttttc tttacggtct ttaaaaaggc cgtaatatcc 4680

agctgaacgg tctggttata ggtacattga gcaactgact gaaatgcctc aaaatgttct 4740

ttacgatgcc attgggatat atcaacggtg gtatatccag tgatttttt ctccatttta 4800

gcttccttag ctcctgaaaa tctcgataac tcaaaaaata cgcccggtag tgatcttatt 4860

tcattatggt gaaagttgga acctcacccg acgtctaatg tgagttagct cactcattag 4920

gcaccccagg ctttacactt tatgcttccg gctcgtatgt tgtgtggaat tgtgagcgga 4980

taacaatttc acacaggaaa cagctatgac catgattacg aattt 5025

<210> 40

<211> 6746

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Vector de Expresión de IgG4 pMORPH®_h_Ig 4

<400> 40

aattgcatga agaatctgct tagggttagg cgttttgcgc tgcttcgcga tgtacgggcc 60

agatatacgc gttgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat tacggggtca 120

ttagttcata gcccatatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggcccgcct 180

ggctgaccgc ccaacgaccc ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta 240

acgccaatag ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggact atttacggta aactgcccac 300

ttggcagtac atcaagtgta tcatatgcca agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt 360

320

aaatggcccg cctggcatta tgcccagtac atgaccttat gggactttcc tacttggcag 420

tacatctacg tattagtcat cgctattacc atggtgatgc ggttttggca gtacatcaat 480

gggcgtggat agcggtttga ctcacgggga tttccaagtc tccaccccat tgacgtcaat 540

gggagtttgt tttggcacca aaatcaacgg gactttccaa aatgtcgtaa caactccgcc 600

ccattgacgc aaatgggcgg taggcgtgta cggtgggagg tctatataag cagagctctc 660

tggctaacta gagaacccac tgcttactgg cttatcgaaa ttaatacgac tcactatagg 720

gagacccaag ctggctagcg ccaccatgaa acacctgtgg ttcttcctcc tgctggtggc 780

agctcccaga tgggtcctgt cccaggtgga attgcaacag tctggtccgg gcctggtgaa 840

accgagccaa accctgagcc tgacctgtgc gatttccgga gatagcgtga gcgataattc 900

tgctgcttgg tcttggattc gccagtctcc tgggcgtggc ctcgagtggc tgggccttat 960

ctatcttcgt agcaagtggg ataacgatta tgcggtgagc gtgaaaagcc ggattaccat 1020

caacccggat acttcgaaaa accagtttag cctgcaactg aacagcgtga ccccggaaga 1080

tacggccgtg tattattgcg cgcgtactgg tcgtgctgat gagtttgatg tttggggcca 1140

aggcaccctg gtgacggtta gctcagcttc caccaaggga ccatccgtct tccccctggc 1200

gccctgctcc aggagcacct ccgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tcaaggacta 1260

cttccccgaa ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac 1320

cttcccggct gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc 1380

ctccagcagc ttgggcacga agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac 1440

caaggtggac aagagagttg agtccaaata tggtccccca tgcccatcat gcccagcacc 1500

tgagttcctg gggggaccat cagtcttcct gttcccccca aaacccaagg acactctcat 1560

gatctcccgg acccctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac gtgagccagg aagaccccga 1620

ggtccagttc aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg 1680

ggaggagcag ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga 1740

ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaaggcctcc cgtcctccat 1800

cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagag ccacaggtgt acaccctgcc 1860

cccatcccag gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt 1920

ctaccccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa 1980

gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca ggctaaccgt 2040

ggacaagagc aggtggcagg aggggaatgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct 2100

gcacaaccac tacacacaga agagcctctc cctgtctctg ggtaaatgag ggcccgttta 2160

aacccgctga tcagcctcga ctgtgccttc tagttgccag ccatctgttg tttgccctc 2220

ccccgtgcct tccttgaccc tggaaggtgc cactcccact gtcctttcct aataaaatga 2280

ggaaattgca tcgcattgtc tgagtaggtg tcattctatt ctgggggggtg gggtggggca 2340

ggacagcaag ggggaggatt gggaagacaa tagcaggcat gctggggatg cggtgggctc 2400

tatggcttct gaggcggaaa gaaccagctg gggctctagg gggtatcccc acgcgccctg 2460

tagcggcgca ttaagcgcgg cgggtgtggt ggttacgcgc agcgtgaccg ctacacttgc 2520

cagcgcccta gcgcccgctc ctttcgcttt cttcccttcc tttctcgcca cgttcgccgg 2580

ctttccccgt caagctctaa atcggggcat ccctttaggg ttccgattta gtgctttacg 2640

gcacctcgac cccaaaaaac ttgattaggg tgatggttca cgtagtgggc catcgccctg 2700

atagacggtt tttcgccctt tgacgttgga gtccacgttc tttaatagtg gactcttgtt 2760

ccaaactgga acaacactca accctatctc ggtctattct tttgatttat aagggatttt 2820

ggggatttcg gcctattggt taaaaaatga gctgatttaa caaaaattta acgcgaatta 2880

attctgtgga atgtgtgtca gttagggtgt ggaaagtccc caggctcccc aggcaggcag 2940

aagtatgcaa agcatgcatc tcaattagtc agcaaccagg tgtggaaagt ccccaggctc 3000

cccagcaggc agaagtatgc aaagcatgca tctcaattag tcagcaacca tagtcccgcc 3060

cctaactccg cccatcccgc ccctaactcc gcccagttcc gcccattctc cgccccatgg 3120

ctgactaatt ttttttattt atgcagaggc cgaggccgcc tctgcctctg agctattcca 3180

gaagtagtga ggaggctttt ttggaggcct aggcttttgc aaaaagctcc cgggagcttg 3240

tatatccatt ttcggatctg atcaagagac aggatgagga tcgtttcgca tgattgaaca 3300

agatggattg cacgcaggtt ctccggccgc ttgggtggag aggctattcg gctatgactg 3360

ggcacaacag acaatcggct gctctgatgc cgccgtgttc cggctgtcag cgcaggggcg 3420

cccggttctt tttgtcaaga ccgacctgtc cggtgccctg aatgaactgc aggacgaggc 3480

agcgcggcta tcgtggctgg ccacgacggg cgttccttgc gcagctgtgc tcgacgttgt 3540

cactgaagcg ggaagggact ggctgctatt gggcgaagtg ccggggcagg atctcctgtc 3600

atctcacctt gctcctgccg agaaagtatc catcatggct gatgcaatgc ggcggctgca 3660

tacgcttgat ccggctacct gcccattcga ccaccaagcg aaacatcgca tcgagcgagc 3720

acgtactcgg atggaagccg gtcttgtcga tcaggatgat ctggacgaag agcatcaggg 3780

gctcgcgcca gccgaactgt tcgccaggct caaggcgcgc atgcccgacg gcgaggatct 3840

cgtcgtgacc catggcgatg cctgcttgcc gaatatcatg gtggaaaatg gccgcttttc 3900

tggattcatc gactgtggcc ggctgggtgt ggcggaccgc tatcaggaca tagcgttggc 3960

tacccgtgat attgctgaag agcttggcgg cgaatgggct gaccgcttcc tcgtgcttta 4020

cggtatcgcc gctcccgatt cgcagcgcat cgccttctat cgccttcttg acgagttctt 4080

ctgagcggga ctctggggtt cgaaatgacc gaccaagcga cgcccaacct gccatcacga 4140

gatttcgatt ccaccgccgc cttctatgaa aggttgggct tcggaatcgt tttccgggac 4200

gccggctgga tgatcctcca gcgcggggat ctcatgctgg agttcttcgc ccaccccaac 4260

ttgtttattg cagcttataa tggttacaaa taaagcaata gcatcacaaa tttcacaaat 4320

aaagcatttt tttcactgca ttctagttgt ggtttgtcca aactcatcaa tgtatcttat 4380

catgtctgta taccgtcgac ctctagctag agcttggcgt aatcatggtc atagctgttt 4440

cctgtgtgaa attgttatcc gctcacaatt ccacacaaca tacgagccgg aagcataaag 4500

tgtaaagcct ggggtgccta atgagtgagc taactcacat taattgcgtt gcgctcactg 4560

cccgctttcc agtcgggaaa cctgtcgtgc cagctgcatt aatgaatcgg ccaacgcgcg 4620

gggagaggcg gtttgcgtat tgggcgctct tccgcttcct cgctcactga ctcgctgcgc 4680

tcggtcgttc ggctgcggcg agcggtatca gctcactcaa aggcggtaat acggttatcc 4740

acagaatcag gggataacgc aggaaagaac atgtgagcaa aaggccagca aaaggccagg 4800

aaccgtaaaa aggccgcgtt gctggcgttt ttccataggc tccgcccccc tgacgagcat 4860

cacaaaaatc gacgctcaag tcagaggtgg cgaaacccga caggactata aagataccag 4920

gcgtttcccc ctggaagctc cctcgtgcgc tctcctgttc cgaccctgcc gcttaccgga 4980

tacctgtccg cctttctccc ttcgggaagc gtggcgcttt ctcaatgctc acgctgtagg 5040

tatctcagtt cggtgtaggt cgttcgctcc aagctgggct gtgtgcacga acccccgtt 5100

cagcccgacc gctgcgcctt atccggtaac tatcgtcttg agtccaaccc ggtaagacac 5160

gacttatcgc cactggcagc agccactggt aacaggatta gcagagcgag gtatgtaggc 5220

ggtgctacag agttcttgaa gtggtggcct aactacggct acactagaag gacagtattt 5280

ggtatctgcg ctctgctgaa gccagttacc ttcggaaaaa gagttggtag ctcttgatcc 5340

ggcaaacaaa ccaccgctgg tagcggtggt ttttttgttt gcaagcagca gattacgcgc 5400

agaaaaaaag gatctcaaga agatcctttg atcttttcta cggggtctga cgctcagtgg 5460

aacgaaaact cacgttaagg gattttggtc atgagattat caaaaaggat cttcacctag 5520

atccttttaa attaaaaatg aagttttaaa tcaatctaaa gtatatatga gtaaacttgg 5580

tctgacagtt accaatgctt aatcagtgag gcacctatct cagcgatctg tctatttcgt 5640

tcatccatag ttgcctgact ccccgtcgtg tagataacta cgatacggga gggcttacca 5700

tctggcccca gtgctgcaat gataccgcga gacccacgct caccggctcc agatttatca 5760

gcaataaacc agccagccgg aagggccgag cgcagaagtg gtcctgcaac tttatccgcc 5820

tccatccagt ctattaattg ttgccgggaa gctagagtaa gtagttcgcc agttaatagt 5880

ttgcgcaacg ttgttgccat tgctacaggc atcgtggtgt cacgctcgtc gtttggtatg 5940

gcttcattca gctccggttc ccaacgatca aggcgagtta catgatcccc catgttgtgc 6000

aaaaaagcgg ttagctcctt cggtcctccg atcgttgtca gaagtaagtt ggccgcagtg 6060

ttatcactca tggttatggc agcactgcat aattctctta ctgtcatgcc atccgtaaga 6120

tgcttttctg tgactggtga gtactcaacc aagtcattct gagaatagtg tatgcggcga 6180

ccgagttgct cttgcccggc gtcaatacgg gataataccg cgccacatag cagaacttta 6240

aaagtgctca tcattggaaa acgttcttcg gggcgaaaac tctcaaggat cttaccgctg 6300

ttgagatcca gttcgatgta acccactcgt gcacccaact gatcttcagc atcttttact 6360

ttcaccagcg tttctgggtg agcaaaaaca ggaaggcaaa atgccgcaaa aaagggaata 6420

agggcgacac ggaaatgttg aatactcata ctcttccttt ttcaatatta ttgaagcatt 6480

tatcagggtt attgtctcat gagcggatac atatttgaat gtatttagaa aaataaacaa 6540

atagggggttc cgcgcacatt tccccgaaaa gtgccacctg acgtcgacgg atcgggagat 6600

ctcccgatcc cctatggtcg actctcagta caatctgctc tgatgccgca tagttaagcc 6660

agtatctgct ccctgcttgt gtgttggagg tcgctgagta gtgcgcgagc aaaatttaag 6720

ctacaacaag gcaaggcttg accgac 6746

<210> 41

<211> 5627

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Vector de Expresión de Cadena Lambda de IgG pMORPH®_h_Ig_lambda

<400> 41

aattgcatga agaatctgct tagggttagg cgttttgcgc tgcttcgcga tgtacgggcc 60

agatatacgc gttgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat tacggggtca 120

ttagttcata gcccatatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggcccgcct 180

ggctgaccgc ccaacgaccc ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta 240

acgccaatag ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggact atttacggta aactgcccac 300

ttggcagtac atcaagtgta tcatatgcca agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt 360

aaatggcccg cctggcatta tgcccagtac atgaccttat gggactttcc tacttggcag 420

tacatctacg tattagtcat cgctattacc atggtgatgc ggttttggca gtacatcaat 480

gggcgtggat agcggtttga ctcacgggga tttccaagtc tccaccccat tgacgtcaat 540

gggagtttgt tttggcacca aaatcaacgg gactttccaa aatgtcgtaa caactccgcc 600

ccattgacgc aaatgggcgg taggcgtgta cggtgggagg tctatataag cagagctctc 660

tggctaacta gagaacccac tgcttactgg cttatcgaaa ttaatacgac tcactatagg 720

gagacccaag ctggctagcg ccaccatggc ctgggctctg ctgctcctca ccctcctcac 780

tcagggcaca ggatcctggg ctgatatcgt gctgacccag ccgccttcag tgagtggcgc 840

accaggtcag cgtgtgacca tctcgtgtag cggcagcagc agcaacattg gtaataatta 900

tgtgtcttgg taccagcagt tgcccgggac ggcgccgaaa cttctgattt ctcgtaattc 960

taagcgtccc tcaggcgtgc cggatcgttt tagcggatcc aaaagcggca ccagcgcgag 1020

ccttgcgatt acgggcctgc aaagcgaaga cgaagcggat tattattgct ctacttatga 1080

tacttttttct attgtgtttg gcggcggcac gaagttaacc gtcctaggtc agcccaaggc 1140

tgccccctcg gtcactctgt tcccgccctc ctctgaggag cttcaagcca acaaggccac 1200

actggtgtgt ctcataagtg acttctaccc gggagccgtg acagtggcct ggaagggaga 1260

tagcagcccc gtcaaggcgg gagtggagac caccacaccc tccaaacaaa gcaacaacaa 1320

gtacgcggcc agcagctatc tgagcctgac gcctgagcag tggaagtccc acagaagcta 1380

cagctgccag gtcacgcatg aagggagcac cgtggagaag acagtggccc ctacagaatg 1440

ttcatagggg cccgtttaaa cccgctgatc agcctcgact gtgccttcta gttgccagcc 1500

atctgttgtt tgcccctccc ccgtgccttc cttgaccctg gaaggtgcca ctcccactgt 1560

cctttcctaa taaaatgagg aaattgcatc gcattgtctg agtaggtgtc attctattct 1620

gggggggtggg gtggggcagg acagcaaggg ggaggattgg gaagacaata gcaggcatgc 1680

tggggatgcg gtgggctcta tggcttctga ggcggaaaga accagctggg gctctagggg 1740

gtatccccac gcgccctgta gcggcgcatt aagcgcggcg ggtgtggtgg ttacgcgcag 1800

cgtgaccgct acacttgcca gcgccctagc gcccgctcct ttcgctttct tcccttcctt 1860

tctcgccacg ttcgccggct ttccccgtca agctctaaat cggggcatcc ctttagggtt 1920

ccgatttagt gctttacggc acctcgaccc caaaaaactt gattagggtg atggttcacg 1980

tagtgggcca tcgccctgat agacggtttt tcgccctttg acgttggagt ccacgttctt 2040

taatagtgga ctcttgttcc aaactggaac aacactcaac cctatctcgg tctattcttt 2100

tgatttataa gggattttgg ggatttcggc ctattggtta aaaaatgagc tgatttaaca 2160

aaaatttaac gcgaattaat tctgtggaat gtgtgtcagt tagggtgtgg aaagtcccca 2220

ggctccccag gcaggcagaa gtatgcaaag catgcatctc aattagtcag caaccaggtg 2280

tggaaagtcc ccaggctccc cagcaggcag aagtatgcaa agcatgcatc tcaattagtc 2340

agcaaccata gtcccgcccc taactccgcc catcccgccc ctaactccgc ccagttccgc 2400

ccattctccg ccccatggct gactaatttt ttttatttat gcagaggccg aggccgcctc 2460

tgcctctgag ctattccaga agtagtgagg aggcttttt ggaggcctag gcttttgcaa 2520

aaagctcccg ggagcttgta tatccatttt cggatctgat cagcacgtgt tgacaattaa 2580

tcatcggcat agtatatcgg catagtataa tacgacaagg tgaggaacta aaccatggcc 2640

aagttgacca gtgccgttcc ggtgctcacc gcgcgcgacg tcgccggagc ggtcgagttc 2700

tggaccgacc ggctcgggtt ctcccgggac ttcgtggagg acgacttcgc cggtgtggtc 2760

cgggacgacg tgaccctgtt catcagcgcg gtccaggacc aggtggtgcc ggacaacacc 2820

ctggcctggg tgtgggtgcg cggcctggac gagctgtacg ccgagtggtc ggaggtcgtg 2880

tccacgaact tccgggacgc ctccgggccg gccatgaccg agatcggcga gcagccgtgg 2940

gggcgggagt tcgccctgcg cgacccggcc ggcaactgcg tgcacttcgt ggccgaggag 3000

caggactgac acgtgctacg agatttcgat tccaccgccg ccttctatga aaggttgggc 3060

ttcggaatcg ttttccggga cgccggctgg atgatcctcc agcgcgggga tctcatgctg 3120

gagttcttcg cccaccccaa cttgtttatt gcagcttata atggttacaa ataaagcaat 3180

agcatcacaa atttcacaaa taaagcattt ttttcactgc attctagttg tggtttgtcc 3240

aaactcatca atgtatctta tcatgtctgt ataccgtcga cctctagcta gagcttggcg 3300

taatcatggt catagctgtt tcctgtgtga attgttatc cgctcacaat tccacacaac 3360

atacgagccg gaagcataaa gtgtaaagcc tggggtgcct aatgagtgag ctaactcaca 3420

ttaattgcgt tgcgctcact gcccgctttc cagtcgggaa acctgtcgtg ccagctgcat 3480

taatgaatcg gccaacgcgc ggggagaggc ggtttgcgta ttgggcgctc ttccgcttcc 3540

tcgctcactg actcgctgcg ctcggtcgtt cggctgcggc gagcggtatc agctcactca 3600

aaggcggtaa tacggttatc cacagaatca ggggataacg caggaaagaa catgtgagca 3660

aaaggccagc aaaaggccag gaaccgtaaa aaggccgcgt tgctggcgtt tttccatagg 3720

ctccgccccc ctgacgagca tcacaaaaat cgacgctcaa gtcagaggtg gcgaaacccg 3780

acaggactat aaagatacca ggcgtttccc cctggaagct ccctcgtgcg ctctcctgtt 3840

ccgaccctgc cgcttaccgg atacctgtcc gcctttctcc cttcgggaag cgtggcgctt 3900

tctcaatgct cacgctgtag gtatctcagt tcggtgtagg tcgttcgctc caagctgggc 3960

tgtgtgcacg aacccccccgt tcagcccgac cgctgcgcct tatccggtaa ctatcgtctt 4020

gagtccaacc cggtaagaca cgacttatcg ccactggcag cagccactgg taacaggatt 4080

agcagagcga ggtatgtagg cggtgctaca gagttcttga agtggtggcc taactacggc 4140

tacactagaa ggacagtatt tggtatctgc gctctgctga agccagttac cttcggaaaa 4200

agagttggta gctcttgatc cggcaaacaa accaccgctg gtagcggtgg ttttttgtt 4260

tgcaagcagc agattacgcg cagaaaaaaa ggatctcaag aagatccttt gatcttttct 4320

acggggtctg acgctcagtg gaacgaaaac tcacgttaag ggattttggt catgagatta 4380

tcaaaaagga tcttcaccta gatcctttta aattaaaaat gaagttttaa atcaatctaa 4440

agtatatatg agtaaacttg gtctgacagt taccaatgct taatcagtga ggcacctatc 4500

tcagcgatct gtctatttcg ttcatccata gttgcctgac tccccgtcgt gtagataact 4560

acgatacggg agggcttacc atctggcccc agtgctgcaa tgataccgcg agacccacgc 4620

tcaccggctc cagatttatc agcaataaac cagccagccg gaagggccga gcgcagaagt 4680

ggtcctgcaa ctttatccgc ctccatccag tctattaatt gttgccggga agctagagta 4740

agtagttcgc cagttaatag tttgcgcaac gttgttgcca ttgctacagg catcgtggtg 4800

tcacgctcgt cgtttggtat ggcttcattc agctccggtt cccaacgatc aaggcgagtt 4860

acatgatccc ccatgttgtg caaaaaagcg gttagctcct tcggtcctcc gatcgttgtc 4920

agaagtaagt tggccgcagt gttatcactc atggttatgg cagcactgca taattctctt 4980

actgtcatgc catccgtaag atgcttttct gtgactggtg agtactcaac caagtcattc 5040

tgagaatagt gtatgcggcg accgagttgc tcttgcccgg cgtcaatacg ggataatacc 5100

gcgccacata gcagaacttt aaaagtgctc atcattggaa aacgttcttc ggggcgaaaa 5160

ctctcaagga tcttaccgct gttgagatcc agttcgatgt aacccactcg tgcacccaac 5220

tgatcttcag catcttttac tttcaccagc gtttctgggt gagcaaaaac aggaaggcaa 5280

aatgccgcaa aaaagggaat aagggcgaca cggaaatgtt gaatactcat actcttcctt 5340

tttcaatatt attgaagcat ttatcagggt tattgtctca tgagcggata catatttgaa 5400

tgtatttaga aaaataaaca aatagggggtt ccgcgcacat ttccccgaaa agtgccacct 5460

gacgtcgacg gatcgggaga tctcccgatc ccctatggtc gactctcagt acaatctgct 5520

ctgatgccgc atagttaagc cagtatctgc tccctgcttg tgtgttggag gtcgctgagt 5580

agtgcgcgag caaaatttaa gctacaacaa ggcaaggctt gaccgac 5627

<210> 42

<211> 5629

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Vector de Expresión de Cadena Kappa de IgG pMORPH®_h_Ig_kappa

<400> 42

aattgcatga agaatctgct tagggttagg cgttttgcgc tgcttcgcga tgtacgggcc 60

agatatacgc gttgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat tacggggtca 120

ttagttcata gcccatatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggcccgcct 180

ggctgaccgc ccaacgaccc ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta 240

acgccaatag ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggagt atttacggta aactgcccac 300

ttggcagtac atcaagtgta tcatatgcca agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt 360

aaatggcccg cctggcatta tgcccagtac atgaccttat gggactttcc tacttggcag 420

tacatctacg tattagtcat cgctattacc atggtgatgc ggttttggca gtacatcaat 480

gggcgtggat agcggtttga ctcacgggga tttccaagtc tccaccccat tgacgtcaat 540

gggagtttgt tttggcacca aaatcaacgg gactttccaa aatgtcgtaa caactccgcc 600

ccattgacgc aaatgggcgg taggcgtgta cggtgggagg tctatataag cagagctctc 660

tggctaacta gagaacccac tgcttactgg cttatcgaaa ttaatacgac tcactatagg 720

gagacccaag ctggctagcg ccaccatggt gttgcagacc caggtcttca tttctctgtt 780

gctctggatc tctggtgcct acggggatat ccagatgacc cagagcccgt ctagcctgag 840

cgcgagcgtg ggtgatcgtg tgaccattac ctgcagagcg agccagtcta tttctaattg 900

gctgaattgg taccagcaga aaccaggtaa agcaccgaaa ctattaattt ataaggcttc 960

tactttgcaa agcggggtcc cgtcccgttt tagcggctct ggatccggca ctgattttac 1020

cctgaccatt agcagcctgc aacctgaaga ctttgcgact tattattgcc agcagtatgg 1080

taatattcct attacctttg gccagggtac gaaagttgaa attaaacgta cggtggctgc 1140

accatctgtc ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt 1200

tgtgtgcctg ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa 1260

cgccctccaa tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac 1320

ctacagcctc agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta 1380

cgcctgcgaa gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg 1440

agagtgttag gggcccgttt aaacccgctg atcagcctcg actgtgcctt ctagttgcca 1500

gccatctgtt gtttgccccc cccccgtgcc ttccttgacc ctggaaggtg ccactcccac 1560

tgtcctttcc taataaaatg aggaaattgc atcgcattgt ctgagtaggt gtcattctat 1620

tctgggggggt ggggtggggc aggacagcaa gggggaggat tgggaagaca atagcaggca 1680

tgctggggat gcggtgggct ctatggcttc tgaggcggaa agaaccagct ggggctctag 1740

ggggtatccc cacgcgccct gtagcggcgc attaagcgcg gcgggtgtgg tggttacgcg 1800

cagcgtgacc gctacacttg ccagcgccct agcgcccgct cctttcgctt tcttcccttc 1860

ctttctcgcc acgttcgccg gctttccccg tcaagctcta aatcgggggc tccctttagg 1920

gttccgattt agtgctttac ggcacctcga ccccaaaaaa cttgattagg gtgatggttc 1980

acgtagtggg ccatcgccct gatagacggt ttttcgccct ttgacgttgg agtccacgtt 2040

ctttaatagt ggactcttgt tccaaactgg aacaacactc aaccctatct cggtctattc 2100

ttttgattta taagggattt tgccgatttc ggcctattgg ttaaaaaatg agctgattta 2160

acaaaaattt aacgcgaatt aattctgtgg aatgtgtgtc agttagggtg tggaaagtcc 2220

ccaggctccc cagcaggcag aagtatgcaa agcatgcatc tcaattagtc agcaaccagg 2280

tgtggaaagt ccccaggctc cccagcaggc agaagtatgc aaagcatgca tctcaattag 2340

tcagcaacca tagtcccgcc cctaactccg cccatcccgc ccctaactcc gcccagttcc 2400

gcccattctc cgccccatgg ctgactaatt ttttttattt atgcagaggc cgaggccgcc 2460

tctgcctctg agctattcca gaagtagtga ggaggctttt ttggaggcct aggcttttgc 2520

aaaaagctcc cgggagcttg tatatccatt ttcggatctg atcagcacgt gttgacaatt 2580

aatcatcggc atagtatatc ggcatagtat aatacgacaa ggtgaggaac taaaccatgg 2640

ccaagttgac cagtgccgtt ccggtgctca ccgcgcgcga cgtcgccgga gcggtcgagt 2700

tctggaccga ccggctcggg ttctcccggg acttcgtgga ggacgacttc gccggtgtgg 2760

tccgggacga cgtgaccctg ttcatcagcg cggtccagga ccaggtggtg ccggacaaca 2820

ccctggcctg ggtgtgggtg cgcggcctgg acgagctgta cgccgagtgg tcggaggtcg 2880

tgtccacgaa cttccgggac gcctccgggc cggccatgac cgagatcggc gagcagccgt 2940

gggggcggga gttcgccctg cgcgacccgg ccggcaactg cgtgcacttc gtggccgagg 3000

agcaggactg acacgtgcta cgagatttcg attccaccgc cgccttctat gaaaggttgg 3060

gcttcggaat cgttttccgg gacgccggct ggatgatcct ccagcgcggg gatctcatgc 3120

tggagttctt cgcccacccc aacttgttta ttgcagctta taatggttac aaataaagca 3180

atagcatcac aaatttcaca aataaagcat ttttttcact gcattctagt tgtggtttgt 3240

ccaaactcat caatgtatct tatcatgtct gtataccgtc gacctctagc tagagcttgg 3300

cgtaatcatg gtcatagctg tttcctgtgt gaaattgtta tccgctcaca attccacaca 3360

acatacgagc cggaagcata aagtgtaaag cctggggtgc ctaatgagtg agctaactca 3420

cattaattgc gttgcgctca ctgcccgctt tccagtcggg aaacctgtcg tgccagctgc 3480

attaatgaat cggccaacgc gcggggagag gcggtttgcg tattgggcgc tcttccgctt 3540

cctcgctcac tgactcgctg cgctcggtcg ttcggctgcg gcgagcggta tcagctcact 3600

caaaggcggt aatacggtta tccacagaat caggggataa cgcaggaaag aacatgtgag 3660

caaaaggcca gcaaaaggcc aggaaccgta aaaaggccgc gttgctggcg tttttccata 3720

ggctccgccc cctgacgag catcacaaaa atcgacgctc aagtcagagg tggcgaaacc 3780

cgacaggact ataaagatac caggcgtttc cccctggaag ctccctcgtg cgctctcctg 3840

ttccgaccct gccgcttacc ggatacctgt ccgcctttct cccttcggga agcgtggcgc 3900

tttctcatag ctcacgctgt aggtatctca gttcggtgta ggtcgttcgc tccaagctgg 3960

gctgtgtgca cgaaccccccc gttcagcccg accgctgcgc cttatccggt aactatcgtc 4020

ttgagtccaa cccggtaaga cacgacttat cgccactggc agcagccact ggtaacagga 4080

ttagcagagc gaggtatgta ggcggtgcta cagagttctt gaagtggtgg cctaactacg 4140

gctacactag aagaacagta tttggtatct gcgctctgct gaagccagtt accttcggaa 4200

aaagagttgg tagctcttga tccggcaaac aaaccaccgc tggtagcggt ggtttttttg 4260

tttgcaagca gcagattacg cgcagaaaaa aaggatctca agaagatcct ttgatctttt 4320

ctacggggtc tgacgctcag tggaacgaaa actcacgtta agggattttg gtcatgagat 4380

tatcaaaaag gatcttcacc tagatccttt taaattaaaa atgaagtttt aaatcaatct 4440

aaagtatata tgagtaaact tggtctgaca gttaccaatg cttaatcagt gaggcaccta 4500

tctcagcgat ctgtctattt cgttcatcca tagttgcctg actccccgtc gtgtagataa 4560

ctacgatacg ggagggctta ccatctggcc ccagtgctgc aatgataccg cgagacccac 4620

gctcaccggc tccagattta tcagcaataa accagccagc cggaagggcc gagcgcagaa 4680

gtggtcctgc aactttatcc gcctccatcc agtctattaa ttgttgccgg gaagctagag 4740

taagtagttc gccagttaat agtttgcgca acgttgttgc cattgctaca ggcatcgtgg 4800

tgtcacgctc gtcgtttggt atggcttcat tcagctccgg ttcccaacga tcaaggcgag 4860

ttacatgatc ccccatgttg tgcaaaaaag cggttagctc cttcggtcct ccgatcgttg 4920

tcagaagtaa gttggccgca gtgttatcac tcatggttat ggcagcactg cataattctc 4980

ttactgtcat gccatccgta agatgctttt ctgtgactgg tgagtactca accaagtcat 5040

tctgagaata gtgtatgcgg cgaccgagtt gctcttgccc ggcgtcaata cgggataata 5100

ccgcgccaca tagcagaact ttaaaagtgc tcatcattgg aaaacgttct tcggggcgaa 5160

aactctcaag gatcttaccg ctgttgagat ccagttcgat gtaacccact cgtgcaccca 5220

actgatcttc agcatctttt actttcacca gcgtttctgg gtgagcaaaa acaggaaggc 5280

aaaatgccgc aaaaaaggga ataagggcga cacggaaatg ttgaatactc atactcttcc 5340

tttttcaata ttattgaagc atttatcagg gttattgtct catgagcgga tacatatttg 5400

aatgtattta gaaaaataaa caaatagggg ttccgcgcac atttccccga aaagtgccac 5460

ctgacgtcga cggatcggga gatctcccga tcccctatgg tgcactctca gtacaatctg 5520

ctctgatgcc gcatagttaa gccagtatct gctccctgct tgtgtgttgg aggtcgctga 5580

gtagtgcgcg agcaaaattt aagctacaac aaggcaaggc ttgaccgac 5629

<210> 43

<211> 7101

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Vector de Expresión de IgG4 pMORPH2®_h_Ig 4

<400> 43

taatacgact cactataggg agacccaagc tggctagcgc caccatgaaa cacctgtggt 60

tcttcctcct gctggtggca gctcccagat gggtcctgtc ccaggtgcaa ttgcaacagt 120

ctggtccggg cctggtgaaa ccgagccaaa ccctgagcct gacctgtgcg atttccggag 180

atagcgtgag cgataattct gctgcttggt cttggattcg ccagtctcct gggcgtggcc 240

tcgagtggct gggccttatc tatcttcgta gcaagtggga taacgattat gcggtgagcg 300

tgaaaagccg gattaccatc aacccggata cttcgaaaaa ccagtttagc ctgcaactga 360

acagcgtgac cccggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtactggt cgtgctgatg 420

agtttgatgt ttggggccaa ggcaccctgg tgacggttag ctcagcttcc accaagggac 480

catccgtctt ccccctggcg ccctgctcca ggagcacctc cgagagcaca gccgccctgg 540

gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac tcaggcgccc 600

tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggctg tcctacagtc ctcaggactc tactccctca 660

gcagcgtggt gaccgtgccc tccagcagct tgggcacgaa gacctacacc tgcaacgtag 720

atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agagagttga gtccaaatat ggtccccccat 780

gcccatcatg cccagcacct gagttcctgg ggggaccatc agtcttcctg ttcccccccaa 840

aacccaagga cactctcatg atctcccgga ccctgaggt cacgtgcgtg gtggtggacg 900

tgagccagga agaccccgag gtccagttca actggtacgt ggatggcgtg gaggtgcata 960

atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt tcaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc 1020

tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca 1080

aaggcctccc gtcctccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagagc 1140

cacaggtgta caccctgccc ccatcccagg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga 1200

cctgcctggt caaaggcttc taccccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc 1260

agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc 1320

tctacagcag gctaaccgtg gacaagagca ggtggcagga ggggaatgtc ttctcatgct 1380

ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacacagaa gagcctctcc ctgtctctgg 1440

gtaaatgagg gcccgtttaa acgggtggca tccctgtgac ccctccccag tgcctctcct 1500

ggccctggaa gttgccactc cagtgcccac cagccttgtc ctaataaaat taagttgcat 1560

cattttgtct gactaggtgt ccttctataa tattatgggg tggaggggag tggtatggag 1620

caaggggcaa gttgggaaga caacctgtag ggcctgcggg gtctattggg aaccaagctg 1680

gagtgcagtg gcacaatctt ggctcactgc aatctccgcc tcctgggttc aagcgattct 1740

cctgcctcag cctcccgagt tgttgggatt ccaggcatgc atgaccaggc tcacctaatt 1800

tttgtttttt tggtagagac ggggtttcac catattggcc aggctggtct ccaactccta 1860

atctcaggtg atctacccac cttggcctcc caaattgctg ggattacagg cgtgaaccac 1920

tgctcccttc cctgtccttc tgattttaaa ataactatac cagcaggagg acgtccagac 1980

acagcatagg ctacctggcc atgcccaacc ggtgggacat ttgagttgct tgcttggcac 2040

tgtcctctca tgcgttgggt ccactcagta gatgcctgtt gaattgggta cgcggcatcg 2100

attccacgcg ccctgtagcg gcgcattaag cgcggcgggt gtggtggtta cgcgcagcgt 2160

gaccgctaca cttgccagcg ccctagcgcc cgctcctttc gctttcttcc cttcctttct 2220

cgccacgttc gccggctttc cccgtcaagc tctaaatcgg gggctccctt tagggttccg 2280

atttagtgct ttacggcacc tcgaccccaa aaaacttgat tagggtgatg gttcacgtag 2340

tgggccatcg ccctgataga cggtttttcg ccctttgacg ttggagtcca cgttctttaa 2400

tagtggactc ttgttccaaa ctggaacaac actcaaccct atctcggtct attcttttga 2460

tttataaggg attttgccga tttcggccta ttggttaaaa aatgagctga tttaacaaaa 2520

atttaacgcg aattaattct gtggaatgtg tgtcagttag ggtgtggaaa gtccccaggc 2580

tccccagcag gcagaagtat gcaaagcatg catctcaatt agtcagcaac caggtgtgga 2640

aagtccccag gctccccagc aggcagaagt atgcaaagca tgcatctcaa ttagtcagca 2700

accatagtcc cgcccctaac tccgcccatc ccgcccctaa ctccgcccag ttccgcccat 2760

tctccgcccc atggctgact aatttttttt atttatgcag aggccgaggc cgcctctgcc 2820

tctgagctat tccagaagta gtgaggaggc ttttttggag gcctaggctt ttgcaaaaag 2880

ctcccgggag cttgtatatc cattttcgga tctgatcaag agacaggatg aggatcgttt 2940

cgcatgattg aacaagatgg attgcacgca ggttctccgg ccgcttgggt ggagaggcta 3000

ttcggctatg actgggcaca acagacaatc ggctgctctg atgccgccgt gttccggctg 3060

tcagcgcagg ggcgcccggt tctttttgtc aagaccgacc tgtccggtgc cctgaatgaa 3120

ctgcaggacg aggcagcgcg gctatcgtgg ctggccacga cgggcgttcc ttgcgcagct 3180

gtgctcgacg ttgtcactga agcgggaagg gactggctgc tattgggcga agtgccgggg 3240

caggatctcc tgtcatctca ccttgctcct gccgagaaag tatccatcat ggctgatgca 3300

atgcggcggc tgcatacgct tgatccggct acctgcccat tcgaccacca agcgaaacat 3360

cgcatcgagc gagcacgtac tcggatggaa gccggtcttg tcgatcagga tgatctggac 3420

gaagagcatc aggggctcgc gccagccgaa ctgttcgcca ggctcaaggc gcgcatgccc 3480

gacggcgagg atctcgtcgt gacccatggc gatgcctgct tgccgaatat catggtggaa 3540

aatggccgct tttctggatt catcgactgt ggccggctgg gtgtggcgga ccgctatcag 3600

gacatagcgt tggctacccg tgatattgct gaagagcttg gcggcgaatg ggctgaccgc 3660

ttcctcgtgc tttacggtat cgccgctccc gattcgcagc gcatcgcctt ctatcgcctt 3720

cttgacgagt tcttctgagc gggactctgg ggttcgaaat gaccgaccaa gcgacgccca 3780

acctgccatc acgagatttc gattccaccg ccgccttcta tgaaaggttg ggcttcggaa 3840

tcgttttccg ggacgccggc tggatgatcc tccagcgcgg ggatctcatg ctggagttct 3900

tcgcccaccc caacttgttt attgcagctt ataatggtta caaataaagc aatagcatca 3960

caaatttcac aaataaagca ttttttttcac tgcattctag ttgtggtttg tccaaactca 4020

tcaatgtatc ttatcatgtc tgtataccgt cgacctctag ctagagcttg gcgtaatcat 4080

ggtcatagct gtttcctgtg tgaaattgtt atccgctcac aattccacac aacatacgag 4140

ccggaagcat aaagtgtaaa gcctggggtg cctaatgagt gagctaactc acattaattg 4200

cgttgcgctc actgcccgct ttccagtcgg gaaacctgtc gtgccagctg cattaatgaa 4260

tcggccaacg cgcggggaga ggcggtttgc gtattgggcg ctcttccgct tcctcgctca 4320

ctgactcgct gcgctcggtc gttcggctgc ggcgagcggt atcagctcac tcaaaggcgg 4380

taatacggtt atccacagaa tcaggggata acgcaggaaa gaacatgtga gcaaaaggcc 4440

agcaaaaggc caggaaccgt aaaaaggccg cgttgctggc gtttttccat aggctccgcc 4500

cccctgacga gcatcacaaa aatcgacgct caagtcagag gtggcgaaac ccgacaggac 4560

tataaagata ccaggcgttt cccccctggaa gctccctcgt gcgctctcct gttccgaccc 4620

tgccgcttac cggatacctg tccgcctttc tcccttcggg aagcgtggcg ctttctcata 4680

gctcacgctg taggtatctc agttcggtgt aggtcgttcg ctccaagctg ggctgtgtgc 4740

acgaacccccc cgttcagccc gaccgctgcg ccttatccgg taactatcgt cttgagtcca 4800

acccggtaag acacgactta tcgccactgg cagcagccac tggtaacagg attagcagag 4860

cgaggtatgt aggcggtgct acagagttct tgaagtggtg gcctaactac ggctacacta 4920

gaagaacagt atttggtatc tgcgctctgc tgaagccagt taccttcgga aaaagagttg 4980

gtagctcttg atccggcaaa caaaccaccg ctggtagcgg tggtttttttt gtttgcaagc 5040

agcagattac gcgcagaaaa aaaggatctc aagaagatcc tttgatcttt tctacggggt 5100

ctgacgctca gtggaacgaa aactcacgtt aagggatttt ggtcatgaga ttatcaaaaa 5160

ggatcttcac ctagatcctt ttaaattaaa aatgaagttt taaatcaatc taaagtatat 5220

atgagtaaac ttggtctgac agttaccaat gcttaatcag tgaggcacct atctcagcga 5280

tctgtctatt tcgttcatcc atagttgcct gactccccgt cgtgtagata actacgatac 5340

gggagggctt accatctggc cccagtgctg caatgatacc gcgagaccca cgctcaccgg 5400

ctccagattt atcagcaata aaccagccag ccggaagggc cgagcgcaga agtggtcctg 5460

caactttatc cgcctccatc cagtctatta attgttgccg ggaagctaga gtaagtagtt 5520

cgccagttaa tagtttgcgc aacgttgttg ccattgctac aggcatcgtg gtgtcacgct 5580

cgtcgtttgg tatggcttca ttcagctccg gttcccaacg atcaaggcga gttacatgat 5640

cccccatgtt gtgcaaaaaa gcggttagct ccttcggtcc tccgatcgtt gtcagaagta 5700

agttggccgc agtgttatca ctcatggtta tggcagcact gcataattct cttactgtca 5760

tgccatccgt aagatgcttt tctgtgactg gtgagtactc aaccaagtca ttctgagaat 5820

agtgtatgcg gcgaccgagt tgctcttgcc cggcgtcaat acgggataat accgcgccac 5880

atagcagaac tttaaaagtg ctcatcattg gaaaacgttc ttcggggcga aaactctcaa 5940

ggatcttacc gctgttgaga tccagttcga tgtaacccac tcgtgcaccc aactgatctt 6000

cagcatcttt tactttcacc agcgtttctg ggtgagcaaa aacaggaagg caaaatgccg 6060

caaaaaaggg aataagggcg acacggaaat gttgaatact catactcttc ctttttcaat 6120

attattgaag catttatcag ggttattgtc tcatgagcgg atacatattt gaatgtattt 6180

agaaaaataa acaaataggg gttccgcgca catttccccg aaaagtgcca cctgacgtcg 6240

acggatcggg agatctcccg atcccctatg gtgcactctc agtacaatct gctctgatgc 6300

cgcatagtta agccagtatc tgctccctgc ttgtgtgttg gaggtcgctg agtagtgcgc 6360

gagcaaaatt taagctacaa caaggcaagg cttgaccgac atttgcatga agaatctgct 6420

tagggttagg cgttttgcgc tgcttcgcga tgtacgggcc agatatacgc gttgacattg 6480

attattgact agttattaat agtaatcaat tacggggtca ttagttcata gcccatatat 6540

ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggcccgcct ggctgaccgc ccaacgaccc 6600

ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta acgccaatag ggactttcca 6660

ttgacgtcaa tgggtggagt atttacggta aactgcccac ttggcagtac atcaagtgta 6720

tcatatgcca agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt aaatggcccg cctggcatta 6780

tgcccagtac atgaccttat gggactttcc tacttggcag tacatctacg tattagtcat 6840

cgctattacc atggtgatgc ggttttggca gtacatcaat gggcgtggat agcggtttga 6900

ctcacgggga tttccaagtc tccaccccat tgacgtcaat gggagtttgt tttggcacca 6960

aaatcaacgg gactttccaa aatgtcgtaa caactccgcc ccattgacgc aaatgggcgg 7020

taggcgtgta cggtgggagg tctatataag cagagctctc tggctaacta gagaacccac 7080

tgcttactgg cttatcgaaa t 7101

<210> 44

<211> 5983

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Vector de Expresión de Cadena Lambda de IgG pMORPH®2_h_Ig_lambda2

<400> 44

taatacgact cactataggg agacccaagc tggctagcgc caccatggcc tgggctctgc 60

tgctcctcac cctcctcact cagggcacag gatcctgggc tgatatcgtg ctgacccagc 120

cgccttcagt gagtggcgca ccaggtcagc gtgtgaccat ctcgtgtagc ggcagcagca 180

gcaacattgg taataattat gtgtcttggt accagcagtt gcccgggacg gcgccgaaac 240

ttctgatttc tcgtaattct aagcgtccct caggcgtgcc ggatcgtttt agcggatcca 300

aaagcggcac cagcgcgagc cttgcgatta cgggcctgca aagcgaagac gaagcggatt 360

attattgctc tacttatgat acttttttcta ttgtgtttgg cggcggcacg aagttaaccg 420

tcctaggtca gcccaaggct gcccccctcgg tcactctgtt cccgccctcc tctgaggagc 480

ttcaagccaa caaggccaca ctggtgtgtc tcataagtga cttctacccg ggagccgtga 540

cagtggcctg gaaggcagat agcagccccg tcaaggcggg agtggagacc accacaccct 600

ccaaacaaag caacaacaag tacgcggcca gcagctatct gagcctgacg cctgagcagt 660

ggaagtccca cagaagctac agctgccagg tcacgcatga agggagcacc gtggagaaga 720

cagtggcccc tacagaatgt tcatagggggc ccgtttaaac gggtggcatc cctgtgaccc 780

ctccccagtg cctctcctgg ccctggaagt tgccactcca gtgcccacca gccttgtcct 840

aataaaatta agttgcatca ttttgtctga ctaggtgtcc ttctataata ttatggggtg 900

gaggggggtg gtatggagca aggggcaagt tgggaagaca acctgtaggg cctgcggggt 960

ctattgggaa ccaagctgga gtgcagtggc acaatcttgg ctcactgcaa tctccgcctc 1020

ctgggttcaa gcgattctcc tgcctcagcc tcccgagttg ttgggattcc aggcatgcat 1080

gaccaggctc acctaatttt tgtttttttg gtagagacgg ggtttcacca tattggccag 1140

gctggtctcc aactcctaat ctcaggtgat ctacccacct tggcctccca aattgctggg 1200

attacaggcg tgaaccactg ctcccttccc tgtccttctg attttaaaat aactatacca 1260

gcaggaggac gtccagacac agcataggct acctggccat gcccaaccgg tgggacattt 1320

gagttgcttg cttggcactg tcctctcatg cgttgggtcc actcagtaga tgcctgttga 1380

attgggtacg cggcatcgat tccacgcgcc ctgtagcggc gcattaagcg cggcgggtgt 1440

ggtggttacg cgcagcgtga ccgctacact tgccagcgcc ctagcgcccg ctcctttcgc 1500

tttcttccct tcctttctcg ccacgttcgc cggctttccc cgtcaagctc taaatcgggg 1560

gctcccttta gggttccgat ttagtgcttt acggcacctc gaccccaaaa aacttgatta 1620

gggtgatggt tcacgtagtg ggccatcgcc ctgatagacg gtttttcgcc ctttgacgtt 1680

ggagtccacg ttctttaata gtggactctt gttccaaact ggaacaacac tcaaccctat 1740

ctcggtctat tcttttgatt tataagggat tttggggatt tcggcctatt ggttaaaaaa 1800

tgagctgatt taacaaaaat ttaacgcgaa ttaattctgt ggaatgtgtg tcagttaggg 1860

tgtggaaagt ccccaggctc cccaggcagg cagaagtatg caaagcatgc atctcaatta 1920

gtcagcaacc aggtgtggaa agtccccagg ctccccagca ggcagaagta tgcaaagcat 1980

gcatctcaat tagtcagcaa ccatagtccc gcccctaact ccgcccatcc cgcccctaac 2040

tccgcccagt tccgcccatt ctccgcccca tggctgacta attttttta tttatgcaga 2100

ggccgaggcc gcctctgcct ctgagctatt ccagaagtag tgaggaggct tttttggagg 2160

cctaggcttt tgcaaaaagc tcccgggagc ttgtatatcc attttcggat ctgatcagca 2220

cgtgttgaca attaatcatc ggcatagtat atcggcatag tataatacga caaggtgagg 2280

aactaaacca tggccaagtt gaccagtgcc gttccggtgc tcaccgcgcg cgacgtcgcc 2340

ggagcggtcg agttctggac cgaccggctc gggttctccc gggacttcgt ggaggacgac 2400

ttcgccggtg tggtccggga cgacgtgacc ctgttcatca gcgcggtcca ggaccaggtg 2460

gtgccggaca acaccctggc ctgggtgtgg gtgcgcggcc tggacgagct gtacgccgag 2520

tggtcggagg tcgtgtccac gaacttccgg gacgcctccg ggccggccat gaccgagatc 2580

ggcgagcagc cgtgggggcg ggagttcgcc ctgcgcgacc cggccggcaa ctgcgtgcac 2640

ttcgtggccg aggagcagga ctgacacgtg ctacgagatt tcgattccac cgccgccttc 2700

tatgaaaggt tgggcttcgg aatcgttttc cgggacgccg gctggatgat cctccagcgc 2760

ggggatctca tgctggagtt cttcgcccac cccaacttgt ttattgcagc ttataatggt 2820

tacaaataaa gcaatagcat cacaaatttc acaaataaag catttttttc actgcattct 2880

agttgtggtt tgtccaaact catcaatgta tcttatcatg tctgtatacc gtcgacctct 2940

agctagagct tggcgtaatc atggtcatag ctgtttcctg tgtgaaattg ttatccgctc 3000

acaattccac acaacatacg agccggaagc ataaagtgta aagcctgggg tgcctaatga 3060

gtgagctaac tcacattaat tgcgttgcgc tcactgcccg ctttccagtc gggaaacctg 3120

tcgtgccagc tgcattaatg aatcggccaa cgcgcgggga gaggcggttt gcgtattggg 3180

cgctcttccg cttcctcgct cactgactcg ctgcgctcgg tcgttcggct gcggcgagcg 3240

gtatcagctc actcaaaggc ggtaatacgg ttatccacag aatcagggga taacgcagga 3300

aagaacatgt gagcaaaagg ccagcaaaag gccaggaacc gtaaaaaggc cgcgttgctg 3360

gcgtttttcc ataggctccg cccccctgac gagcatcaca aaaatcgacg ctcaagtcag 3420

aggtggcgaa acccgacagg actataaaga taccaggcgt ttcccccctgg aagctccctc 3480

gtgcgctctc ctgttccgac cctgccgctt accggatacc tgtccgcctt tctcccttcg 3540

ggaagcgtgg cgctttctca atgctcacgc tgtaggtatc tcagttcggt gtaggtcgtt 3600

cgctccaagc tgggctgtgt gcacgaaccc cccgttcagc ccgaccgctg cgccttatcc 3660

ggtaactatc gtcttgagtc caacccggta agacacgact tatcgccact ggcagcagcc 3720

actggtaaca ggattagcag agcgaggtat gtaggcggtg ctacagagtt cttgaagtgg 3780

tggcctaact acggctacac tagaaggaca gtatttggta tctgcgctct gctgaagcca 3840

gttaccttcg gaaaaagagt tggtagctct tgatccggca aacaaaccac cgctggtagc 3900

ggtggttttt ttgtttgcaa gcagcagatt acgcgcagaa aaaaaggatc tcaagaagat 3960

cctttgatct tttctacggg gtctgacgct cagtggaacg aaaactcacg ttaagggatt 4020

ttggtcatga gattatcaaa aaggatcttc acctagatcc ttttaaatta aaaatgaagt 4080

tttaaatcaa tctaaagtat atatgagtaa acttggtctg acagttacca atgcttaatc 4140

agtgaggcac ctatctcagc gatctgtcta tttcgttcat ccatagttgc ctgactcccc 4200

gtcgtgtaga taactacgat acgggagggc ttaccatctg gccccagtgc tgcaatgata 4260

ccgcgagacc cacgctcacc ggctccagat ttatcagcaa taaaccagcc agccggaagg 4320

gccgagcgca gaagtggtcc tgcaacttta tccgcctcca tccagtctat taattgttgc 4380

cgggaagcta gagtaagtag ttcgccagtt aatagtttgc gcaacgttgt tgccattgct 4440

acaggcatcg tggtgtcacg ctcgtcgttt ggtatggctt cattcagctc cggttcccaa 4500

cgatcaaggc gagttacatg atcccccatg ttgtgcaaaa aagcggttag ctccttcggt 4560

cctccgatcg ttgtcagaag taagttggcc gcagtgttat cactcatggt tatggcagca 4620

ctgcataatt ctcttactgt catgccatcc gtaagatgct tttctgtgac tggtgagtac 4680

tcaaccaagt cattctgaga atagtgtatg cggcgaccga gttgctcttg cccggcgtca 4740

atacgggata ataccgcgcc acatagcaga actttaaaag tgctcatcat tggaaaacgt 4800

tcttcggggc gaaaactctc aaggatctta ccgctgttga gatccagttc gatgtaaccc 4860

actcgtgcac ccaactgatc ttcagcatct tttactttca ccagcgtttc tgggtgagca 4920

aaaacaggaa ggcaaaatgc cgcaaaaaag ggaataaggg cgacacggaa atgttgaata 4980

ctcatactct tccttttca atattattga agcatttatc agggttattg tctcatgagc 5040

ggatacatat ttgaatgtat ttagaaaaat aaacaaatag gggttccgcg cacatttccc 5100

cgaaaagtgc cacctgacgt cgacggatcg ggagatctcc cgatcccta tggtcgactc 5160

tcagtacaat ctgctctgat gccgcatagt taagccagta tctgctccct gcttgtgtgt 5220

tggaggtcgc tgagtagtgc gcgagcaaaa tttaagctac aacaaggcaa ggcttgaccg 5280

acaattgcat gaagaatctg cttagggtta ggcgttttgc gctgcttcgc gatgtacggg 5340

ccagatatac gcgttgacat tgattattga ctagttatta atagtaatca attacggggt 5400

cattagttca tagcccatat atggagttcc gcgttacata acttacggta aatggcccgc 5460

ctggctgacc gcccaacgac ccccgcccat tgacgtcaat aatgacgtat gttcccatag 5520

taacgccaat agggactttc cattgacgtc aatgggtgga ctatttacgg taaactgccc 5580

acttggcagt acatcaagtg tatcatatgc caagtacgcc ccctattgac gtcaatgacg 5640

gtaaatggcc cgcctggcat tatgcccagt acatgacctt atgggacttt cctacttggc 5700

agtacatcta cgtattagtc atcgctatta ccatggtgat gcggttttgg cagtacatca 5760

atgggcgtgg atagcggttt gactcacggg gatttccaag tctccacccc attgacgtca 5820

atgggagttt gttttggcac caaaatcaac gggactttcc aaaatgtcgt aacaactccg 5880

ccccattgac gcaaatgggc ggtaggcgtg tacggtggga ggtctatata agcagagctc 5940

tctggctaac tagagaaccc actgcttact ggcttatcga aat 5983

<210> 45

<211> 5986

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Vector de Expresión de Cadena Kappa de IgG pMORPH®2_h_Ig_kappa

<400> 45

taatacgact cactataggg agacccaagc tggctagcgc caccatggtg ttgcagaccc 60

aggtcttcat ttctctgttg ctctggatct ctggtgccta cggggatatc cagatgaccc 120

agagcccgtc tagcctgagc gcgagcgtgg gtgatcgtgt gaccattacc tgcagagcga 180

gccagtctat ttctaattgg ctgaattggt accagcagaa accaggtaaa gcaccgaaac 240

tattaattta taaggcttct actttgcaaa gcggggtccc gtcccgtttt agcggctctg 300

gatccggcac tgattttacc ctgaccatta gcagcctgca acctgaagac tttgcgactt 360

390

attattgcca gcagtatggt aatattccta ttacctttgg ccagggtacg aaagttgaaa 420

ttaaacgtac ggtggctgca ccatctgtct tcatcttccc gccatctgat gagcagttga 480

aatctggaac tgcctctgtt gtgtgcctgc tgaataactt ctatcccaga gaggccaaag 540

tacagtggaa ggtggataac gccctccaat cgggtaactc ccaggagagt gtcacagagc 600

aggacagcaa ggacagcacc tacagcctca gcagcaccct gacgctgagc aaagcagact 660

acgagaaaca caaagtctac gcctgcgaag tcacccatca gggcctgagc tcgcccgtca 720

caaagagctt caacagggga gagtgttagg ggcccgttta aacgggtggc atccctgtga 780

cccctcccca gtgcctctcc tggccctgga agttgccact ccagtgccca ccagccttgt 840

cctaataaaa ttaagttgca tcattttgtc tgactaggtg tccttctata atattatggg 900

gtggaggggg gtggtatgga gcaaggggca agttgggaag acaacctgta gggcctgcgg 960

ggtctattgg gaaccaagct ggagtgcagt ggcacaatct tggctcactg caatctccgc 1020

ctcctgggtt caagcgattc tcctgcctca gcctcccgag ttgttgggat tccaggcatg 1080

catgaccagg ctcacctaat ttttgttttt ttggtagaga cggggtttca ccatattggc 1140

caggctggtc tccaactcct aatctcaggt gatctaccca ccttggcctc ccaaattgct 1200

gggattacag gcgtgaacca ctgctccctt ccctgtcctt ctgattttaa aataactata 1260

ccagcaggag gacgtccaga cacagcatag gctacctggc catgcccaac cggtgggaca 1320

tttgagttgc ttgcttggca ctgtcctctc atgcgttggg tccactcagt agatgcctgt 1380

tgaattgggt acgcggcatc gattccacgc gccctgtagc ggcgcattaa gcgcggcggg 1440

tgtggtggtt acgcgcagcg tgaccgctac acttgccagc gccctagcgc ccgctccttt 1500

cgctttcttc ccttcctttc tcgccacgtt cgccggcttt ccccgtcaag ctctaaatcg 1560

ggggctccct ttagggttcc gatttagtgc tttacggcac ctcgacccca aaaaacttga 1620

ttagggtgat ggttcacgta gtgggccatc gccctgatag acggtttttc gccctttgac 1680

gttggagtcc acgttcttta atagtggact cttgttccaa actggaacaa cactcaaccc 1740

tatctcggtc tattcttttg atttataagg gattttgggg atttcggcct attggttaaa 1800

aaatgagctg atttaacaaa aatttaacgc gaattaattc tgtggaatgt gtgtcagtta 1860

gggtgtggaa agtccccagg ctccccaggc aggcagaagt atgcaaagca tgcatctcaa 1920

ttagtcagca accaggtgtg gaaagtcccc aggctcccca gcaggcagaa gtatgcaaag 1980

catgcatctc aattagtcag caaccatagt cccgccccta actccgccca tcccgccccc 2040

291

aactccgccc agttccgccc attctccgcc ccatggctga ctaatttttt ttatttatgc 2100

agaggccgag gccgcctctg cctctgagct attccagaag tagtgaggag gctttttgg 2160

aggcctaggc ttttgcaaaa agctcccggg agcttgtata tccattttcg gatctgatca 2220

gcacgtgttg acaattaatc atcggcatag tatatcggca tagtataata cgacaaggtg 2280

aggaactaaa ccatggccaa gttgaccagt gccgttccgg tgctcaccgc gcgcgacgtc 2340

gccggagcgg tcgagttctg gaccgaccgg ctcgggttct cccgggactt cgtggaggac 2400

gacttcgccg gtgtggtccg ggacgacgtg accctgttca tcagcgcggt ccaggaccag 2460

gtggtgccgg acaacaccct ggcctgggtg tgggtgcgcg gcctggacga gctgtacgcc 2520

gagtggtcgg aggtcgtgtc cacgaacttc cgggacgcct ccgggccggc catgaccgag 2580

atcggcgagc agccgtgggg gcgggagttc gccctgcgcg acccggccgg caactgcgtg 2640

cacttcgtgg ccgaggagca ggactgacac gtgctacgag atttcgattc caccgccgcc 2700

ttctatgaaa ggttgggctt cggaatcgtt ttccgggacg ccggctggat gatcctccag 2760

cgcggggatc tcatgctgga gttcttcgcc caccccaact tgtttattgc agcttataat 2820

ggttacaaat aaagcaatag catcacaaat ttcacaaata aagcattttt ttcactgcat 2880

tctagttgtg gtttgtccaa actcatcaat gtatcttatc atgtctgtat accgtcgacc 2940

tctagctaga gcttggcgta atcatggtca tagctgtttc ctgtgtgaaa ttgttatccg 3000

ctcacaattc cacacaacat acgagccgga agcataaagt gtaaagcctg gggtgcctaa 3060

tgagtgagct aactcacatt aattgcgttg cgctcactgc ccgctttcca gtcgggaaac 3120

ctgtcgtgcc agctgcatta atgaatcggc caacgcgcgg ggagaggcgg tttgcgtatt 3180

gggcgctctt ccgcttcctc gctcactgac tcgctgcgct cggtcgttcg gctgcggcga 3240

gcggtatcag ctcactcaaa ggcggtaata cggttatcca cagaatcagg ggataacgca 3300

ggaaagaaca tgtgagcaaa aggccagcaa aaggccagga accgtaaaaa ggccgcgttg 3360

ctggcgtttt tccataggct ccgccccccct gacgagcatc acaaaaatcg acgctcaagt 3420

cagaggtggc gaaacccgac aggactataa agataccagg cgtttccccc tggaagctcc 3480

ctcgtgcgct ctcctgttcc gaccctgccg cttaccggat acctgtccgc ctttctccct 3540

tcgggaagcg tggcgctttc tcaatgctca cgctgtaggt atctcagttc ggtgtaggtc 3600

gttcgctcca agctgggctg tgtgcacgaa cccccgttc agcccgaccg ctgcgcctta 3660

tccggtaact atcgtcttga gtccaacccg gtaagacacg acttatcgcc actggcagca 3720

gccactggta acaggattag cagagcgagg tatgtaggcg gtgctacaga gttcttgaag 3780

tggtggccta actacggcta cactagaagg acagtatttg gtatctgcgc tctgctgaag 3840

ccagttacct tcggaaaaag agttggtagc tcttgatccg gcaaacaaac caccgctggt 3900

agcggtggtt tttttgtttg caagcagcag attacgcgca gaaaaaaagg atctcaagaa 3960

gatcctttga tcttttctac ggggtctgac gctcagtgga acgaaaactc acgttaaggg 4020

attttggtca tgagattatc aaaaaggatc ttcacctaga tccttttaaa ttaaaaatga 4080

agttttaaat caatctaaag tatatatgag taaacttggt ctgacagtta ccaatgctta 4140

atcagtgagg cacctatctc agcgatctgt ctatttcgtt catccatagt tgcctgactc 4200

cccgtcgtgt agataactac gatacgggag ggcttaccat ctggccccag tgctgcaatg 4260

ataccgcgag acccacgctc accggctcca gatttatcag caataaacca gccagccgga 4320

agggccgagc gcagaagtgg tcctgcaact ttatccgcct ccatccagtc tattaattgt 4380

tgccgggaag ctagagtaag tagttcgcca gttaatagtt tgcgcaacgt tgttgccatt 4440

gctacaggca tcgtggtgtc acgctcgtcg tttggtatgg cttcattcag ctccggttcc 4500

caacgatcaa ggcgagttac atgatccccc atgttgtgca aaaaagcggt tagctccttc 4560

ggtcctccga tcgttgtcag aagtaagttg gccgcagtgt tatcactcat ggttatggca 4620

gcactgcata attctcttac tgtcatgcca tccgtaagat gcttttctgt gactggtgag 4680

tactcaacca agtcattctg agaatagtgt atgcggcgac cgagttgctc ttgcccggcg 4740

tcaatacggg ataataccgc gccacatagc agaactttaa aagtgctcat cattggaaaa 4800

cgttcttcgg ggcgaaaact ctcaaggatc ttaccgctgt tgagatccag ttcgatgtaa 4860

cccactcgtg cacccaactg atcttcagca tcttttactt tcaccagcgt ttctgggtga 4920

gcaaaaacag gaaggcaaaa tgccgcaaaa aagggaataa gggcgacacg gaaatgttga 4980

atactcatac tcttcctttt tcaatattat tgaagcattt atcagggtta ttgtctcatg 5040

agcggataca tatttgaatg tatttagaaa aataaacaaa taggggttcc gcgcacattt 5100

ccccgaaaag tgccacctga cgtcgacgga tcgggagatc tcccgatccc ctatggtcga 5160

ctctcagtac aatctgctct gatgccgcat agttaagcca gtatctgctc cctgcttgtg 5220

tgttggaggt cgctgagtag tgcgcgagca aaatttaagc tacaacaagg caaggcttga 5280

ccgacaattg catgaagaat ctgcttaggg ttaggcgttt tgcgctgctt cgcgatgtac 5340

gggccagata tacgcgttga cattgattat tgactagtta ttaatagtaa tcaattacgg 5400

ggtcattagt tcatagccca tatatggagt tccgcgttac ataacttacg gtaaatggcc 5460

cgcctggctg accgcccaac gacccccgcc cattgacgtc aataatgacg tatgttccca 5520

tagtaacgcc aatagggact ttccattgac gtcaatgggt ggactattta cggtaaactg 5580

cccacttggc agtacatcaa gtgtatcata tgccaagtac gccccctatt gacgtcaatg 5640

acggtaaatg gcccgcctgg cattatgccc agtacatgac cttatgggac tttcctactt 5700

ggcagtacat ctacgtatta gtcatcgcta ttaccatggt gatgcggttt tggcagtaca 5760

tcaatgggcg tggatagcgg tttgactcac ggggatttcc aagtctccac cccattgacg 5820

tcaatgggag tttgttttgg caccaaaatc aacgggactt tccaaaatgt cgtaacaact 5880

ccgccccatt gacgcaaatg ggcggtaggc gtgtacggtg ggaggtctat ataagcagag 5940

ctctctggct aactagagaa cccactgctt actggcttat cgaaat 5986

<210> 46

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

Lys Ile Val Ile Leu Leu Asp Tyr Met Phe Gln Asp

1 5 10

<210> 47

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

Ala Ile Arg Asp Tyr Ser Phe Lys Arg Leu Tyr Arg

1 5 10

<210> 48

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 48

Leu Lys Val Leu Glu Ile Ser His Trp Pro Tyr Leu

1 5 10

<210> 49

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 49

Asn Leu Thr Ala Val Pro Tyr Leu Ala Val Arg His Leu Val Tyr

1 5 10 15

<210> 50

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 50

Tyr Phe Thr Cys Arg Arg Ala Arg Ile

1 5

<210> 51

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 51

Asp Val Leu Leu Pro Asn Tyr Phe Thr Cys Arg Arg Ala Arg Ile

1 5 10 15

SEQUENCE LISTING

<110> Novartis AG

<120> LINGO binding molecules and Pharmaceutical Use Thereof

<130> 50515A

<150> EP 06124350.7
<151> 2006-11-17

<160> 51

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 517
<212> PRT
<213> Rattus sp.

<400> 1

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

Leu Cys His Arg Lys Arg Phe Val Ala Val Pro Glu Gly Ile Pro Thr
20 25 30

Glu Thr Arg Leu Leu Asp Leu Gly Lys Asn Arg Ile Lys Thr Leu Asn
35 40 45

Gln Asp Glu Phe Ala Ser Phe Pro His Leu Glu Glu Leu Glu Leu Asn
50 55 60

Glu Asn Ile Val Ser Ala Val Glu Pro Gly Ala Phe Asn Asn Leu Phe
65 70 75 80

Asn Leu Arg Thr Leu Gly Leu Arg Ser Asn Arg Leu Lys Leu Ile Pro
85 90 95

Leu Gly Val Phe Thr Gly Leu Ser Asn Leu Thr Lys Leu Asp Ile Ser
100 105 110

Glu Asn Lys Ile Val Ile Leu Leu Asp Tyr Met Phe Gln Asp Leu Tyr
115 120 125

Asn Leu Lys Ser Leu Glu Val Gly Asp Asn Asp Leu Val Tyr Ile Ser
130 135 140

His Arg Ala Phe Ser Gly Leu Asn Ser Leu Glu Gln Leu Thr Leu Glu
145 150 155 160

Lys Cys Asn Leu Thr Ser Ile Pro Thr Glu Ala Leu Ser His Leu His
165 170 175

Gly Leu Ile Val Leu Arg Leu Arg His Leu Asn Ile Asn Ala Ile Arg
180 185 190

396

Asp Tyr Ser Phe Lys Arg Leu Tyr Arg Leu Lys Val Leu Glu Ile Ser
195 200 205

His Trp Pro Tyr Leu Asp Thr Met Thr Pro Asn Cys Leu Tyr Gly Leu
210 215 220

Asn Leu Thr Ser Leu Ser Ile Thr His Cys Asn Leu Thr Ala Val Pro
225 230 235 240

Tyr Leu Ala Val Arg His Leu Val Tyr Leu Arg Phe Leu Asn Leu Ser
245 250 255

Tyr Asn Pro Ile Gly Thr Ile Glu Gly Ser Met Leu His Glu Leu Leu
260 265 270

Arg Leu Gln Glu Ile Gln Leu Val Gly Gly Gln Leu Ala Val Val Glu
275 280 285

Pro Tyr Ala Phe Arg Gly Leu Asn Tyr Leu Arg Val Leu Asn Val Ser
290 295 300

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

Asn Leu Glu Thr Leu Ile Leu Asp Ser Asn Pro Leu Ala Cys Asp Cys
325 330 335

Arg Leu Leu Trp Val Phe Arg Arg Arg Trp Arg Leu Asn Phe Asn Arg
340 345 350

Gln Gln Pro Thr Cys Ala Thr Pro Glu Phe Val Gln Gly Lys Glu Phe
355 360 365

Lys Asp Phe Pro Asp Val Leu Leu Pro Asn Tyr Phe Thr Cys Arg Arg
370 375 380

Ala His Ile Arg Asp Arg Lys Ala Gln Gln Val Phe Val Asp Glu Gly
385 390 395 400

His Thr Val Gln Phe Val Cys Arg Ala Asp Gly Asp Pro Pro Pro Ala
405 410 415

Ile Leu Trp Leu Ser Pro Arg Lys His Leu Val Ser Ala Lys Ser Asn
420 425 430

Gly Arg Leu Thr Val Phe Pro Asp Gly Thr Leu Glu Val Arg Tyr Ala
435 440 445

Gln Val Gln Asp Asn Gly Thr Tyr Leu Cys Ile Ala Ala Asn Ala Gly
450 455 460

Gly Asn Asp Ser Met Pro Ala His Leu His Val Arg Ser Tyr Ser Pro
465 470 475 480

Asp Trp Pro His Gln Pro Asn Lys Thr Phe Ala Phe Ile Ser Asn Gln
485 490 495

Pro Gly Glu Gly Glu Ala Asn Ser Thr Arg Ala Thr Val Pro Phe Pro
500 505 510

Phe Asp Ile Lys Thr
515

<210> 2
<211> 517
<212> PRT
<213> Macaca fascicularis

<400> 2

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

Leu Cys His Arg Lys Arg Phe Val Ala Val Pro Glu Gly Ile Pro Thr
20 25 30

Glu Thr Arg Leu Leu Asp Leu Gly Lys Asn Arg Ile Lys Thr Leu Asn
35 40 45

Gln Asp Glu Phe Ala Ser Phe Pro His Leu Glu Glu Leu Glu Leu Asn
50 55 60

Glu Asn Ile Val Ser Ala Val Glu Pro Gly Ala Phe Asn Asn Leu Phe
65 70 75 80

Asn Leu Arg Thr Leu Gly Leu Arg Ser Asn Arg Leu Lys Leu Ile Pro
85 90 95

Leu Gly Val Phe Thr Gly Leu Ser Asn Leu Thr Lys Leu Asp Ile Ser
100 105 110

Glu Asn Lys Ile Val Ile Leu Leu Asp Tyr Met Phe Gln Asp Leu Tyr
115 120 125

Asn Leu Lys Ser Leu Glu Val Gly Asp Asn Asp Leu Val Tyr Ile Ser
130 135 140

His Arg Ala Phe Ser Gly Leu Asn Ser Leu Glu Gln Leu Thr Leu Glu
145 150 155 160

Lys Cys Asn Leu Thr Ser Ile Pro Thr Glu Ala Leu Ser His Leu His
165 170 175

Gly Leu Ile Val Leu Arg Leu Arg His Leu Asn Ile Asn Ala Ile Arg
180 185 190

Asp Tyr Ser Phe Lys Arg Leu Tyr Arg Leu Lys Val Leu Glu Ile Ser
195 200 205

His Trp Pro Tyr Leu Asp Thr Met Thr Pro Asn Cys Leu Tyr Gly Leu
210 215 220

Asn Leu Thr Ser Leu Ser Ile Thr His Cys Asn Leu Thr Ala Val Pro
225 230 235 240

Tyr Leu Ala Val Arg His Leu Val Tyr Leu Arg Phe Leu Asn Leu Ser
245 250 255

Tyr Asn Pro Ile Ser Thr Ile Glu Gly Ser Met Leu His Glu Leu Leu
260 265 270

Arg Leu Gln Glu Ile Gln Leu Val Gly Gly Gln Leu Ala Met Val Glu
275 280 285

Pro Tyr Ala Phe Arg Gly Leu Asn Tyr Leu Arg Val Leu Asn Val Ser
290 295 300

Gly Asn Gln Leu Thr Thr Leu Glu Glu Ser Val Phe His Ser Val Gly
305 310 315 320

Asn Leu Glu Thr Leu Ile Leu Asp Ser Asn Pro Leu Ala Cys Asp Cys
325 330 335

Arg Leu Leu Trp Val Phe Arg Arg Arg Trp Arg Leu Asn Phe Asn Arg
340 345 350

Gln Gln Pro Thr Cys Ala Thr Pro Glu Phe Val Gln Gly Lys Glu Phe
355 360 365

Lys Asp Phe Pro Asp Val Leu Leu Pro Asn Tyr Phe Thr Cys Arg Arg
370 375 380

Ala Arg Ile Arg Asp Arg Lys Ala Gln Gln Val Phe Val Asp Glu Gly
385 390 395 400

His Thr Val Gln Phe Val Cys Arg Ala Asp Gly Asp Pro Pro Pro Ala
405 410 415

Ile Leu Trp Leu Ser Pro Arg Lys His Leu Val Ser Ala Lys Ser Asn
420 425 430

Gly Arg Leu Thr Val Phe Pro Asp Gly Thr Leu Glu Val Arg Tyr Ala
435 440 445

Gln Val Gln Asp Asn Gly Thr Tyr Leu Cys Ile Ala Ala Asn Ala Gly
450 455 460

Gly Asn Asp Ser Met Pro Ala His Leu His Val Arg Ser Tyr Ser Pro
465 470 475 480

Asp Trp Pro His Gln Pro Asn Lys Thr Phe Ala Phe Ile Pro Asn Gln
485 490 495

Pro Gly Glu Gly Glu Ala Asn Ser Thr Arg Ala Thr Val Pro Phe Pro
500 505 510

Phe Asp Ile Lys Thr
515

<210> 3
<211> 517
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 3

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

Leu Cys His Arg Lys Arg Phe Val Ala Val Pro Glu Gly Ile Pro Thr
20 25 30

Glu Thr Arg Leu Leu Asp Leu Gly Lys Asn Arg Ile Lys Thr Leu Asn
35 40 45

Gln Asp Glu Phe Ala Ser Phe Pro His Leu Glu Glu Leu Glu Leu Asn
50 55 60

Glu Asn Ile Val Ser Ala Val Glu Pro Gly Ala Phe Asn Asn Leu Phe
65 70 75 80

Asn Leu Arg Thr Leu Gly Leu Arg Ser Asn Arg Leu Lys Leu Ile Pro
85 90 95

Leu Gly Val Phe Thr Gly Leu Ser Asn Leu Thr Lys Leu Asp Ile Ser
100 105 110

Glu Asn Lys Ile Val Ile Leu Leu Asp Tyr Met Phe Gln Asp Leu Tyr
115 120 125

Asn Leu Lys Ser Leu Glu Val Gly Asp Asn Asp Leu Val Tyr Ile Ser
130 135 140

His Arg Ala Phe Ser Gly Leu Asn Ser Leu Glu Gln Leu Thr Leu Glu
145 150 155 160

Lys Cys Asn Leu Thr Ser Ile Pro Thr Glu Ala Leu Ser His Leu His
165 170 175

Gly Leu Ile Val Leu Arg Leu Arg His Leu Asn Ile Asn Ala Ile Arg
180 185 190

Asp Tyr Ser Phe Lys Arg Leu Tyr Arg Leu Lys Val Leu Glu Ile Ser
195 200 205

His Trp Pro Tyr Leu Asp Thr Met Thr Pro Asn Cys Leu Tyr Gly Leu
210 215 220

Asn Leu Thr Ser Leu Ser Ile Thr His Cys Asn Leu Thr Ala Val Pro
225 230 235 240

Tyr Leu Ala Val Arg His Leu Val Tyr Leu Arg Phe Leu Asn Leu Ser
245 250 255

Tyr Asn Pro Ile Ser Thr Ile Glu Gly Ser Met Leu His Glu Leu Leu
260 265 270

Arg Leu Gln Glu Ile Gln Leu Val Gly Gly Gln Leu Ala Val Val Glu
275 280 285

Pro Tyr Ala Phe Arg Gly Leu Asn Tyr Leu Arg Val Leu Asn Val Ser
290 295 300

Gly Asn Gln Leu Thr Thr Leu Glu Glu Ser Val Phe His Ser Val Gly
305 310 315 320

Asn Leu Glu Thr Leu Ile Leu Asp Ser Asn Pro Leu Ala Cys Asp Cys
325 330 335

Arg Leu Leu Trp Val Phe Arg Arg Arg Trp Arg Leu Asn Phe Asn Arg
340 345 350

Gln Gln Pro Thr Cys Ala Thr Pro Glu Phe Val Gln Gly Lys Glu Phe
355 360 365

Lys Asp Phe Pro Asp Val Leu Leu Pro Asn Tyr Phe Thr Cys Arg Arg
370 375 380

Ala Arg Ile Arg Asp Arg Lys Ala Gln Gln Val Phe Val Asp Glu Gly
385 390 395 400

His Thr Val Gln Phe Val Cys Arg Ala Asp Gly Asp Pro Pro Pro Ala
405 410 415

Ile Leu Trp Leu Ser Pro Arg Lys His Leu Val Ser Ala Lys Ser Asn
420 425 430

Gly Arg Leu Thr Val Phe Pro Asp Gly Thr Leu Glu Val Arg Tyr Ala
435 440 445

Gln Val Gln Asp Asn Gly Thr Tyr Leu Cys Ile Ala Ala Asn Ala Gly
450 455 460

Gly Asn Asp Ser Met Pro Ala His Leu His Val Arg Ser Tyr Ser Pro
465 470 475 480

Asp Trp Pro His Gln Pro Asn Lys Thr Phe Ala Phe Ile Ser Asn Gln
485 490 495

Pro Gly Glu Gly Glu Ala Asn Ser Thr Arg Ala Thr Val Pro Phe Pro
500 505 510

Phe Asp Ile Lys Thr
515

<210> 4
<211> 108
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> 4784 VL

<400> 4

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

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

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

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

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

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

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

<210> 5
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial

<220>

<223> 4784 VH

<400> 5

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

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

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

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

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asn Gln Gln Tyr Gly Asp Gly Tyr Pro Gly Tyr Phe Asp
100 105 110

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

<210> 6
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> 4785 VL

<400> 6

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

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

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

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

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

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

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

<210> 7
<211> 121
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> 4785 VH

<400> 7

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

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 8
<211> 372
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> DNA 4784 VH

<400> 8
caggtgcaat tgaaagaaag cggcccggcc ctggtgaaac cgacccaaac cctgaccctg 60

acctgtacct tttccggatt tagcctgtct tcttctggtg ttggtgtggg ttggattcgc 120

cagccgcctg ggaaagccct cgagtggctg gctcatatcg gttctgatga tgataagtat 180

tatagcacca gcctgaaaac gcgtctgacc attagcaaag atacttcgaa aaatcaggtg 240

gtgctgacta tgaccaacat ggacccggtg gatacggcca cctattattg cgcgcgtaat 300

cagcagtatg gtgatggtta tcctggttat tttgattatt ggggccaagg caccctggtg 360

acggttagct ca 372

<210> 9
<211> 363
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> DNA 4785 VH

<400> 9
caggtgcaat tgcaacagtc tggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60

acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc gataattctg ctgcttggtc ttggattcgc 120

cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggccttatct atcttcgtag caagtgggat 180

aacgattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac 240

cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300

cgtactggtc gtgctgatga gtttgatgtt tggggccaag gcaccctggt gacggttagc 360

tca 363

<210> 10
<211> 327
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> DNA 4784 VL

<400> 10
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattat tatgtttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttatgaggat actaatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagtcttat gataatcttc atgagcaggt gtttggcggc 300

ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

<210> 11
<211> 330
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> DNA 4785 VL

<400> 11
gatatcgtgc tgacccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60

tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt aataattatg tgtcttggta ccagcagttg 120

cccgggacgg cgccgaaact tctgatttct cgtaattcta agcgtccctc aggcgtgccg 180

gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa 240

agcgaagacg aagcggatta ttattgctct acttatgata ctttttctat tgtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag 330

<210> 12
<211> 7
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> Antibody 4784 CDR-H1

<400> 12

Ser Ser Gly Val Gly Val Gly
1 5

<210> 13
<211> 16
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> Antibody 4784 CDR-H2

<400> 13

His Ile Gly Ser Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Thr
1 5 10 15

<210> 14
<211> 14
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> Antibody 4784 CDR-H3

<400> 14

Asn Gln Gln Tyr Gly Asp Gly Tyr Pro Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 15
<211> 11
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> Antibody 4784 CDR-L1

<400> 15

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

<210> 16
<211> 7
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> Antibody 4784 CDR-L2

<400> 16

Glu Asp Thr Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 17
<211> 10
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> Antibody 4784 CDR-L3

<400> 17

Gln Ser Tyr Asp Asn Leu His Glu Gln Val
1 5 10

<210> 18
<211> 7
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> Antibody 4785 CDR'-H1

<400> 18

Asp Asn Ser Ala Ala Trp Ser
1 5

<210> 19
<211> 18
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> Antibody 4785 CDR'-H2

<400> 19

Leu Ile Tyr Leu Arg Ser Lys Trp Asp Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15

Lys Ser

<210> 20
<211> 9
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> Antibody 4785 CDR'-H3

<400> 20

Thr Gly Arg Ala Asp Glu Phe Asp Val
1 5

<210> 21
<211> 13

<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> Antibody 4785 CDR'-L1

<400> 21

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

<210> 22
<211> 7
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> Antibody 4785 CDR'-L2

<400> 22

Arg Asn Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 23
<211> 9
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> Antibody 4785 CDR'-L3

<400> 23

Ser Thr Tyr Asp Thr Phe Ser Ile Val
1 5

<210> 24
<211> 28
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> DM22

<400> 24
ggttatctcg agaccggctg cccgcccc 28

<210> 25
<211> 37
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> DM23

<400> 25
ggcccttcta gatcactcgc ctggctggtt ggagatg 37

<210> 26
<211> 6602
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> APtag-5-NHIS vector

<400> 26
gacggatcgg gagatctccc gatcccctat ggtcgactct cagtacaatc tgctctgatg 60
ccgcatagtt aagccagtat ctgctccctg cttgtgtgtt ggaggtcgct gagtagtgcg 120
cgagcaaaat ttaagctaca acaaggcaag gcttgaccga caattgcatg aagaatctgc 180
ttagggttag gcgttttgcg ctgcttcgcg atgtacgggc cagatatacg cgttgacatt 240
gattattgac tagttattaa tagtaatcaa ttacggggtc attagttcat agcccatata 300
tggagttccg cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc 360
cccgcccatt gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc 420
attgacgtca atgggtggac tatttacggt aaactgccca cttggcagta catcaagtgt 480
atcatatgcc aagtacgccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt 540
atgcccagta catgacctta tgggactttc ctacttggca gtacatctac gtattagtca 600
tcgctattac catggtgatg cggttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcggtttg 660
actcacgggg atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc 720
aaaatcaacg ggactttcca aaatgtcgta acaactccgc cccattgacg caaatgggcg 780
gtaggcgtgt acggtgggag gtctatataa gcagagctct ctggctaact agagaaccca 840
ctgcttactg gcttatcgaa attaatacga ctcactatag ggagacccaa gctggctagc 900
caccatggag acagacacac tcctgctatg ggtactgctg ctctgggttc caggttccac 960
tggtgacgcg gcccagccgg cccatcatca tcatcatcat gaagcttacg taagatcttc 1020
cggaatcatc ccagttgagg aggagaaccc ggacttctgg aaccgcgagg cagccgaggc 1080
cctgggtgcc gccaagaagc tgcagcctgc acagacagcc gccaagaacc tcatcatctt 1140
cctgggcgat gggatggggg tgtctacggt gacagctgcc aggatcctaa aagggcagaa 1200
gaaggacaaa ctggggcctg agataccccc ggccatggac cgcttcccat atgtggctct 1260
gtccaagaca tacaatgtag acaaacatgt gccagacagt ggagccacag ccacggccta 1320
cctgtgcggg gtcaagggca acttccagac cattggcttg agtgcagccg cccgctttaa 1380
ccagtgcaac acgacacgcg gcaacgaggt catctccgtg atgaatcggg ccaagaaagc 1440
agggaagtca gtgggagtgg taaccaccac acgagtgcag cacgcctcgc cagccggcac 1500
ctacgcccac acggtgaacc gcaactggta ctcggacgcc gacgtgcctg cctcggcccg 1560
ccaggagggg tgccaggaca tcgctacgca gctcatctcc aacatggaca ttgacgtgat 1620
cctaggtgga ggccgaaagt acatgtttcg catgggaacc ccagaccctg agtacccaga 1680
tgactacagc caaggtggga ccaggctgga cgggaagaat ctggtgcagg aatggctggc 1740
gaagcgccag ggtgcccggt atgtgtggaa ccgcactgag ctcatgcagg cttccctgga 1800
cccgtctgtg acccatctca tgggtctctt tgagcctgga gacatgaaat acgagatcca 1860
ccgagactcc acactggacc cctccctgat ggagatgaca gaggctgccc tgcgcctgct 1920

gagcaggaac ccccgcggct tcttcctctt cgtggagggt ggtcgcatcg accatggtca 1980
tcatgaaagc agggcttacc gggcactgac tgagacgatc atgttcgacg acgccattga 2040
gagggcgggc cagctcacca gcgaggagga cacgctgagc ctcgtcactg ccgaccactc 2100
ccacgtcttc tccttcggag gctacccccc gcgagggagc tccatcttcg ggctggcccc 2160
tggcaaggcc cgggacagga aggcctacac ggtcctccta tacggaaacg gtccaggcta 2220
tgtgctcaag gacggcgccc ggccggatgt taccgagagc gagagcggga gccccgagta 2280
tcggcagcag tcagcagtgc ccctggacga agagacccac gcaggcgagg acgtggcggt 2340
gttcgcgcgc ggcccgcagg cgcacctggt tcacggcgtg caggagcaga ccttcatagc 2400
gcacgtcatg gccttcgccg cctgcctgga gccctacacc gcctgcgacc tggcgccccc 2460
cgccggcacc accgacgccg cgcacccggg ttatctcgag gaagcgctct ctctagaagg 2520
gcccgaacaa aaactcatct cagaagagga tctgaatagc gccgtcgacc atcatcatca 2580
tcatcattga gtttaaaccc gctgatcagc ctcgactgtg ccttctagtt gccagccatc 2640
tgttgtttgc ccctcccccg tgccttcctt gaccctggaa ggtgccactc ccactgtcct 2700
ttcctaataa aatgaggaaa ttgcatcgca ttgtctgagt aggtgtcatt ctattctggg 2760
gggtggggtg gggcaggaca gcaaggggga ggattgggaa gacaatagca ggcatgctgg 2820
ggatgcggtg ggctctatgg cttctgaggc ggaaagaacc agctggggct ctaggggtta 2880
tccccacgcg ccctgtagcg gcgcattaag cgcggcgggt gtggtggtta cgcgcagcgt 2940
gaccgctaca cttgccagcg ccctagcgcc cgctcctttc gctttcttcc cttcctttct 3000
cgccacgttc gccggctttc cccgtcaagc tctaaatcgg ggcatcccct tagggttccg 3060
atttagtgct ttacggcacc tcgaccccaa aaaacttgat tagggtgatg gttcacgtag 3120
tgggccatcg ccctgataga cggtttttcg ccctttgacg ttggagtcca cgttctttaa 3180
tagtggactc ttgttccaaa ctggaacaac actcaaccct atctcggtct attcttttga 3240
tttataaggg attttgggga tttcggccta ttggttaaaa aatgagctga tttaacaaaa 3300
atttaacgcg aattaattct gtggaatgtg tgtcagttag ggtgtggaaa gtccccaggc 3360
tccccagcag gcagaagtat gcaaagcatg catctcaatt agtcagcaac caggtgtgga 3420
aagtccccag gctccccagc aggcagaagt atgcaaagca tgcatctcaa ttagtcagca 3480
accatagtcc cgcccctaac tccgcccatc ccgcccctaa ctccgcccag ttccgcccat 3540
tctccgcccc atggctgact aatttttttt atttatgcag aggccgaggc cgcctctgcc 3600
tctgagctat tccagaagta gtgaggaggc ttttttggag gcctaggctt ttgcaaaaag 3660
ctcccgggag cttgtatatc cattttcgga tctgatcagc acgtgttgac aattaatcat 3720
cggcatagta tatcggcata gtataatacg acaaggtgag gaactaaacc atggccaagt 3780
tgaccagtgc cgttccggtg ctcaccgcgc gcgacgtcgc cggagcggtc gagttctgga 3840
ccgaccggct cgggttctcc cgggacttcg tggaggacga cttcgccggt gtggtccggg 3900
acgacgtgac cctgttcatc agcgcggtcc aggaccaggt ggtgccggac aacaccctgg 3960

cctgggtgtg ggtgcgcggc ctggacgagc tgtacgccga gtggtcggag gtcgtgtcca 4020
cgaacttccg ggacgcctcc gggccggcca tgaccgagat cggcgagcag ccgtgggggc 4080
gggagttcgc cctgcgcgac ccggccggca actgcgtgca cttcgtggcc gaggagcagg 4140
actgacacgt gctacgagat ttcgattcca ccgccgcctt ctatgaaagg ttgggcttcg 4200
gaatcgtttt ccgggacgcc ggctggatga tcctccagcg cggggatctc atgctggagt 4260
tcttcgccca ccccaacttg tttattgcag cttataatgg ttacaaataa agcaatagca 4320
tcacaaattt cacaaataaa gcatttttt cactgcattc tagttgtggt ttgtccaaac 4380
tcatcaatgt atcttatcat gtctgtatac cgtcgacctc tagctagagc ttggcgtaat 4440
catggtcata gctgtttcct gtgtgaaatt gttatccgct cacaattcca cacaacatac 4500
gagccggaag cataaagtgt aaagcctggg gtgcctaatg agtgagctaa ctcacattaa 4560
ttgcgttgcg ctcactgccc gctttccagt cgggaaacct gtcgtgccag ctgcattaat 4620
gaatcggcca acgcgcgggg agaggcggtt tgcgtattgg gcgctcttcc gcttcctcgc 4680
tcactgactc gctgcgctcg gtcgttcggc tgcggcgagc ggtatcagct cactcaaagg 4740
cggtaatacg gttatccaca gaatcagggg ataacgcagg aaagaacatg tgagcaaaag 4800
gccagcaaaa ggccaggaac cgtaaaaagg ccgcgttgct ggcgtttttc cataggctcc 4860
gccccctga cgagcatcac aaaaatcgac gctcaagtca gaggtggcga aacccgacag 4920
gactataaag ataccaggcg tttccccctg gaagctccct cgtgcgctct cctgttccga 4980
ccctgccgct taccggatac ctgtccgcct ttctcccttc gggaagcgtg gcgctttctc 5040
aatgctcacg ctgtaggtat ctcagttcgg tgtaggtcgt tcgctccaag ctgggctgtg 5100
tgcacgaacc ccccgttcag cccgaccgct gcgccttatc cggtaactat cgtcttgagt 5160
ccaacccggt aagacacgac ttatcgccac tggcagcagc cactggtaac aggattagca 5220
gagcgaggta tgtaggcggt gctacagagt tcttgaagtg gtggcctaac tacggctaca 5280
ctagaaggac agtatttggt atctgcgctc tgctgaagcc agttaccttc ggaaaaagag 5340
ttggtagctc ttgatccggc aaacaaacca ccgctggtag cggtggtttt tttgtttgca 5400
agcagcagat tacgcgcaga aaaaaaggat ctcaagaaga tcctttgatc ttttctacgg 5460
ggtctgacgc tcagtggaac gaaaactcac gttaagggat tttggtcatg agattatcaa 5520
aaaggatctt cacctagatc cttttaaatt aaaaatgaag ttttaaatca atctaaagta 5580
tatatgagta aacttggtct gacagttacc aatgcttaat cagtgaggca cctatctcag 5640
cgatctgtct atttcgttca tccatagttg cctgactccc cgtcgtgtag ataactacga 5700
tacgggaggg cttaccatct ggccccagtg ctgcaatgat accgcgagac ccacgctcac 5760
cggctccaga tttatcagca ataaaccagc cagccggaag ggccgagcgc agaagtggtc 5820
ctgcaacttt atccgcctcc atccagtcta ttaattgttg ccgggaagct agagtaagta 5880
gttcgccagt taatagtttg cgcaacgttg ttgccattgc tacaggcatc gtggtgtcac 5940
gctcgtcgtt tggtatggct tcattcagct ccggttccca acgatcaagg cgagttacat 6000

gatcccccat gttgtgcaaa aaagcggtta gctccttcgg tcctccgatc gttgtcagaa 6060

gtaagttggc cgcagtgtta tcactcatgg ttatggcagc actgcataat tctcttactg 6120

tcatgccatc cgtaagatgc ttttctgtga ctggtgagta ctcaaccaag tcattctgag 6180

aatagtgtat gcggcgaccg agttgctctt gcccggcgtc aatacgggat aataccgcgc 6240

cacatagcag aactttaaaa gtgctcatca ttggaaaacg ttcttcgggg cgaaaactct 6300

caaggatctt accgctgttg agatccagtt cgatgtaacc cactcgtgca cccaactgat 6360

cttcagcatc ttttactttc accagcgttt ctgggtgagc aaaaacagga aggcaaaatg 6420

ccgcaaaaaa gggaataagg gcgacacgga aatgttgaat actcatactc ttccttttc 6480

aatattattg aagcatttat cagggttatt gtctcatgag cggatacata tttgaatgta 6540

tttagaaaaa taaacaaata ggggttccgc gcacatttcc ccgaaaagtg ccacctgacg 6600

tc 6602

<210> 27
<211> 1743
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 27
acgggctgcc cgccccgctg cgagtgctcc gcccaggacc gcgctgtgct gtgccaccgc 60

aagcgctttg tggcagtccc cgagggcatc cccaccgaga cgcgcctgct ggacctaggc 120

aagaaccgca tcaaaacgct caaccaggac gagttcgcca gcttcccgca cctggaggag 180

ctggagctca acgagaacat cgtgagcgcc gtggagcccg gcgccttcaa caacctcttc 240

aacctccgga cgctgggtct ccgcagcaac cgcctgaagc tcatcccgct aggcgtcttc 300

actggcctca gcaacctgac caagctggac atcagcgaga acaagattgt tatcctgctg 360

gactacatgt ttcaggacct gtacaacctc aagtcactgg aggttggcga caatgacctc 420

gtctacatct ctcaccgcgc cttcagcggc ctcaacagcc tggagcagct gacgctggag 480

aaatgcaacc tgacctccat ccccaccgag gcgctgtccc acctgcacgg cctcatcgtc 540

ctgaggctcc ggcacctcaa catcaatgcc atccgggact actccttcaa gaggctctac 600

cgactcaagg tcttggagat ctcccactgg ccctacttgg acaccatgac acccaactgc 660

ctctacggcc tcaacctgac gtccctgtcc atcacacact gcaatctgac cgctgtgccc 720

tacctggccg tccgccacct agtctatctc cgcttcctca acctctccta caaccccatc 780

agcaccattg agggctccat gttgcatgag ctgctccggc tgcaggagat ccagctggtg 840

ggcgggcagc tggccgtggt ggagccctat gccttccgcg gcctcaacta cctgcgcgtg 900

ctcaatgtct ctggcaacca gctgaccaca ctggaggaat cagtcttcca ctcggtgggc 960

aacctggaga cactcatcct ggactccaac ccgctggcct gcgactgtcg gctcctgtgg 1020

gtgttccggc gccgctggcg gctcaacttc aaccggcagc agcccacgtg cgccacgccc 1080

gagtttgtcc agggcaagga gttcaaggac ttccctgatg tgctactgcc caactacttc 1140

acctgccgcc gcgcccgcat ccgggaccgc aaggcccagc aggtgtttgt ggacgagggc 1200

cacacggtgc agtttgtgtg ccgggccgat ggcgacccgc cgcccgccat cctctggctc 1260

tcaccccgaa agcacctggt ctcagccaag agcaatgggc ggctcacagt cttccctgat 1320

ggcacgctgg aggtgcgcta cgcccaggta caggacaacg gcacgtacct gtgcatcgcg 1380

gccaacgcgg gcggcaacga ctccatgccc gcccacctgc atgtgcgcag ctactcgccc 1440

gactggcccc atcagcccaa caagaccttc gctttcatct ccaaccagcc gggcgaggga 1500

gaggccaaca gcacccgcgc cactgtgcct ttccccttcg acatcaagac cctcatcatc 1560

gccaccacca tgggcttcat ctctttcctg ggcgtcgtcc tcttctgcct ggtgctgctg 1620

tttctctgga gccggggcaa gggcaacaca aagcacaaca tcgagatcga gtatgtgccc 1680

cgaaagtcgg acgcaggcat cagctccgcc gacgcgcccc gcaagttcaa catgaagatg 1740

ata 1743

<210> 28
<211> 1743
<212> DNA
<213> Macaca fascicularis

<400> 28
acgggctgcc cgccccgctg cgagtgctcc gcccaggacc gggctgtgct ctgccaccgc 60

aagcgctttg tggcagtgcc tgagggcatc cccacggaga cgcgcctgct ggacctgggg 120

aagaaccgca tcaaaacgcc caaccaggac gagttcgcca gcttcccgca cctggaggag 180

ctggagctca acgagaacat cgtgagcgcc gtggagcctg gcgccttcaa caacctttc 240

aacctccgga cgctgggtcc ccgcagcaac cgcctgaagc tcatcccgct gggcgtcttc 300

actggcctca gcaacttgac caagctggac atcagcgaga acaagatcgt tatcctgctg 360

gactacatgt tccaggacct gtacaacctc aagtcactgg aggttggcga caatgacctc 420

gtctacatct cccaccgcgc cttcagcggc ctcaacagcc tggagcagct gacgctggag 480

aaatgcaacc tgacctccat ccccaccgag gcgctgtccc acctgcacgg cctcatcgtc 540

ctgaggctcc ggcacctcaa catcaatgcc atccgggact actccttcaa gaggttgtac 600

cgactcaagg tcttggagat ctcccactgg ccctacttgg acaccatgac acccaactgc 660

ctctacggcc tcaacctgac gtccctgtcc atcacgcact gcaatctgac cgctgtgccc 720

tacctggccg tccgccacct ggtctatctc cgcttcctca acctctccta caaccccatc 780

agcaccattg agggctccat gttgcatgag ctgctccggc tgcaggagat ccagctggtg 840

ggcgggcagc tggccatggt ggagccctat gccttccgcg gcctcaacta cctgcgcgtg 900

ctcaatgtct ctggcaacca gctgaccacg ctggaagaat cagtcttcca ctcggtgggc 960

aacctggaga cgctcatcct ggactccaac ccactggcct gcgactgtcg gctcctgtgg 1020

gtgttccggc gccgctggcg gctcaacttc aaccggcagc agcccacgtg cgccacgccc 1080

gagttcgtcc agggcaagga gttcaaggac ttccctgatg tgctactgcc caactacttc 1140

acctgccgcc gcgcccgcat ccgggatcgc aaggcccagc aggtgtttgt ggatgagggc 1200

413

cacacggtgc agtttgtgtg ccgggccgat ggcgacccgc cgcccgccat cctctggctc 1260

tcaccccgaa agcacctggc ctcagccaag agcaatgggc ggctcacagt cttccctgat 1320

ggcacgctgg aggtgcgcta cgcccaggta caggacaatg gcacgtacct gtgcatcgcg 1380

gccaatgcag gcggcaacga ctccatgcct gcccacctgc atgtgcgcag ctactcaccc 1440

gactggcccc atcagcccaa caagaccttc gccttcatcc ccaaccagcc gggcgaggga 1500

gaggccaaca gcacccgagc cactgtgcct ttccccttcg acatcaagac cctcatcatc 1560

gccaccacca tgggcttcat ctctttcctg ggcgtcgtcc tcttctgcct ggtgctgctg 1620

tttctctgga gccggggcaa gggcaacacg aagcacaaca tcgagatcga gtatgtcccc 1680

cgaaagtcgg acgcaggcat cagctccgcc gacgcgcccc gcaagttcaa catgaagatg 1740

ata 1743

<210> 29
<211> 1743
<212> DNA
<213> Rattus sp.

<400> 29
accggctgcc cgccccgctg cgagtgctca gcgcaggacc gagcagtgct ctgtcaccgc 60

aagcgctttg tggcggtgcc cgagggcatc cccaccgaga ctcgcctgct ggacctgggc 120

aaaaaccgca tcaagacact caaccaggac gagtttgcca gtttcccaca cctggaggag 180

ctagaactca atgagaacat tgtgagcgct gtggagccgg gcgccttcaa caacctcttc 240

aacctgagga cgctggggct tcgcagcaac cgcctgaagc tcatcccgct gggcgtcttc 300

accggcctca gcaacttgac caagctggac atcagcgaga acaagatcgt catcctgcta 360

gactacatgt tccaagacct atacaacctc aagtcgctgg aggtcggcga caatgacctc 420

gtctacatct cccatcgagc cttcagcggc ctcaacagcc tggaacagct gacgctggag 480

aaatgcaatc tgacctccat ccccactgag gcactctccc acctgcatgg cctcatcgtc 540

ctgcggctac gacacctcaa catcaatgcc atacgggact actccttcaa gaggctgtac 600

cgactcaagg tcttagagat ctcccactgg ccctacctgg acaccatgac ccccaactgc 660

ctctacggcc tcaacctgac atccctatct atcacgcact gcaacctgac agccgtgccc 720

tatctggcag tgcgccacct ggtctatctc cgtttcctca atctttccta caaccccatc 780

ggtacaatcg agggctccat gctgcatgag ctgctgcggt tgcaagagat ccaactggtg 840

ggcgggcagc tggccgtggt ggagccctac gcctttcgtg ggctcaatta cctgcgtgtg 900

ctcaatgttt ctggcaacca gctgaccacc ctggaggagt cagccttcca ctcggtgggc 960

aacctggaga cgctcattct ggactccaac ccactggcct gtgactgccg gctgctgtgg 1020

gtgttccggc gccgctggcg gctcaacttc aacaggcagc agcctacctg cgccacacct 1080

gagttcgtcc agggcaagga gttcaaggac ttccccgatg tgctcctacc caactacttc 1140

acctgccgcc gggcccacat ccgggaccgc aaggcacagc aggtgtttgt agatgagggc 1200

cacacggtgc agttcgtatg ccgggcagat ggcgaccctc caccagctat cctttggctc 1260

tcaccccgca agcacttggt ctcagccaag agcaatgggc ggctcacagt cttccctgat 1320

ggcacgctgg aggtgcgcta cgcccaggta caggacaacg gcacgtacct gtgcatcgca 1380

gccaatgcag gcggcaacga ctccatgccc gcccacttgc atgtgcgcag ctactcgcct 1440

gactggcccc atcaacccaa caagaccttc gccttcatct ccaaccagcc aggcgaggga 1500

gaggccaaca gcacccgcgc cactgtgcct ttccccttcg acatcaagac gctcatcatc 1560

gccaccacca tgggcttcat ctccttcctg ggcgtggtcc tattctgcct ggtgctgctg 1620

tttctatgga gccggggcaa aggcaacaca aagcacaaca tcgaaattga atatgtgccc 1680

cggaaatcgg acgcaggcat cagctcagct gatgcacccc gcaagttcaa catgaagatg 1740

ata 1743

<210> 30
<211> 30
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> DM14

<400> 30
ctacgtctag aacgggctgc ccgccccgct 30

<210> 31
<211> 30
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> DM15

<400> 31
ctacgtctag aacgggctgc ccgccccgct 30

<210> 32
<211> 5045
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> pSecTag2-V5 vector

<400> 32
gacggatcgg gagatctccc gatccctat ggtcgactct cagtacaatc tgctctgatg 60

ccgcatagtt aagccagtat ctgctccctg cttgtgtgtt ggaggtcgct gagtagtgcg 120

cgagcaaaat ttaagctaca acaaggcaag gcttgaccga caattgcatg aagaatctgc 180

ttagggttag gcgttttgcg ctgcttcgcg atgtacgggc cagatatacg cgttgacatt 240

gattattgac tagttattaa tagtaatcaa ttacggggtc attagttcat agcccatata 300

tggagttccg cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc 360

cccgcccatt gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc 420

attgacgtca atgggtggac tatttacggt aaactgccca cttggcagta catcaagtgt 480
atcatatgcc aagtacgccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt 540
atgcccagta catgaccttа tgggactttc ctacttggca gtacatctac gtattagtca 600
tcgctattac catggtgatg cggttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcggtttg 660
actcacgggg atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc 720
aaaatcaacg ggactttcca aaatgtcgta acaactccgc cccattgacg caaatgggcg 780
gtaggcgtgt acggtgggag gtctatataa gcagagctct ctggctaact agagaaccca 840
ctgcttactg gcttatcgaa attaatacga ctcactatag ggagacccaa gctggctagc 900
caccatggag acagacacac tcctgctatg ggtactgctg ctctgggttc caggttccac 960
tggtgacgcg gcccagcccg gtaagcctat ccctaaccct ctcctcggtc tcgattctac 1020
gtctagatat cctcgagaaa cccgctgatc agcctcgact gtgccttcta gttgccagcc 1080
atctgttgtt tgcccctccc ccgtgccttc cttgaccctg gaaggtgcca ctcccactgt 1140
cctttcctaa taaaatgagg aaattgcatc gcattgtctg agtaggtgtc attctattct 1200
gggggggtggg gtggggcagg acagcaaggg ggaggattgg gaagacaata gcaggcatgc 1260
tggggatgcg gtgggctcta tggcttctga ggcggaaaga accagctggg gctctagggg 1320
gtatccccac gcgccctgta gcggcgcatt aagcgcggcg ggtgtggtgg ttacgcgcag 1380
cgtgaccgct acacttgcca gcgccctagc gcccgctcct ttcgctttct tcccttcctt 1440
tctcgccacg ttcgccggct ttccccgtca agctctaaat cggggcatcc ctttagggtt 1500
ccgatttagt gctttacggc acctcgaccc caaaaaactt gattagggtg atggttcacg 1560
tagtgggcca tcgccctgat agacggtttt tcgccctttg acgttggagt ccacgttctt 1620
taatagtgga ctcttgttcc aaactggaac aacactcaac cctatctcgg tctattcttt 1680
tgatttataa gggattttgg ggatttcggc ctattggtta aaaaatgagc tgatttaaca 1740
aaaatttaac gcgaattaat tctgtggaat gtgtgtcagt tagggtgtgg aaagtcccca 1800
ggctccccag caggcagaag tatgcaaagc atgcatctca attagtcagc aaccaggtgt 1860
ggaaagtccc caggctcccc agcaggcaga agtatgcaaa gcatgcatct caattagtca 1920
gcaaccatag tcccgccccc aactccgccc atcccgcccc taactccgcc cagttccgcc 1980
cattctccgc cccatggctg actaattttt tttatttatg cagaggccga ggccgcctct 2040
gcctctgagc tattccagaa gtagtgagga ggcttttttg gaggcctagg cttttgcaaa 2100
aagctcccgg gagcttgtat atccattttc ggatctgatc agcacgtgtt gacaattaat 2160
catcggcata gtatatcggc atagtataat acgacaaggt gaggaactaa accatggcca 2220
agttgaccag tgccgttccg gtgctcaccg cgcgcgacgt cgccggagcg gtcgagttct 2280
ggaccgaccg gctcgggttc tcccgggact tcgtggagga cgacttcgcc ggtgtggtcc 2340
gggacgacgt gaccctgttc atcagcgcgg tccaggacca ggtggtgccg gacaacaccc 2400
tggcctgggt gtgggtgcgc ggcctggacg agctgtacgc cgagtggtcg gaggtcgtgt 2460

ccacgaactt ccgggacgcc tccgggccgg ccatgaccga gatcggcgag cagccgtggg 2520
ggcgggagtt cgccctgcgc gacccggccg gcaactgcgt gcacttcgtg gccgaggagc 2580
aggactgaca cgtgctacga gatttcgatt ccaccgccgc cttctatgaa aggttgggct 2640
tcggaatcgt tttccgggac gccggctgga tgatcctcca gcgcggggat ctcatgctgg 2700
agttcttcgc ccaccccaac ttgtttattg cagcttataa tggttacaaa taaagcaata 2760
gcatcacaaa tttcacaaat aaagcatttt tttcactgca ttctagttgt ggtttgtcca 2820
aactcatcaa tgtatcttat catgtctgta taccgtcgac ctctagctag agcttggcgt 2880
aatcatggtc atagctgttt cctgtgtgaa attgttatcc gctcacaatt ccacacaaca 2940
tacgagccgg aagcataaag tgtaaagcct ggggtgccta atgagtgagc taactcacat 3000
taattgcgtt gcgctcactg cccgctttcc agtcgggaaa cctgtcgtgc cagctgcatt 3060
aatgaatcgg ccaacgcgcg gggagaggcg gtttgcgtat tgggcgctct tccgcttcct 3120
cgctcactga ctcgctgcgc tcggtcgttc ggctgcggcg agcggtatca gctcactcaa 3180
aggcggtaat acggttatcc acagaatcag gggataacgc aggaaagaac atgtgagcaa 3240
aaggccagca aaaggccagg aaccgtaaaa aggccgcgtt gctggcgttt ttccataggc 3300
tccgcccccc tgacgagcat cacaaaaatc gacgctcaag tcagaggtgg cgaaacccga 3360
caggactata aagataccag gcgtttcccc ctggaagctc cctcgtgcgc tctcctgttc 3420
cgaccctgcc gcttaccgga tacctgtccg cctttctccc ttcgggaagc gtggcgcttt 3480
ctcaatgctc acgctgtagg tatctcagtt cggtgtaggt cgttcgctcc aagctgggct 3540
gtgtgcacga accccccgtt cagcccgacc gctgcgcctt atccggtaac tatcgtcttg 3600
agtccaaccc ggtaagacac gacttatcgc cactggcagc agccactggt aacaggatta 3660
gcagagcgag gtatgtaggc ggtgctacag agttcttgaa gtggtggcct aactacggct 3720
acactagaag gacagtattt ggtatctgcg ctctgctgaa gccagttacc ttcggaaaaa 3780
gagttggtag ctcttgatcc ggcaaacaaa ccaccgctgg tagcggtggt ttttttgttt 3840
gcaagcagca gattacgcgc agaaaaaaag gatctcaaga agatcctttg atcttttcta 3900
cggggtctga cgctcagtgg aacgaaaact cacgttaagg gattttggtc atgagattat 3960
caaaaaggat cttcacctag atccttttaa attaaaaatg aagttttaaa tcaatctaaa 4020
gtatatatga gtaaacttgg tctgacagtt accaatgctt aatcagtgag gcacctatct 4080
cagcgatctg tctatttcgt tcatccatag ttgcctgact ccccgtcgtg tagataacta 4140
cgatacggga gggcttacca tctggcccca gtgctgcaat gataccgcga gacccacgct 4200
caccggctcc agatttatca gcaataaacc agccagccgg aagggccgag cgcagaagtg 4260
gtcctgcaac tttatccgcc tccatccagt ctattaattg ttgccgggaa gctagagtaa 4320
gtagttcgcc agttaatagt ttgcgcaacg ttgttgccat tgctacaggc atcgtggtgt 4380
cacgctcgtc gtttggtatg gcttcattca gctccggttc ccaacgatca aggcgagtta 4440
catgatcccc catgttgtgc aaaaaagcgg ttagctcctt cggtcctccg atcgttgtca 4500

gaagtaagtt ggccgcagtg ttatcactca tggttatggc agcactgcat aattctctta 4560

ctgtcatgcc atccgtaaga tgcttttctg tgactggtga gtactcaacc aagtcattct 4620

gagaatagtg tatgcggcga ccgagttgct cttgcccggc gtcaatacgg gataataccg 4680

cgccacatag cagaactttа aaagtgctca tcattggaaa acgttcttcg gggcgaaaac 4740

tctcaaggat cttaccgctg ttgagatcca gttcgatgta acccactcgt gcacccaact 4800

gatcttcagc atcttttact ttcaccagcg tttctgggtg agcaaaaaca ggaaggcaaa 4860

atgccgcaaa aaagggaata agggcgacac ggaaatgttg aatactcata ctcttccttt 4920

ttcaatatta ttgaagcatt tatcagggtt attgtctcat gagcggatac atatttgaat 4980

gtatttagaa aaataaacaa atagggggttc cgcgcacatt tccccgaaaa gtgccacctg 5040

acgtc 5045

<210> 33
<211> 1743
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 33
attggctgcc ccgctcgctg tgagtgctct gcccagaaca aatctgttag ctgtcacaga 60

aggcgattga tcgccatccc agagggcatt cccatcgaaa ccaaaatctt ggacctcagt 120

aaaaacaggc taaaaagcgt caaccctgaa gaattcatat catatcctct gctggaagag 180

atagacttga gtgacaacat cattgccaat gtggaaccag gagcattcaa caatctcttt 240

aacctgcgtt ccctccgcct aaaaggcaat cgtctaaagc tggtcccttt gggagtattc 300

acggggctgt ccaatctcac taagcttgac attagtgaga ataagattgt cattttacta 360

gactacatgt tccaagatct acataacctg aagtctctag aagtggggga caatgatttg 420

gtttatatat cacacaggga attcagtggg cttcttagct tggagcagct caccctggag 480

aaatgcaact taacagcagt accaacagaa gccctctccc acctccgcag cctcatcagc 540

ctgcatctga agcatctcaa tatcaacaat atgcctgtgt atgcctttaa aagattgttc 600

cacctgaaac acctagagat tgactattgg cctttactgg atatgatgcc tgccaatagc 660

ctctacggtc tcaacctcac atccctttca gtcaccaaca ccaatctgtc tactgtaccc 720

ttccttgcct ttaaacacct ggtatacctg actcacctta acctctccta caatcccatc 780

agcactattg aagcaggcat gttctctgac ctgatccgcc ttcaggagct tcatatagtg 840

ggggcccagc ttcgcaccat tgagcctcac tccttccaag ggctccgctt cctacgcgtg 900

ctcaatgtgt ctcagaacct gctggaaact ttggaagaga atgtcttctc ctcccctagg 960

gctctggagg tcttgagcat taacaacaac cctctggcct gtgactgccg ccttctctgg 1020

atcttgcagc gacagcccac cctgcagttt ggtggccagc aacctatgtg tgctggccca 1080

gacaccatcc gtgagaggtc tttcaaggat ttccatagca ctgccctttc tttttacttt 1140

acctgcaaaa aacccaaaat ccgtgaaaag aagttgcagc atctgctagt agatgaaggg 1200

cagacagtcc agctagaatg cagtgcagat ggagacccgc agcctgtgat ttcctgggtg 1260

acaccccgaa ggcgtttcat caccaccaag tccaatggaa gagccaccgt gttgggtgat 1320

ggcaccttgg aaatccgctt tgcccaggat caagacagcg ggatgtatgt ttgcatcgct 1380

agcaatgctg ctgggaatga taccttcaca gcctccttaa ctgtgaaagg attcgcttca 1440

gatcgttttc tttatgcgaa caggacccct atgtacatga ccgactccaa tgacaccatt 1500

tccaatggca ccaatgccaa tacttttttcc ctggacctta aaacaatact ggtgtctaca 1560

gctatgggct gcttcacatt cctgggagtg gttttatttt gttttcttct ccttttgtg 1620

tggagccgag ggaaaggcaa gcacaaaaac agcattgacc ttgagtatgt gcccagaaaa 1680

aacaatggtg ctgttgtgga aggggaggta gctggaccca ggaggttcaa catgaaaatg 1740

att 1743

<210> 34
<211> 30
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> DM16

<400> 34
ctacgtctag aattggctgc cccgctcgct 30

<210> 35
<211> 39
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> DM17

<400> 35
ggtttctcga gtcaaatcat tttcatgttg aacctcctg 39

<210> 36
<211> 7086
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> pRS5a-IgG

<400> 36
tcgacggatc gggagatccg ggacatgtac ctcccagggg cccaggaaga ctacgggagg 60

ctacaccaac gtcaatcaga ggggcctgtg tagctaccga taagcggacc ctcaagaggg 120

cattagcaat agtgtttata aggccccctt gttaacccta aacgggtagc atatgcttcc 180

cgggtagtag tatatactat ccagactaac cctaattcaa tagcatatgt tacccaacgg 240

gaagcatatg ctatcgaatt agggttagta aaagggtcct aaggaacagc gatatctccc 300

accccatgag ctgtcacggt tttatttaca tggggtcagg attccacgag ggtagtgaac 360

cattttagtc acaagggcag tggctgaaga tcaaggagcg ggcagtgaac tctcctgaat 420

cttcgcctgc ttcttcattc tccttcgttt agctaataga ataactgctg agttgtgaac 480

agtaaggtgt atgtgaggtg ctcgaaaaca aggtttcagg tgacgccccc agaataaaat 540
ttggacgggg ggttcagtgg tggcattgtg ctatgacacc aatataaccc tcacaaaccc 600
cttgggcaat aaatactagt gtaggaatga aacattctga atatctttaa caatagaaat 660
ccatggggtg gggacaagcc gtaaagactg gatgtccatc tcacacgaat ttatggctat 720
gggcaacaca taatcctagt gcaatatgat actggggtta ttaagatgtg tcccaggcag 780
ggaccaagac aggtgaacca tgttgttaca ctctatttgt aacaagggga aagagagtgg 840
acgccgacag cagcggactc cactggttgt ctctaacacc cccgaaaatt aaacggggct 900
ccacgccaat ggggcccata aacaaagaca agtggccact ctttttttg aaattgtgga 960
gtgggggcac gcgtcagccc ccacacgccg ccctgcggtt ttggactgta aaataagggt 1020
gtaataactt ggctgattgt aaccccgcta accactgcgg tcaaaccact tgcccacaaa 1080
accactaatg gcaccccggg gaatacctgc ataagtaggt gggcgggcca agataggggc 1140
gcgattgctg cgatctggag gacaaattac acacacttgc gcctgagcgc caagcacagg 1200
gttgttggtc ctcatattca cgaggtcgct gagagcacgg tgggctaatg ttgccatggg 1260
tagcatatac tacccaaata tctggatagc atatgctatc ctaatctata tctgggtagc 1320
ataggctatc ctaatctata tctgggtagc atatgctatc ctaatctata tctgggtagt 1380
atatgctatc ctaatttata tctgggtagc ataggctatc ctaatctata tctgggtagc 1440
atatgctatc ctaatctata tctgggtagt atatgctatc ctaatctgta tccgggtagc 1500
atatgctatc ctaatagaga ttagggtagt atatgctatc ctaatttata tctgggtagc 1560
atatactacc caaatatctg gatagcatat gctatcctaa tctatatctg ggtagcatat 1620
gctatcctaa tctatatctg ggtagcatag gctatcctaa tctatatctg ggtagcatat 1680
gctatcctaa tctatatctg ggtagtatat gctatcctaa tttatatctg ggtagcatag 1740
gctatcctaa tctatatctg ggtagcatat gctatcctaa tctatatctg ggtagtatat 1800
gctatcctaa tctgtatccg ggtagcatat gctatcctca tgcatataca gtcagcatat 1860
gatacccagt agtagagtgg gagtgctatc ctttgcatat gccgccacct cccaaggggg 1920
cgtgaatttt cgctgcttgt ccttttcctg catgcggatc ttcaatattg gccattagcc 1980
atattattca ttggttatat agcataaatc aatattggct attggccatt gcatacgttg 2040
tatctatatc ataatatgta catttatatt ggctcatgtc caatatgacc gccatgttgg 2100
cattgattat tgactagtta ttaatagtaa tcaattacgg ggtcattagt tcatagccca 2160
tatatggagt tccgcgttac ataacttacg gtaaatggcc cgcctggctg accgcccaac 2220
gacccccgcc cattgacgtc aataatgacg tatgttccca tagtaacgcc aatagggact 2280
ttccattgac gtcaatgggt ggagtattta cggtaaactg cccacttggc agtacatcaa 2340
gtgtatcata tgccaagtcc gccccctatt gacgtcaatg acggtaaatg gcccgcctgg 2400
cattatgccc agtacatgac cttacgggac tttcctactt ggcagtacat ctacgtatta 2460
gtcatcgcta ttaccatggt gatgcggttt tggcagtaca ccaatgggcg tggatagcgg 2520

tttgactcac ggggatttcc aagtctccac cccattgacg tcaatgggag tttgttttgg 2580
caccaaaatc aacgggactt tccaaaatgt cgtaataacc ccgccccgtt gacgcaaatg 2640
ggcggtaggc gtgtacggtg ggaggtctat ataagcagag ctcgtttagt gaaccgtcag 2700
atcgcctgga gacgccatcc acgctgtttt gacctccata gaagacaccg ggaccgatcc 2760
agcctccgcg gccgggaacg gtgcattgga acgcggattc cccgtgccaa gagtgacgta 2820
agtaccgcct atagagtcta taggcccacc cccttggctt cgttagaacg cggctacaat 2880
taatacataa ccttatgtat catacacata cgatttaggt gacactatag aataacatcc 2940
actttgcctt tctctccaca ggtgtccact cccaggtcca actgcacgga agcttcaatt 3000
gggatccctc gaggttctgt tccagggtcc gaaatcttgt gacaaaactc acacatgccc 3060
accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc 3120
caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag 3180
ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc 3240
caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac 3300
cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc 3360
cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca 3420
ggtgtacacc ctgccccccat cccgggatga gctgaccaag aaccaggtca gcctgacctg 3480
cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc 3540
ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta 3600
cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt 3660
gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa 3720
atgagatctg gtacctcgcg atggcggccg ctctagaggg cccgtttaaa cccgctgatc 3780
agcctcgact gtgccttcta gttgccagcc atctgttgtt tgcccctccc ccgtgccttc 3840
cttgaccctg gaaggtgcca ctcccactgt cctttcctaa taaaatgagg aaattgcatc 3900
gcattgtctg agtaggtgtc attctattct gggggggtggg gtggggcagg acagcaaggg 3960
ggaggattgg gaagacaata gcaggcatgc tggggatgcg gtgggctcta tggcttctga 4020
ggcggaaaga accagctagc tcgatcgagg caggcagaag tatgcaaagc atgcatctca 4080
attagtcagc aaccaggtgt ggaaagtccc caggctcccc agcaggcaga agtatgcaaa 4140
gcatgcatct caattagtca gcaaccatag tcccgccccct aactccgccc atcccgcccc 4200
taactccgcc cagttccgcc cattctccgc cccatggctg actaattttt tttatttatg 4260
cagaggccga ggccgcctct gcctctgagc tattccagaa gtagtgagga ggcttttttg 4320
gaggcctagg cttttgcaaa aagctcccgg gagcttgtat atccattttc ggatctgatc 4380
agcacgtgtt gacaattaat catcggcata gtatatcggc atagtataat acgacaaggt 4440
gaggaactaa accatggcca agttgaccag tgccgttccg gtgctcaccg cgcgcgacgt 4500
cgccggagcg gtcgagttct ggaccgaccg gctcgggttc tcccgggact tcgtggagga 4560

cgacttcgcc ggtgtggtcc gggacgacgt gaccctgttc atcagcgcgg tccaggacca 4620
ggtggtgccg gacaacaccc tggcctgggt gtgggtgcgc ggcctggacg agctgtacgc 4680
cgagtggtcg gaggtcgtgt ccacgaactt ccgggacgcc tccgggccgg ccatgaccga 4740
gatcggcgag cagccgtggc ggcgggagtt cgccctgcgc gacccggccg gcaactgcgt 4800
gcacttcgtg gccgaggagc aggactgaca cgtgctacga gatttcgatt ccaccgccgc 4860
cttctatgaa aggttgggct tcggaatcgt tttccgggac gccggctgga tgatcctcca 4920
gcgcggggat ctcatgctgg agttcttcgc ccaccccaac ttgtttattg cagcttataa 4980
tggttacaaa taaagcaata gcatcacaaa tttcacaaat aaagcatttt tttcactgca 5040
ttctagttgt ggtttgtcca aactcatcaa tgtatcttat catgtctgaa ttttgcatta 5100
atgaatcggc caacgcgcgg ggagaggcgg tttgcgtatt gggcgctctt ccgcttcctc 5160
gctcactgac tcgctgcgct cggtcgttcg gctgcggcga gcggtatcag ctcactcaaa 5220
ggcggtaata cggttatcca cagaatcagg ggataacgca ggaaagaaca tgtgagcaaa 5280
aggccagcaa aaggccagga accgtaaaaa ggccgcgttg ctggcgtttt tccataggct 5340
ccgccccccct gacgagcatc acaaaaatcg acgctcaagt cagaggtggc gaaacccgac 5400
aggactataa agataccagg cgtttccccc tggaagctcc ctcgtgcgct ctcctgttcc 5460
gaccctgccg cttaccggat acctgtccgc ctttctccct tcgggaagcg tggcgctttc 5520
tcaatgctca cgctgtaggt atctcagttc ggtgtaggtc gttcgctcca agctgggctg 5580
tgtgcacgaa ccccccgttc agcccgaccg ctgcgcctta tccggtaact atcgtcttga 5640
gtccaacccg gtaagacacg acttatcgcc actggcagca gccactggta acaggattag 5700
cagagcgagg tatgtaggcg gtgctacaga gttcttgaag tggtggccta actacggcta 5760
cactagaagg acagtatttg gtatctgcgc tctgctgaag ccagttacct tcggaaaaag 5820
agttggtagc tcttgatccg gcaaacaaac caccgctggt agcggtggtt tttttgtttg 5880
caagcagcag attacgcgca gaaaaaaagg atctcaagaa gatcctttga tcttttctac 5940
ggggtctgac gctcagtgga acgaaaactc acgttaaggg attttggtca tgagattatc 6000
aaaaaggatc ttcacctaga tccttttaaa ttaaaaatga agttttaaat caatctaaag 6060
tatatatgag taaacttggt ctgacagtta ccaatgctta atcagtgagg cacctatctc 6120
agcgatctgt ctatttcgtt catccatagt tgcctgactc cccgtcgtgt agataactac 6180
gatacgggag ggcttaccat ctggccccag tgctgcaatg ataccgcgag acccacgctc 6240
accggctcca gatttatcag caataaacca gccagccgga agggccgagc gcagaagtgg 6300
tcctgcaact ttatccgcct ccatccagtc tattaattgt tgccgggaag ctagagtaag 6360
tagttcgcca gttaatagtt tgcgcaacgt tgttgccatt gctacaggca tcgtggtgtc 6420
acgctcgtcg tttggtatgg cttcattcag ctccggttcc caacgatcaa ggcgagttac 6480
atgatccccc atgttgtgca aaaaagcggt tagctccttc ggtcctccga tcgttgtcag 6540
aagtaagttg gccgcagtgt tatcactcat ggttatggca gcactgcata attctcttac 6600

tgtcatgcca tccgtaagat gcttttctgt gactggtgag tactcaacca agtcattctg 6660

agaatagtgt atgcggcgac cgagttgctc ttgcccggcg tcaatacggg ataataccgc 6720

gccacatagc agaactttaa aagtgctcat cattggaaaa cgttcttcgg ggcgaaaact 6780

ctcaaggatc ttaccgctgt tgagatccag ttcgatgtaa cccactcgtg cacccaactg 6840

atcttcagca tcttttactt tcaccagcgt ttctgggtga gcaaaaacag gaaggcaaaa 6900

tgccgcaaaa aagggaataa gggcgacacg gaaatgttga atactcatac tcttcctttt 6960

tcaatattat tgaagcattt atcagggtta ttgtctcatg agcggataca tatttgaatg 7020

tatttagaaa aataaacaaa taggggttcc gcgcacattt ccccgaaaag tgccacctga 7080

cgtcga 7086

<210> 37
<211> 8751
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> natleader-hsLINGO-1-Fc/pRS5a

<400> 37
tcgacggatc gggagatccg ggacatgtac ctcccagggg cccaggaaga ctacgggagg 60

ctacaccaac gtcaatcaga ggggcctgtg tagctaccga taagcggacc ctcaagaggg 120

cattagcaat agtgtttata aggccccctt gttaacccta aacgggtagc atatgcttcc 180

cgggtagtag tatatactat ccagactaac cctaattcaa tagcatatgt tacccaacgg 240

gaagcatatg ctatcgaatt agggttagta aaagggtcct aaggaacagc gatatctccc 300

accccatgag ctgtcacggt tttatttaca tggggtcagg attccacgag ggtagtgaac 360

cattttagtc acaagggcag tggctgaaga tcaaggagcg ggcagtgaac tctcctgaat 420

cttcgcctgc ttcttcattc tccttcgttt agctaataga ataactgctg agttgtgaac 480

agtaaggtgt atgtgaggtg ctcgaaaaca aggtttcagg tgacgccccc agaataaaat 540

ttggacgggg ggttcagtgg tggcattgtg ctatgacacc aatataaccc tcacaaaccc 600

cttgggcaat aaatactagt gtaggaatga aacattctga atatctttaa caatagaaat 660

ccatggggtg gggacaagcc gtaaagactg gatgtccatc tcacacgaat ttatggctat 720

gggcaacaca taatcctagt gcaatatgat actggggtta ttaagatgtg tcccaggcag 780

ggaccaagac aggtgaacca tgttgttaca ctctatttgt aacaagggga aagagagtgg 840

acgccgacag cagcggactc cactggttgt ctctaacacc cccgaaaatt aaacggggct 900

ccacgccaat ggggcccata aacaaagaca agtggccact cttttttttg aaattgtgga 960

gtgggggcac gcgtcagccc ccacacgccg ccctgcggtt ttggactgta aaataagggt 1020

gtaataactt ggctgattgt aaccccgcta accactgcgg tcaaaccact tgcccacaaa 1080

accactaatg gcaccccggg gaatacctgc ataagtaggt gggcgggcca agataggggc 1140

gcgattgctg cgatctggag gacaaattac acacacttgc gcctgagcgc caagcacagg 1200

gttgttggtc ctcatattca cgaggtcgct gagagcacgg tgggctaatg ttgccatggg 1260
tagcatatac tacccaaata tctggatagc atatgctatc ctaatctata tctgggtagc 1320
ataggctatc ctaatctata tctgggtagc atatgctatc ctaatctata tctgggtagt 1380
atatgctatc ctaatttata tctgggtagc ataggctatc ctaatctata tctgggtagc 1440
atatgctatc ctaatctata tctgggtagt atatgctatc ctaatctgta tccgggtagc 1500
atatgctatc ctaatagaga ttagggtagt atatgctatc ctaatttata tctgggtagc 1560
atatactacc caaatatctg gatagcatat gctatcctaa tctatatctg ggtagcatat 1620
gctatcctaa tctatatctg ggtagcatag gctatcctaa tctatatctg ggtagcatat 1680
gctatcctaa tctatatctg ggtagtatat gctatcctaa tttatatctg ggtagcatag 1740
gctatcctaa tctatatctg ggtagcatat gctatcctaa tctatatctg ggtagtatat 1800
gctatcctaa tctgtatccg ggtagcatat gctatcctca tgcatataca gtcagcatat 1860
gatacccagt agtagagtgg gagtgctatc ctttgcatat gccgccacct cccaaggggg 1920
cgtgaatttt cgctgcttgt ccttttcctg catgcggatc ttcaatattg gccattagcc 1980
atattattca ttggttatat agcataaatc aatattggct attggccatt gcatacgttg 2040
tatctatatc ataatatgta catttatatt ggctcatgtc caatatgacc gccatgttgg 2100
cattgattat tgactagtta ttaatagtaa tcaattacgg ggtcattagt tcatagccca 2160
tatatggagt tccgcgttac ataacttacg gtaaatggcc cgcctggctg accgcccaac 2220
gacccccgcc cattgacgtc aataatgacg tatgttccca tagtaacgcc aatagggact 2280
ttccattgac gtcaatgggt ggagtattta cggtaaactg cccacttggc agtacatcaa 2340
gtgtatcata tgccaagtcc gccccctatt gacgtcaatg acggtaaatg gcccgcctgg 2400
cattatgccc agtacatgac cttacgggac tttcctactt ggcagtacat ctacgtatta 2460
gtcatcgcta ttaccatggt gatgcggttt tggcagtaca ccaatgggcg tggatagcgg 2520
tttgactcac ggggatttcc aagtctccac cccattgacg tcaatgggag tttgttttgg 2580
caccaaaatc aacgggactt tccaaaatgt cgtaataacc ccgccccgtt gacgcaaatg 2640
ggcggtaggc gtgtacggtg ggaggtctat ataagcagag ctcgtttagt gaaccgtcag 2700
atcgcctgga gacgccatcc acgctgtttt gacctccata gaagacaccg ggaccgatcc 2760
agcctccgcg gccgggaacg gtgcattgga acgcggattc cccgtgccaa gagtgacgta 2820
agtaccgcct atagagtcta taggcccacc cccttggctt cgttagaacg cggctacaat 2880
taatacataa ccttatgtat catacacata cgatttaggt gacactatag aataacatcc 2940
actttgcctt tctctccaca ggtgtccact cccaggtcca actgcacgga agcttgccgc 3000
caccatgcag gtgagcaaga ggatgctggc ggggggcgtg aggagcatgc ccagcccccc 3060
cctggcctgc tggcagccca tcctcctgct ggtgctgggc tcagtgctgt caggctcggc 3120
cacgggctgc ccgccccgct gcgagtgctc cgcccaggac cgcgctgtgc tgtgccaccg 3180
caagcgcttt gtggcagtcc ccgagggcat ccccaccgag acgcgcctgc tggacctagg 3240

caagaaccgc atcaaaacgc tcaaccagga cgagttcgcc agcttcccgc acctggagga 3300
gctggagctc aacgagaaca tcgtgagcgc cgtggagccc ggcgccttca acaacctctt 3360
caacctccgg acgctgggtc tccgcagcaa ccgcctgaag ctcatcccgc taggcgtctt 3420
cactggcctc agcaacctga ccaagctgga catcagcgag aacaagatcg ttatcctact 3480
ggactacatg tttcaggacc tgtacaacct caagtcactg gaggttggcg acaatgacct 3540
cgtctacatc tctcaccgcg ccttcagcgg cctcaacagc ctggagcagc tgacgctgga 3600
gaaatgcaac ctgacctcca tccccaccga ggcgctgtcc cacctgcacg gcctcatcgt 3660
cctgaggctc cggcacctca acatcaatgc catccgggac tactccttca agaggctgta 3720
ccgactcaag gtcttggaga tctcccactg gccctacttg gacaccatga cacccaactg 3780
cctctacggc ctcaacctga cgtccctgtc catcacacac tgcaatctga ccgctgtgcc 3840
ctacctggcc gtccgccacc tagtctatct ccgcttcctc aacctctcct acaaccccat 3900
cagcaccatt gagggctcca tgttgcatga gctgctccgg ctgcaggaga tccagctggt 3960
gggcgggcag ctggccgtgg tggagcccta tgccttccgc ggcctcaact acctgcgcgt 4020
gctcaatgtc tctggcaacc agctgaccac actggaggaa tcagtcttcc actcggtggg 4080
caacctggag acactcatcc tggactccaa cccgctggcc tgcgactgtc ggctcctgtg 4140
ggtgttccgg cgccgctggc ggctcaactt caaccggcag cagcccacgt gcgccacgcc 4200
cgagtttgtc cagggcaagg agttcaagga cttccctgat gtgctactgc ccaactactt 4260
cacctgccgc cgcgcccgca tccgggaccg caaggcccag caggtgtttg tggacgaggg 4320
ccacacggtg cagtttgtgt gccgggccga tggcgacccg ccgcccgcca tcctctggct 4380
ctcaccccga aagcacctgg tctcagccaa gagcaatggg cggctcacag tcttccctga 4440
tggcacgctg gaggtgcgct acgcccaggt acaggacaac ggcacgtacc tgtgcatcgc 4500
ggccaacgcg ggcggcaacg actccatgcc cgcccacctg catgtgcgca gctactcgcc 4560
cgactggccc catcagccca acaagacctt cgctttcatc tccaaccagc cgggcgaggg 4620
agaggccaac agcacccgcg ccactgtgcc tttccccttc gacatcaaga ccctcgaggt 4680
tctgttccag ggtccgaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc 4740
tgaactcctg gggggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat 4800
gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga 4860
ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg 4920
ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga 4980
ctggctgaat ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat 5040
cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc 5100
cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt 5160
ctatcccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa 5220
gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt 5280

ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct 5340
gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatgag atctggtacc 5400
tcgcgatggc ggccgctcta gagggcccgt ttaaacccgc tgatcagcct cgactgtgcc 5460
ttctagttgc cagccatctg ttgtttgccc ctccccccgtg ccttccttga ccctggaagg 5520
tgccactccc actgtccttt cctaataaaa tgaggaaatt gcatcgcatt gtctgagtag 5580
gtgtcattct attctggggg gtggggtggg gcaggacagc aaggggggagg attgggaaga 5640
caatagcagg catgctgggg atgcggtggg ctctatggct tctgaggcgg aaagaaccag 5700
ctagctcgat cgaggcaggc agaagtatgc aaagcatgca tctcaattag tcagcaacca 5760
ggtgtggaaa gtccccaggc tccccagcag gcagaagtat gcaaagcatg catctcaatt 5820
agtcagcaac catagtcccg cccctaactc cgcccatccc gcccctaact ccgcccagtt 5880
ccgcccattc tccgccccat ggctgactaa ttttttttat ttatgcagag gccgaggccg 5940
cctctgcctc tgagctattc cagaagtagt gaggaggctt ttttggaggc ctaggctttt 6000
gcaaaaagct cccgggagct tgtatatcca ttttcggatc tgatcagcac gtgttgacaa 6060
ttaatcatcg gcatagtata tcggcatagt ataatacgac aaggtgagga actaaaccat 6120
ggccaagttg accagtgccg ttccggtgct caccgcgcgc gacgtcgccg gagcggtcga 6180
gttctggacc gaccggctcg ggttctcccg ggacttcgtg gaggacgact tcgccggtgt 6240
ggtccgggac gacgtgaccc tgttcatcag cgcggtccag gaccaggtgg tgccggacaa 6300
caccctggcc tgggtgtggg tgcgcggcct ggacgagctg tacgccgagt ggtcggaggt 6360
cgtgtccacg aacttccggg acgcctccgg gccggccatg accgagatcg gcgagcagcc 6420
gtgggggcgg gagttcgccc tgcgcgaccc ggccggcaac tgcgtgcact tcgtggccga 6480
ggagcaggac tgacacgtgc tacgagattt cgattccacc gccgccttct atgaaaggtt 6540
gggcttcgga atcgttttcc gggacgccgg ctggatgatc ctccagcgcg gggatctcat 6600
gctggagttc ttcgcccacc ccaacttgtt tattgcagct tataatggtt acaaataaag 6660
caatagcatc acaaatttca caaataaagc attttttttca ctgcattcta gttgtggttt 6720
gtccaaactc atcaatgtat cttatcatgt ctgaattttg cattaatgaa tcggccaacg 6780
cgcggggaga ggcggtttgc gtattgggcg ctcttccgct tcctcgctca ctgactcgct 6840
gcgctcggtc gttcggctgc ggcgagcggt atcagctcac tcaaaggcgg taatacggtt 6900
atccacagaa tcaggggata acgcaggaaa gaacatgtga gcaaaaggcc agcaaaaggc 6960
caggaaccgt aaaaaggccg cgttgctggc gtttttccat aggctccgcc cccctgacga 7020
gcatcacaaa aatcgacgct caagtcagag gtggcgaaac ccgacaggac tataaagata 7080
ccaggcgttt cccccctggaa gctccctcgt gcgctctcct gttccgaccc tgccgcttac 7140
cggatacctg tccgcctttc tcccttcggg aagcgtggcg ctttctcaat gctcacgctg 7200
taggtatctc agttcggtgt aggtcgttcg ctccaagctg ggctgtgtgc acgaaccccc 7260
cgttcagccc gaccgctgcg ccttatccgg taactatcgt cttgagtcca acccggtaag 7320

acacgactta tcgccactgg cagcagccac tggtaacagg attagcagag cgaggtatgt 7380

aggcggtgct acagagttct tgaagtggtg gcctaactac ggctacacta gaaggacagt 7440

atttggtatc tgcgctctgc tgaagccagt taccttcgga aaaagagttg gtagctcttg 7500

atccggcaaa caaaccaccg ctggtagcgg tggttttttt gtttgcaagc agcagattac 7560

gcgcagaaaa aaaggatctc aagaagatcc tttgatcttt tctacggggt ctgacgctca 7620

gtggaacgaa aactcacgtt aagggatttt ggtcatgaga ttatcaaaaa ggatcttcac 7680

ctagatcctt ttaaattaaa aatgaagttt taaatcaatc taaagtatat atgagtaaac 7740

ttggtctgac agttaccaat gcttaatcag tgaggcacct atctcagcga tctgtctatt 7800

tcgttcatcc atagttgcct gactccccgt cgtgtagata actacgatac gggagggctt 7860

accatctggc cccagtgctg caatgatacc gcgagaccca cgctcaccgg ctccagattt 7920

atcagcaata aaccagccag ccggaagggc cgagcgcaga agtggtcctg caactttatc 7980

cgcctccatc cagtctatta attgttgccg ggaagctaga gtaagtagtt cgccagttaa 8040

tagtttgcgc aacgttgttg ccattgctac aggcatcgtg gtgtcacgct cgtcgtttgg 8100

tatggcttca ttcagctccg gttcccaacg atcaaggcga gttacatgat cccccatgtt 8160

gtgcaaaaaa gcggttagct ccttcggtcc tccgatcgtt gtcagaagta agttggccgc 8220

agtgttatca ctcatggtta tggcagcact gcataattct cttactgtca tgccatccgt 8280

aagatgcttt tctgtgactg gtgagtactc aaccaagtca ttctgagaat agtgtatgcg 8340

gcgaccgagt tgctcttgcc cggcgtcaat acgggataat accgcgccac atagcagaac 8400

tttaaaagtg ctcatcattg gaaaacgttc ttcggggcga aaactctcaa ggatcttacc 8460

gctgttgaga tccagttcga tgtaacccac tcgtgcaccc aactgatctt cagcatcttt 8520

tactttcacc agcgtttctg ggtgagcaaa aacaggaagg caaaatgccg caaaaaaggg 8580

aataagggcg acacggaaat gttgaatact catactcttc ctttttcaat attattgaag 8640

catttatcag ggttattgtc tcatgagcgg atacatattt gaatgtattt agaaaaataa 8700

acaaataggg gttccgcgca catttccccg aaaagtgcca cctgacgtcg a 8751

<210> 38
<211> 7830
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> Igleader-hsLINGO-1-?LRR-Fc/pRS5a

<400> 38
tcgacggatc gggagatccg ggacatgtac ctcccagggg cccaggaaga ctacgggagg 60

ctacaccaac gtcaatcaga ggggcctgtg tagctaccga taagcggacc ctcaagaggg 120

cattagcaat agtgtttata aggccccctt gttaacccta aacgggtagc atatgcttcc 180

cgggtagtag tatatactat ccagactaac cctaattcaa tagcatatgt tacccaacgg 240

gaagcatatg ctatcgaatt agggttagta aaagggtcct aaggaacagc gatatctccc 300

accccatgag ctgtcacggt tttatttaca tggggtcagg attccacgag ggtagtgaac 360
cattttagtc acaagggcag tggctgaaga tcaaggagcg ggcagtgaac tctcctgaat 420
cttcgcctgc ttcttcattc tccttcgttt agctaataga ataactgctg agttgtgaac 480
agtaaggtgt atgtgaggtg ctcgaaaaca aggtttcagg tgacgccccc agaataaaat 540
ttggacgggg ggttcagtgg tggcattgtg ctatgacacc aatataaccc tcacaaaccc 600
cttgggcaat aaatactagt gtaggaatga aacattctga atatctttaa caatagaaat 660
ccatggggtg gggacaagcc gtaaagactg gatgtccatc tcacacgaat ttatggctat 720
gggcaacaca taatcctagt gcaatatgat actggggtta ttaagatgtg tcccaggcag 780
ggaccaagac aggtgaacca tgttgttaca ctctatttgt aacaagggga aagagagtgg 840
acgccgacag cagcggactc cactggttgt ctctaacacc cccgaaaatt aaacggggct 900
ccacgccaat ggggcccata aacaaagaca agtggccact ctttttttg aaattgtgga 960
gtgggggcac gcgtcagccc ccacacgccg ccctgcggtt ttggactgta aaataagggt 1020
gtaataactt ggctgattgt aaccccgcta accactgcgg tcaaaccact tgcccacaaa 1080
accactaatg gcaccccggg gaatacctgc ataagtaggt gggcgggcca agataggggc 1140
gcgattgctg cgatctggag gacaaattac acacacttgc gcctgagcgc caagcacagg 1200
gttgttggtc ctcatattca cgaggtcgct gagagcacgg tgggctaatg ttgccatggg 1260
tagcatatac tacccaaata tctggatagc atatgctatc ctaatctata tctgggtagc 1320
ataggctatc ctaatctata tctgggtagc atatgctatc ctaatctata tctgggtagt 1380
atatgctatc ctaatttata tctgggtagc ataggctatc ctaatctata tctgggtagc 1440
atatgctatc ctaatctata tctgggtagt atatgctatc ctaatctgta tccgggtagc 1500
atatgctatc ctaatagaga ttagggtagt atatgctatc ctaatttata tctgggtagc 1560
atatactacc caaatatctg gatagcatat gctatcctaa tctatatctg ggtagcatat 1620
gctatcctaa tctatatctg ggtagcatag gctatcctaa tctatatctg ggtagcatat 1680
gctatcctaa tctatatctg ggtagtatat gctatcctaa tttatatctg ggtagcatag 1740
gctatcctaa tctatatctg ggtagcatat gctatcctaa tctatatctg ggtagtatat 1800
gctatcctaa tctgtatccg ggtagcatat gctatcctca tgcatataca gtcagcatat 1860
gatacccagt agtagagtgg gagtgctatc ctttgcatat gccgccacct cccaaggggg 1920
cgtgaatttt cgctgcttgt ccttttcctg catgcggatc ttcaatattg gccattagcc 1980
atattattca ttggttatat agcataaatc aatattggct attggccatt gcatacgttg 2040
tatctatatc ataatatgta catttatatt ggctcatgtc caatatgacc gccatgttgg 2100
cattgattat tgactagtta ttaatagtaa tcaattacgg ggtcattagt tcatagccca 2160
tatatggagt tccgcgttac ataacttacg gtaaatggcc cgcctggctg accgcccaac 2220
gacccccgcc cattgacgtc aataatgacg tatgttccca tagtaacgcc aatagggact 2280
ttccattgac gtcaatgggt ggagtattta cggtaaactg cccacttggc agtacatcaa 2340

gtgtatcata tgccaagtcc gccccctatt gacgtcaatg acggtaaatg gcccgcctgg 2400
cattatgccc agtacatgac cttacgggac tttcctactt ggcagtacat ctacgtatta 2460
gtcatcgcta ttaccatggt gatgcggttt tggcagtaca ccaatgggcg tggatagcgg 2520
tttgactcac ggggatttcc aagtctccac cccattgacg tcaatgggag tttgttttgg 2580
caccaaaatc aacgggactt tccaaaatgt cgtaataacc ccgccccgtt gacgcaaatg 2640
ggcggtaggc gtgtacggtg ggaggtctat ataagcagag ctcgtttagt gaaccgtcag 2700
atcgcctgga gacgccatcc acgctgtttt gacctccata gaagacaccg ggaccgatcc 2760
agcctccgcg gccgggaacg gtgcattgga acgcggattc cccgtgccaa gagtgacgta 2820
agtaccgcct atagagtcta taggcccacc cccttggctt cgttagaacg cggctacaat 2880
taatacataa ccttatgtat catacacata cgatttaggt gacactatag aataacatcc 2940
actttgcctt tctctccaca ggtgtccact cccaggtcca actgcacgga agcttgccgc 3000
caccatgagt gtgctcactc aggtcctggc gttgctgctg ctgtggctta caggtacgcg 3060
ttgtacgggc tgcccgcccc gctgcgagtg ctccgcccag gaccgcgctg tgctgtgcca 3120
ccgcaagcgc tttgtggcag tccccgaggg catccccacc aacctggaga cactcatcct 3180
ggactccaac ccgctggcct gcgactgtcg gctcctgtgg gtgttccggc gccgctggcg 3240
gctcaacttc aaccggcagc agcccacgtg cgccacgccc gagtttgtcc agggcaagga 3300
gttcaaggac ttccctgatg tgctactgcc caactacttc acctgccgcc gcgcccgcat 3360
ccgggaccgc aaggcccagc aggtgtttgt ggacgagggc cacacggtgc agtttgtgtg 3420
ccgggccgat ggcgacccgc cgcccgccat cctctggctc tcaccccgaa agcacctggt 3480
ctcagccaag agcaatgggc ggctcacagt cttccctgat ggcacgctgg aggtgcgcta 3540
cgcccaggta caggacaacg gcacgtacct gtgcatcgcg gccaacgcgg gcggcaacga 3600
ctccatgccc gcccacctgc atgtgcgcag ctactcgccc gactggcccc atcagcccaa 3660
caagaccttc gctttcatct ccaaccagcc gggcgaggga gaggccaaca gcacccgcgc 3720
cactgtgcct ttccccttcg acatcaagac cctcgaggtt ctgttccagg gtccgaaatc 3780
ttgtgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc 3840
agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt 3900
cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt 3960
ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac 4020
gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta 4080
caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc 4140
caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg atgagctgac 4200
caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt 4260
ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga 4320
ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca 4380

ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa 4440
gagcctctcc ctgtctccgg gtaaatgaga tctggtacct cgcgatggcg gccgctctag 4500
agggcccgtt taaacccgct gatcagcctc gactgtgcct tctagttgcc agccatctgt 4560
tgtttgcccc tcccccgtgc cttccttgac cctggaaggt gccactccca ctgtcctttc 4620
ctaataaaat gaggaaattg catcgcattg tctgagtagg tgtcattcta ttctgggggg 4680
tggggtgggg caggacagca agggggagga ttgggaagac aatagcaggc atgctgggga 4740
tgcggtgggc tctatggctt ctgaggcgga aagaaccagc tagctcgatc gaggcaggca 4800
gaagtatgca aagcatgcat ctcaattagt cagcaaccag gtgtggaaag tccccaggct 4860
ccccagcagg cagaagtatg caaagcatgc atctcaatta gtcagcaacc atagtcccgc 4920
ccctaactcc gcccatcccg cccctaactc cgcccagttc cgcccattct ccgccccatg 4980
gctgactaat ttttttttatt tatgcagagg ccgaggccgc ctctgcctct gagctattcc 5040
agaagtagtg aggaggcttt tttggaggcc taggcttttg caaaaagctc ccgggagctt 5100
gtatatccat tttcggatct gatcagcacg tgttgacaat taatcatcgg catagtatat 5160
cggcatagta taatacgaca aggtgaggaa ctaaaccatg gccaagttga ccagtgccgt 5220
tccggtgctc accgcgcgcg acgtcgccgg agcggtcgag ttctggaccg accggctcgg 5280
gttctcccgg gacttcgtgg aggacgactt cgccggtgtg gtccgggacg acgtgaccct 5340
gttcatcagc gcggtccagg accaggtggt gccggacaac accctggcct gggtgtgggt 5400
gcgcggcctg gacgagctgt acgccgagtg gtcggaggtc gtgtccacga acttccggga 5460
cgcctccggg ccggccatga ccgagatcgg cgagcagccg tgggggcggg agttcgccct 5520
gcgcgacccg gccggcaact gcgtgcactt cgtggccgag gagcaggact gacacgtgct 5580
acgagatttc gattccaccg ccgccttcta tgaaaggttg ggcttcggaa tcgttttccg 5640
ggacgccggc tggatgatcc tccagcgcgg ggatctcatg ctggagttct tcgcccaccc 5700
caacttgttt attgcagctt ataatggtta caaataaagc aatagcatca caaatttcac 5760
aaataaagca ttttttttcac tgcattctag ttgtggtttg tccaaactca tcaatgtatc 5820
ttatcatgtc tgaattttgc attaatgaat cggccaacgc gcggggagag gcggtttgcg 5880
tattgggcgc tcttccgctt cctcgctcac tgactcgctg cgctcggtcg ttcggctgcg 5940
gcgagcggta tcagctcact caaaggcggt aatacggtta tccacagaat caggggataa 6000
cgcaggaaag aacatgtgag caaaaggcca gcaaaaggcc aggaaccgta aaaaggccgc 6060
gttgctggcg tttttccata ggctccgccc ccctgacgag catcacaaaa atcgacgctc 6120
aagtcagagg tggcgaaacc cgacaggact ataaagatac caggcgtttc cccctggaag 6180
ctccctcgtg cgctctcctg ttccgaccct gccgcttacc ggatacctgt ccgcctttct 6240
cccttcggga agcgtggcgc tttctcaatg ctcacgctgt aggtatctca gttcggtgta 6300
ggtcgttcgc tccaagctgg gctgtgtgca cgaaccccc gttcagcccg accgctgcgc 6360
cttatccggt aactatcgtc ttgagtccaa cccggtaaga cacgacttat cgccactggc 6420

agcagccact ggtaacagga ttagcagagc gaggtatgta ggcggtgcta cagagttctt 6480

gaagtggtgg cctaactacg gctacactag aaggacagta tttggtatct gcgctctgct 6540

gaagccagtt accttcggaa aaagagttgg tagctcttga tccggcaaac aaaccaccgc 6600

tggtagcggt ggtttttttg tttgcaagca gcagattacg cgcagaaaaa aaggatctca 6660

agaagatcct ttgatctttt ctacggggtc tgacgctcag tggaacgaaa actcacgtta 6720

agggattttg gtcatgagat tatcaaaaag gatcttcacc tagatccttt taaattaaaa 6780

atgaagtttt aaatcaatct aaagtatata tgagtaaact tggtctgaca gttaccaatg 6840

cttaatcagt gaggcaccta tctcagcgat ctgtctattt cgttcatcca tagttgcctg 6900

actccccgtc gtgtagataa ctacgatacg ggagggctta ccatctggcc ccagtgctgc 6960

aatgataccg cgagacccac gctcaccggc tccagattta tcagcaataa accagccagc 7020

cggaagggcc gagcgcagaa gtggtcctgc aactttatcc gcctccatcc agtctattaa 7080

ttgttgccgg gaagctagag taagtagttc gccagttaat agtttgcgca acgttgttgc 7140

cattgctaca ggcatcgtgg tgtcacgctc gtcgtttggt atggcttcat tcagctccgg 7200

ttcccaacga tcaaggcgag ttacatgatc ccccatgttg tgcaaaaaag cggttagctc 7260

cttcggtcct ccgatcgttg tcagaagtaa gttggccgca gtgttatcac tcatggttat 7320

ggcagcactg cataattctc ttactgtcat gccatccgta agatgctttt ctgtgactgg 7380

tgagtactca accaagtcat tctgagaata gtgtatgcgg cgaccgagtt gctcttgccc 7440

ggcgtcaata cgggataata ccgcgccaca tagcagaact ttaaaagtgc tcatcattgg 7500

aaaacgttct tcggggcgaa aactctcaag gatcttaccg ctgttgagat ccagttcgat 7560

gtaacccact cgtgcaccca actgatcttc agcatctttt actttcacca gcgtttctgg 7620

gtgagcaaaa acaggaaggc aaaatgccgc aaaaaaggga ataagggcga cacggaaatg 7680

ttgaatactc atactcttcc tttttcaata ttattgaagc atttatcagg gttattgtct 7740

catgagcgga tacatatttg aatgtattta gaaaaataaa caaatagggg ttccgcgcac 7800

atttccccga aaagtgccac ctgacgtcga 7830

<210> 39
<211> 5025
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> Fab Expression Vector pMORPH®X9_MH

<400> 39
ctagataacg agggcaaaaa atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg gcactggctg 60

gtttcgctac cgtagcgcag gccgatatcg tgctgaccca gccgccttca gtgagtggcg 120

caccaggtca gcgtgtgacc atctcgtgta gcggcagcag cagcaacatt ggtaataatt 180

atgtgtcttg gtaccagcag ttgcccggga cggcgccgaa acttctgatt tctcgtaatt 240

ctaagcgtcc ctcaggcgtg ccggatcgtt ttagcggatc caaaagcggc accagcgcga 300

gccttgcgat tacgggcctg caaagcgaag acgaagcgga ttattattgc tctacttatg 360
atacttttc tattgtgttt ggcggcggca cgaagttaac cgttcttggc cagccgaaag 420
ccgcaccgag tgtgacgctg tttccgccga gcagcgaaga attgcaggcg aacaaagcga 480
ccctggtgtg cctgattagc gacttttatc cgggagccgt gacagtggcc tggaaggcag 540
atagcagccc cgtcaaggcg ggagtggaga ccaccacacc ctccaaacaa agcaacaaca 600
agtacgcggc cagcagctat ctgagcctga cgcctgagca gtggaagtcc cacagaagct 660
acagctgcca ggtcacgcat gaggggagca ccgtggaaaa aaccgttgcg ccgactgagg 720
cctgataagc atgcgtagga gaaaataaaa tgaaacaaag cactattgca ctggcactct 780
taccgttgct cttcacccct gttaccaaag cccaggtgca attgcaacag tctggtccgg 840
gcctggtgaa accgagccaa accctgagcc tgacctgtgc gatttccgga gatagcgtga 900
gcgataattc tgctgcttgg tcttggattc gccagtctcc tgggcgtggc ctcgagtggc 960
tgggccttat ctatcttcgt agcaagtggg ataacgatta tgcggtgagc gtgaaaagcc 1020
ggattaccat caacccggat acttcgaaaa accagtttag cctgcaactg aacagcgtga 1080
ccccggaaga tacggccgtg tattattgcg cgcgtactgg tcgtgctgat gagtttgatg 1140
tttggggcca aggcaccctg gtgacggtta gctcagcgtc gaccaaaggt ccaagcgtgt 1200
ttccgctggc tccgagcagc aaaagcacca gcggcggcac ggctgccctg ggctgcctgg 1260
ttaaagatta tttcccggaa ccagtcaccg tgagctggaa cagcggggcg ctgaccagcg 1320
gcgtgcatac ctttccggcg gtgctgcaaa gcagcggcct gtatagcctg agcagcgttg 1380
tgaccgtgcc gagcagcagc ttaggcactc agacctatat ttgcaacgtg aaccataaac 1440
cgagcaacac caaagtggat aaaaaagtgg aaccgaaaag cgaattcgag cagaagctga 1500
tctctgagga ggatctgaac ggcgcgccgc accatcatca ccatcactga taagcttgac 1560
ctgtgaagtg aaaaatggcg cagattgtgc gacatttttt ttgtctgccg tttaattaaa 1620
ggggggggggg ggccggcctg gggggggtg tacatgaaat tgtaaacgtt aatattttgt 1680
taaaattcgc gttaaatttt tgttaaatca gctcattttt taaccaatag gccgaaatcg 1740
gcaaaatccc ttataaatca aaagaataga ccgagatagg gttgagtgtt gttccagttt 1800
ggaacaagag tccactatta aagaacgtgg actccaacgt caaagggcga aaaaccgtct 1860
atcagggcga tggcccacta cgagaaccat caccctaatc aagtttttg gggtcgaggt 1920
gccgtaaagc actaaatcgg aaccctaaag ggagcccccg atttagagct tgacggggaa 1980
agccggcgaa cgtggcgaga aaggaaggga agaaagcgaa aggagcgggc gctagggcgc 2040
tggcaagtgt agcggtcacg ctgcgcgtaa ccaccacacc cgccgcgctt aatgcgccgc 2100
tacagggcgc gtgctagact agtgtttaaa ccggaccggg ggggggctta agtgggctgc 2160
aaaacaaaac ggcctcctgt caggaagccg cttttatcgg gtagcctcac tgcccgcttt 2220
ccagtcggga aacctgtcgt gccagctgca tcagtgaatc ggccaacgcg cggggagagg 2280
cggtttgcgt attgggagcc agggtggttt ttcttttcac cagtgagacg ggcaacagct 2340

gattgccctt caccgcctgg ccctgagaga gttgcagcaa gcggtccacg ctggtttgcc 2400
ccagcaggcg aaaatcctgt ttgatggtgg tcagcggcgg gatataacat gagctgtcct 2460
cggtatcgtc gtatcccact accgagatgt ccgcaccaac gcgcagcccg gactcggtaa 2520
tggcacgcat tgcgcccagc gccatctgat cgttggcaac cagcatcgca gtgggaacga 2580
tgccctcatt cagcatttgc atggtttgtt gaaaaccgga catggcactc cagtcgcctt 2640
cccgttccgc tatcggctga atttgattgc gagtgagata tttatgccag ccagccagac 2700
gcagacgcgc cgagacagaa cttaatgggc cagctaacag cgcgatttgc tggtggccca 2760
atgcgaccag atgctccacg cccagtcgcg taccgtcctc atgggagaaa ataatactgt 2820
tgatgggtgt ctggtcagag acatcaagaa ataacgccgg aacattagtg caggcagctt 2880
ccacagcaat agcatcctgg tcatccagcg gatagttaat aatcagccca ctgacacgtt 2940
gcgcgagaag attgtgcacc gccgctttac aggcttcgac gccgcttcgt tctaccatcg 3000
acacgaccac gctggcaccc agttgatcgg cgcgagattt aatcgccgcg acaatttgcg 3060
acggcgcgtg cagggccaga ctggaggtgg caacgccaat cagcaacgac tgtttgcccg 3120
ccagttgttg tgccacgcgg ttaggaatgt aattcagctc cgccatcgcc gcttccactt 3180
tttcccgcgt tttcgcagaa acgtggctgg cctggttcac cacgcgggaa acggtctgat 3240
aagagacacc ggcatactct gcgacatcgt ataacgttac tggtttcaca ttcaccaccc 3300
tgaattgact ctcttccggg cgctatcatg ccataccgcg aaaggttttg cgccattcga 3360
tgctagccat gtgagcaaaa ggccagcaaa aggccaggaa ccgtaaaaag gccgcgttgc 3420
tggcgttttt ccataggctc cgccccctg acgagcatca caaaaatcga cgctcaagtc 3480
agaggtggcg aaacccgaca ggactataaa gataccaggc gtttcccccct ggaagctccc 3540
tcgtgcgctc tcctgttccg accctgccgc ttaccggata cctgtccgcc tttctccctt 3600
cgggaagcgt ggcgctttct catagctcac gctgtaggta tctcagttcg gtgtaggtcg 3660
ttcgctccaa gctgggctgt gtgcacgaac cccccgttca gcccgaccgc tgcgccttat 3720
ccggtaacta tcgtcttgag tccaacccgg taagacacga cttatcgcca ctggcagcag 3780
ccactggtaa caggattagc agagcgaggt atgtaggcgg tgctacagag ttcttgaagt 3840
ggtggcctaa ctacggctac actagaagaa cagtatttgg tatctgcgct ctgctgtagc 3900
cagttacctt cggaaaaaga gttggtagct cttgatccgg caaacaaacc accgctggta 3960
gcggtggttt ttttgtttgc aagcagcaga ttacgcgcag aaaaaaagga tctcaagaag 4020
atcctttgat cttttctacg gggtctgacg ctcagtggaa cgaaaactca cgttaaggga 4080
ttttggtcag atctagcacc aggcgtttaa gggcaccaat aactgcctta aaaaaattac 4140
gccccgccct gccactcatc gcagtactgt tgtaattcat taagcattct gccgacatgg 4200
aagccatcac aaacggcatg atgaacctga atcgccagcg gcatcagcac cttgtcgcct 4260
tgcgtataat atttgcccat agtgaaaacg ggggcgaaga agttgtccat attggctacg 4320
tttaaatcaa aactggtgaa actcacccag ggattggctg agacgaaaaa catattctca 4380

ataaaccctt tagggaaata ggccaggttt tcaccgtaac acgccacatc ttgcgaatat 4440

atgtgtagaa actgccggaa atcgtcgtgg tattcactcc agagcgatga aaacgtttca 4500

gtttgctcat ggaaaacggt gtaacaaggg tgaacactat cccatatcac cagctcaccg 4560

tctttcattg ccatacggaa ctccgggtga gcattcatca ggcgggcaag aatgtgaata 4620

aaggccggat aaaacttgtg cttatttttc tttacggtct ttaaaaaggc cgtaatatcc 4680

agctgaacgg tctggttata ggtacattga gcaactgact gaaatgcctc aaaatgttct 4740

ttacgatgcc attgggatat atcaacggtg gtatatccag tgatttttt ctccatttta 4800

gcttccttag ctcctgaaaa tctcgataac tcaaaaaata cgcccggtag tgatcttatt 4860

tcattatggt gaaagttgga acctcacccg acgtctaatg tgagttagct cactcattag 4920

gcaccccagg ctttacactt tatgcttccg gctcgtatgt tgtgtggaat tgtgagcgga 4980

taacaatttc acacaggaaa cagctatgac catgattacg aattt 5025

<210> 40
<211> 6746
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> IgG4 Expression Vector pMORPH®_h_Ig 4

<400> 40
aattgcatga agaatctgct tagggttagg cgttttgcgc tgcttcgcga tgtacgggcc 60

agatatacgc gttgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat tacggggtca 120

ttagttcata gcccatatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggcccgcct 180

ggctgaccgc ccaacgaccc ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta 240

acgccaatag ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggact atttacggta aactgcccac 300

ttggcagtac atcaagtgta tcatatgcca agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt 360

aaatggcccg cctggcatta tgcccagtac atgaccttat gggactttcc tacttggcag 420

tacatctacg tattagtcat cgctattacc atggtgatgc ggttttggca gtacatcaat 480

gggcgtggat agcggtttga ctcacgggga tttccaagtc tccaccccat tgacgtcaat 540

gggagtttgt tttggcacca aaatcaacgg gactttccaa aatgtcgtaa caactccgcc 600

ccattgacgc aaatgggcgg taggcgtgta cggtgggagg tctatataag cagagctctc 660

tggctaacta gagaacccac tgcttactgg cttatcgaaa ttaatacgac tcactatagg 720

gagacccaag ctggctagcg ccaccatgaa acacctgtgg ttcttcctcc tgctggtggc 780

agctcccaga tgggtcctgt cccaggtgga attgcaacag tctggtccgg gcctggtgaa 840

accgagccaa accctgagcc tgacctgtgc gatttccgga gatagcgtga gcgataattc 900

tgctgcttgg tcttggattc gccagtctcc tgggcgtggc ctcgagtggc tgggccttat 960

ctatcttcgt agcaagtggg ataacgatta tgcggtgagc gtgaaaagcc ggattaccat 1020

caacccggat acttcgaaaa accagtttag cctgcaactg aacagcgtga ccccggaaga 1080

tacggccgtg tattattgcg cgcgtactgg tcgtgctgat gagtttgatg tttggggcca 1140
aggcaccctg gtgacggtta gctcagcttc caccaaggga ccatccgtct tccccctggc 1200
gccctgctcc aggagcacct ccgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tcaaggacta 1260
cttccccgaa ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac 1320
cttcccggct gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc 1380
ctccagcagc ttgggcacga agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac 1440
caaggtggac aagagagttg agtccaaata tggtccccca tgcccatcat gcccagcacc 1500
tgagttcctg gggggaccat cagtcttcct gttcccccca aaacccaagg acactctcat 1560
gatctcccgg acccctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac gtgagccagg aagaccccga 1620
ggtccagttc aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg 1680
ggaggagcag ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga 1740
ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaaggcctcc cgtcctccat 1800
cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagag ccacaggtgt acaccctgcc 1860
cccatcccag gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt 1920
ctaccccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa 1980
gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca ggctaaccgt 2040
ggacaagagc aggtggcagg aggggaatgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct 2100
gcacaaccac tacacacaga agagcctctc cctgtctctg ggtaaatgag ggcccgttta 2160
aacccgctga tcagcctcga ctgtgccttc tagttgccag ccatctgttg tttgcccctc 2220
ccccgtgcct tccttgaccc tggaaggtgc cactcccact gtcctttcct aataaaatga 2280
ggaaattgca tcgcattgtc tgagtaggtg tcattctatt ctgggggtg gggtggggca 2340
ggacagcaag ggggaggatt gggaagacaa tagcaggcat gctggggatg cggtgggctc 2400
tatggcttct gaggcggaaa gaaccagctg gggctctagg gggtatcccc acgcgccctg 2460
tagcggcgca ttaagcgcgg cgggtgtggt ggttacgcgc agcgtgaccg ctacacttgc 2520
cagcgcccta gcgcccgctc ctttcgcttt cttcccttcc tttctcgcca cgttcgccgg 2580
ctttccccgt caagctctaa atcggggcat ccctttaggg ttccgattta gtgctttacg 2640
gcacctcgac cccaaaaaac ttgattaggg tgatggttca cgtagtgggc catcgccctg 2700
atagacggtt tttcgccctt tgacgttgga gtccacgttc tttaatagtg gactcttgtt 2760
ccaaactgga acaacactca accctatctc ggtctattct tttgatttat aagggatttt 2820
ggggatttcg gcctattggt taaaaaatga gctgatttaa caaaaattta acgcgaatta 2880
attctgtgga atgtgtgtca gttagggtgt ggaaagtccc caggctcccc aggcaggcag 2940
aagtatgcaa agcatgcatc tcaattagtc agcaaccagg tgtggaaagt ccccaggctc 3000
cccagcaggc agaagtatgc aaagcatgca tctcaattag tcagcaacca tagtcccgcc 3060
cctaactccg cccatcccgc ccctaactcc gcccagttcc gcccattctc cgccccatgg 3120

ctgactaatt ttttttattt atgcagaggc cgaggccgcc tctgcctctg agctattcca 3180
gaagtagtga ggaggctttt ttggaggcct aggcttttgc aaaaagctcc cgggagcttg 3240
tatatccatt ttcggatctg atcaagagac aggatgagga tcgtttcgca tgattgaaca 3300
agatggattg cacgcaggtt ctccggccgc ttgggtggag aggctattcg gctatgactg 3360
ggcacaacag acaatcggct gctctgatgc cgccgtgttc cggctgtcag cgcaggggcg 3420
cccggttctt tttgtcaaga ccgacctgtc cggtgccctg aatgaactgc aggacgaggc 3480
agcgcggcta tcgtggctgg ccacgacggg cgttccttgc gcagctgtgc tcgacgttgt 3540
cactgaagcg ggaagggact ggctgctatt gggcgaagtg ccggggcagg atctcctgtc 3600
atctcacctt gctcctgccg agaaagtatc catcatggct gatgcaatgc ggcggctgca 3660
tacgcttgat ccggctacct gcccattcga ccaccaagcg aaacatcgca tcgagcgagc 3720
acgtactcgg atggaagccg gtcttgtcga tcaggatgat ctggacgaag agcatcaggg 3780
gctcgcgcca gccgaactgt tcgccaggct caaggcgcgc atgcccgacg gcgaggatct 3840
cgtcgtgacc catggcgatg cctgcttgcc gaatatcatg gtggaaaatg gccgcttttc 3900
tggattcatc gactgtggcc ggctgggtgt ggcggaccgc tatcaggaca tagcgttggc 3960
tacccgtgat attgctgaag agcttggcgg cgaatgggct gaccgcttcc tcgtgcttta 4020
cggtatcgcc gctcccgatt cgcagcgcat cgccttctat cgccttcttg acgagttctt 4080
ctgagcggga ctctggggtt cgaaatgacc gaccaagcga cgcccaacct gccatcacga 4140
gatttcgatt ccaccgccgc cttctatgaa aggttgggct tcggaatcgt tttccgggac 4200
gccggctgga tgatcctcca gcgcggggat ctcatgctgg agttcttcgc ccaccccaac 4260
ttgtttattg cagcttataa tggttacaaa taaagcaata gcatcacaaa tttcacaaat 4320
aaagcatttt tttcactgca ttctagttgt ggtttgtcca aactcatcaa tgtatcttat 4380
catgtctgta taccgtcgac ctctagctag agcttggcgt aatcatggtc atagctgttt 4440
cctgtgtgaa attgttatcc gctcacaatt ccacacaaca tacgagccgg aagcataaag 4500
tgtaaagcct ggggtgccta atgagtgagc taactcacat taattgcgtt gcgctcactg 4560
cccgctttcc agtcgggaaa cctgtcgtgc cagctgcatt aatgaatcgg ccaacgcgcg 4620
gggagaggcg gtttgcgtat tgggcgctct tccgcttcct cgctcactga ctcgctgcgc 4680
tcggtcgttc ggctgcggcg agcggtatca gctcactcaa aggcggtaat acggttatcc 4740
acagaatcag gggataacgc aggaaagaac atgtgagcaa aaggccagca aaaggccagg 4800
aaccgtaaaa aggccgcgtt gctggcgttt ttccataggc tccgcccccc tgacgagcat 4860
cacaaaaatc gacgctcaag tcagaggtgg cgaaacccga caggactata aagataccag 4920
gcgtttcccc ctggaagctc cctcgtgcgc tctcctgttc cgaccctgcc gcttaccgga 4980
tacctgtccg cctttctccc ttcgggaagc gtggcgcttt ctcaatgctc acgctgtagg 5040
tatctcagtt cggtgtaggt cgttcgctcc aagctgggct gtgtgcacga acccccgtt 5100
cagcccgacc gctgcgcctt atccggtaac tatcgtcttg agtccaaccc ggtaagacac 5160

gacttatcgc cactggcagc agccactggt aacaggatta gcagagcgag gtatgtaggc 5220

ggtgctacag agttcttgaa gtggtggcct aactacggct acactagaag gacagtattt 5280

ggtatctgcg ctctgctgaa gccagttacc ttcggaaaaa gagttggtag ctcttgatcc 5340

ggcaaacaaa ccaccgctgg tagcggtggt ttttttgttt gcaagcagca gattacgcgc 5400

agaaaaaaag gatctcaaga agatcctttg atcttttcta cggggtctga cgctcagtgg 5460

aacgaaaact cacgttaagg gattttggtc atgagattat caaaaaggat cttcacctag 5520

atccttttaa attaaaaatg aagttttaaa tcaatctaaa gtatatatga gtaaacttgg 5580

tctgacagtt accaatgctt aatcagtgag gcacctatct cagcgatctg tctatttcgt 5640

tcatccatag ttgcctgact ccccgtcgtg tagataacta cgatacggga gggcttacca 5700

tctggcccca gtgctgcaat gataccgcga gacccacgct caccggctcc agatttatca 5760

gcaataaacc agccagccgg aagggccgag cgcagaagtg gtcctgcaac tttatccgcc 5820

tccatccagt ctattaattg ttgccgggaa gctagagtaa gtagttcgcc agttaatagt 5880

ttgcgcaacg ttgttgccat tgctacaggc atcgtggtgt cacgctcgtc gtttggtatg 5940

gcttcattca gctccggttc ccaacgatca aggcgagtta catgatcccc catgttgtgc 6000

aaaaaagcgg ttagctcctt cggtcctccg atcgttgtca gaagtaagtt ggccgcagtg 6060

ttatcactca tggttatggc agcactgcat aattctctta ctgtcatgcc atccgtaaga 6120

tgcttttctg tgactggtga gtactcaacc aagtcattct gagaatagtg tatgcggcga 6180

ccgagttgct cttgcccggc gtcaatacgg gataataccg cgccacatag cagaacttta 6240

aaagtgctca tcattggaaa acgttcttcg gggcgaaaac tctcaaggat cttaccgctg 6300

ttgagatcca gttcgatgta acccactcgt gcacccaact gatcttcagc atcttttact 6360

ttcaccagcg tttctgggtg agcaaaaaca ggaaggcaaa atgccgcaaa aaagggaata 6420

agggcgacac ggaaatgttg aatactcata ctcttccttt ttcaatatta ttgaagcatt 6480

tatcagggtt attgtctcat gagcggatac atatttgaat gtatttagaa aaataaacaa 6540

atagggggttc cgcgcacatt tccccgaaaa gtgccacctg acgtcgacgg atcgggagat 6600

ctcccgatcc cctatggtcg actctcagta caatctgctc tgatgccgca tagttaagcc 6660

agtatctgct ccctgcttgt gtgttggagg tcgctgagta gtgcgcgagc aaaatttaag 6720

ctacaacaag gcaaggcttg accgac 6746

<210> 41
<211> 5627
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> IgG Lambda Chain Expression Vector pMORPH®_h_Ig_lambda

<400> 41
aattgcatga agaatctgct tagggttagg cgttttgcgc tgcttcgcga tgtacgggcc 60

agatatacgc gttgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat tacggggtca 120

ttagttcata gcccatatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggcccgcct 180
ggctgaccgc ccaacgaccc ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta 240
acgccaatag ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggact atttacggta aactgcccac 300
ttggcagtac atcaagtgta tcatatgcca agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt 360
aaatggcccg cctggcatta tgcccagtac atgaccttat gggactttcc tacttggcag 420
tacatctacg tattagtcat cgctattacc atggtgatgc ggttttggca gtacatcaat 480
gggcgtggat agcggtttga ctcacgggga tttccaagtc tccaccccat tgacgtcaat 540
gggagtttgt tttggcacca aaatcaacgg gactttccaa aatgtcgtaa caactccgcc 600
ccattgacgc aaatgggcgg taggcgtgta cggtgggagg tctatataag cagagctctc 660
tggctaacta gagaacccac tgcttactgg cttatcgaaa ttaatacgac tcactatagg 720
gagacccaag ctggctagcg ccaccatggc ctgggctctg ctgctcctca ccctcctcac 780
tcagggcaca ggatcctggg ctgatatcgt gctgacccag ccgccttcag tgagtggcgc 840
accaggtcag cgtgtgacca tctcgtgtag cggcagcagc agcaacattg gtaataatta 900
tgtgtcttgg taccagcagt tgcccgggac ggcgccgaaa cttctgattt ctcgtaattc 960
taagcgtccc tcaggcgtgc cggatcgttt tagcggatcc aaaagcggca ccagcgcgag 1020
ccttgcgatt acgggcctgc aaagcgaaga cgaagcggat tattattgct ctacttatga 1080
tacttttttct attgtgtttg gcggcggcac gaagttaacc gtcctaggtc agcccaaggc 1140
tgccccctcg gtcactctgt tcccgccctc ctctgaggag cttcaagcca acaaggccac 1200
actggtgtgt ctcataagtg acttctaccc gggagccgtg acagtggcct ggaagggaga 1260
tagcagcccc gtcaaggcgg gagtggagac caccacaccc tccaaacaaa gcaacaacaa 1320
gtacgcggcc agcagctatc tgagcctgac gcctgagcag tggaagtccc acagaagcta 1380
cagctgccag gtcacgcatg aagggagcac cgtggagaag acagtggccc ctacagaatg 1440
ttcatagggg cccgtttaaa cccgctgatc agcctcgact gtgccttcta gttgccagcc 1500
atctgttgtt tgcccctccc ccgtgccttc cttgaccctg gaaggtgcca ctcccactgt 1560
cctttcctaa taaaatgagg aaattgcatc gcattgtctg agtaggtgtc attctattct 1620
gggggggtggg gtggggcagg acagcaaggg ggaggattgg gaagacaata gcaggcatgc 1680
tggggatgcg gtgggctcta tggcttctga ggcggaaaga accagctggg gctctagggg 1740
gtatccccac gcgccctgta gcggcgcatt aagcgcggcg ggtgtggtgg ttacgcgcag 1800
cgtgaccgct acacttgcca gcgccctagc gcccgctcct ttcgctttct tcccttcctt 1860
tctcgccacg ttcgccggct ttccccgtca agctctaaat cggggcatcc ctttagggtt 1920
ccgatttagt gctttacggc acctcgaccc caaaaaactt gattagggtg atggttcacg 1980
tagtgggcca tcgccctgat agacggtttt tcgccctttg acgttggagt ccacgttctt 2040
taatagtgga ctcttgttcc aaactggaac aacactcaac cctatctcgg tctattcttt 2100
tgatttataa gggattttgg ggatttcggc ctattggtta aaaaatgagc tgatttaaca 2160

aaaatttaac gcgaattaat tctgtggaat gtgtgtcagt tagggtgtgg aaagtcccca 2220

ggctccccag gcaggcagaa gtatgcaaag catgcatctc aattagtcag caaccaggtg 2280

tggaaagtcc ccaggctccc cagcaggcag aagtatgcaa agcatgcatc tcaattagtc 2340

agcaaccata gtcccgcccc taactccgcc catcccgccc ctaactccgc ccagttccgc 2400

ccattctccg ccccatggct gactaatttt ttttatttat gcagaggccg aggccgcctc 2460

tgcctctgag ctattccaga agtagtgagg aggcttttt ggaggcctag gcttttgcaa 2520

aaagctcccg ggagcttgta tatccatttt cggatctgat cagcacgtgt tgacaattaa 2580

tcatcggcat agtatatcgg catagtataa tacgacaagg tgaggaacta aaccatggcc 2640

aagttgacca gtgccgttcc ggtgctcacc gcgcgcgacg tcgccggagc ggtcgagttc 2700

tggaccgacc ggctcgggtt ctcccgggac ttcgtggagg acgacttcgc cggtgtggtc 2760

cgggacgacg tgaccctgtt catcagcgcg gtccaggacc aggtggtgcc ggacaacacc 2820

ctggcctggg tgtgggtgcg cggcctggac gagctgtacg ccgagtggtc ggaggtcgtg 2880

tccacgaact tccgggacgc ctccgggccg gccatgaccg agatcggcga gcagccgtgg 2940

gggcgggagt tcgccctgcg cgacccggcc ggcaactgcg tgcacttcgt ggccgaggag 3000

caggactgac acgtgctacg agatttcgat tccaccgccg ccttctatga aaggttgggc 3060

ttcggaatcg ttttccggga cgccggctgg atgatcctcc agcgcgggga tctcatgctg 3120

gagttcttcg cccaccccaa cttgtttatt gcagcttata atggttacaa ataaagcaat 3180

agcatcacaa atttcacaaa taaagcattt ttttcactgc attctagttg tggtttgtcc 3240

aaactcatca atgtatctta tcatgtctgt ataccgtcga cctctagcta gagcttggcg 3300

taatcatggt catagctgtt tcctgtgtga aattgttatc cgctcacaat tccacacaac 3360

atacgagccg gaagcataaa gtgtaaagcc tggggtgcct aatgagtgag ctaactcaca 3420

ttaattgcgt tgcgctcact gcccgctttc cagtcgggaa acctgtcgtg ccagctgcat 3480

taatgaatcg gccaacgcgc ggggagaggc ggtttgcgta ttgggcgctc ttccgcttcc 3540

tcgctcactg actcgctgcg ctcggtcgtt cggctgcggc gagcggtatc agctcactca 3600

aaggcggtaa tacggttatc cacagaatca ggggataacg caggaaagaa catgtgagca 3660

aaaggccagc aaaaggccag gaaccgtaaa aaggccgcgt tgctggcgtt tttccatagg 3720

ctccgccccc ctgacgagca tcacaaaaat cgacgctcaa gtcagaggtg gcgaaacccg 3780

acaggactat aaagatacca ggcgtttccc cctggaagct ccctcgtgcg ctctcctgtt 3840

ccgaccctgc cgcttaccgg atacctgtcc gcctttctcc cttcgggaag cgtggcgctt 3900

tctcaatgct cacgctgtag gtatctcagt tcggtgtagg tcgttcgctc caagctgggc 3960

tgtgtgcacg aacccccccgt tcagcccgac cgctgcgcct tatccggtaa ctatcgtctt 4020

gagtccaacc cggtaagaca cgacttatcg ccactggcag cagccactgg taacaggatt 4080

agcagagcga ggtatgtagg cggtgctaca gagttcttga agtggtggcc taactacggc 4140

tacactagaa ggacagtatt tggtatctgc gctctgctga agccagttac cttcggaaaa 4200

agagttggta gctcttgatc cggcaaacaa accaccgctg gtagcggtgg ttttttgtt 4260

tgcaagcagc agattacgcg cagaaaaaaa ggatctcaag aagatccttt gatcttttct 4320

acggggtctg acgctcagtg gaacgaaaac tcacgttaag ggattttggt catgagatta 4380

tcaaaaagga tcttcaccta gatcctttta aattaaaaat gaagttttaa atcaatctaa 4440

agtatatatg agtaaacttg gtctgacagt taccaatgct taatcagtga ggcacctatc 4500

tcagcgatct gtctatttcg ttcatccata gttgcctgac tccccgtcgt gtagataact 4560

acgatacggg agggcttacc atctggcccc agtgctgcaa tgataccgcg agacccacgc 4620

tcaccggctc cagatttatc agcaataaac cagccagccg gaagggccga gcgcagaagt 4680

ggtcctgcaa ctttatccgc ctccatccag tctattaatt gttgccggga agctagagta 4740

agtagttcgc cagttaatag tttgcgcaac gttgttgcca ttgctacagg catcgtggtg 4800

tcacgctcgt cgtttggtat ggcttcattc agctccggtt cccaacgatc aaggcgagtt 4860

acatgatccc ccatgttgtg caaaaaagcg gttagctcct tcggtcctcc gatcgttgtc 4920

agaagtaagt tggccgcagt gttatcactc atggttatgg cagcactgca taattctctt 4980

actgtcatgc catccgtaag atgcttttct gtgactggtg agtactcaac caagtcattc 5040

tgagaatagt gtatgcggcg accgagttgc tcttgcccgg cgtcaatacg ggataatacc 5100

gcgccacata gcagaacttt aaaagtgctc atcattggaa aacgttcttc ggggcgaaaa 5160

ctctcaagga tcttaccgct gttgagatcc agttcgatgt aacccactcg tgcacccaac 5220

tgatcttcag catcttttac tttcaccagc gtttctgggt gagcaaaaac aggaaggcaa 5280

aatgccgcaa aaaagggaat aagggcgaca cggaaatgtt gaatactcat actcttcctt 5340

tttcaatatt attgaagcat ttatcagggt tattgtctca tgagcggata catatttgaa 5400

tgtatttaga aaaataaaca aatagggggtt ccgcgcacat ttccccgaaa agtgccacct 5460

gacgtcgacg gatcgggaga tctcccgatc ccctatggtc gactctcagt acaatctgct 5520

ctgatgccgc atagttaagc cagtatctgc tccctgcttg tgtgttggag gtcgctgagt 5580

agtgcgcgag caaaatttaa gctacaacaa ggcaaggctt gaccgac 5627

<210> 42
<211> 5629
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> IgG Kappa Chain Expression Vector pMORPH®_h_Ig_kappa

<400> 42
aattgcatga agaatctgct tagggttagg cgttttgcgc tgcttcgcga tgtacgggcc 60

agatatacgc gttgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat tacggggtca 120

ttagttcata gcccatatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggcccgcct 180

ggctgaccgc ccaacgaccc ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta 240

acgccaatag ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggagt atttacggta aactgcccac 300

ttggcagtac atcaagtgta tcatatgcca agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt 360
aaatggcccg cctggcatta tgcccagtac atgaccttat gggactttcc tacttggcag 420
tacatctacg tattagtcat cgctattacc atggtgatgc ggttttggca gtacatcaat 480
gggcgtggat agcggtttga ctcacgggga tttccaagtc tccaccccat tgacgtcaat 540
gggagtttgt tttggcacca aaatcaacgg gactttccaa aatgtcgtaa caactccgcc 600
ccattgacgc aaatgggcgg taggcgtgta cggtgggagg tctatataag cagagctctc 660
tggctaacta gagaacccac tgcttactgg cttatcgaaa ttaatacgac tcactatagg 720
gagacccaag ctggctagcg ccaccatggt gttgcagacc caggtcttca tttctctgtt 780
gctctggatc tctggtgcct acggggatat ccagatgacc cagagcccgt ctagcctgag 840
cgcgagcgtg ggtgatcgtg tgaccattac ctgcagagcg agccagtcta tttctaattg 900
gctgaattgg taccagcaga aaccaggtaa agcaccgaaa ctattaattt ataaggcttc 960
tactttgcaa agcggggtcc cgtcccgttt tagcggctct ggatccggca ctgattttac 1020
cctgaccatt agcagcctgc aacctgaaga ctttgcgact tattattgcc agcagtatgg 1080
taatattcct attacctttg gccagggtac gaaagttgaa attaaacgta cggtggctgc 1140
accatctgtc ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt 1200
tgtgtgcctg ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa 1260
cgccctccaa tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac 1320
ctacagcctc agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta 1380
cgcctgcgaa gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg 1440
agagtgttag gggcccgttt aaacccgctg atcagcctcg actgtgcctt ctagttgcca 1500
gccatctgtt gtttgcccct cccccgtgcc ttccttgacc ctggaaggtg ccactcccac 1560
tgtcctttcc taataaaatg aggaaattgc atcgcattgt ctgagtaggt gtcattctat 1620
tctgggggggt ggggtggggc aggacagcaa gggggaggat tgggaagaca atagcaggca 1680
tgctggggat gcggtgggct ctatggcttc tgaggcggaa agaaccagct ggggctctag 1740
ggggtatccc cacgcgccct gtagcggcgc attaagcgcg gcgggtgtgg tggttacgcg 1800
cagcgtgacc gctacacttg ccagcgccct agcgcccgct cctttcgctt tcttcccttc 1860
ctttctcgcc acgttcgccg gctttccccg tcaagctcta aatcgggggc tccctttagg 1920
gttccgattt agtgctttac ggcacctcga ccccaaaaaa cttgattagg gtgatggttc 1980
acgtagtggg ccatcgccct gatagacggt ttttcgccct ttgacgttgg agtccacgtt 2040
ctttaatagt ggactcttgt tccaaactgg aacaacactc aaccctatct cggtctattc 2100
ttttgattta taagggattt tgccgatttc ggcctattgg ttaaaaaatg agctgattta 2160
acaaaaattt aacgcgaatt aattctgtgg aatgtgtgtc agttagggtg tggaaagtcc 2220
ccaggctccc cagcaggcag aagtatgcaa agcatgcatc tcaattagtc agcaaccagg 2280
tgtggaaagt ccccaggctc cccagcaggc agaagtatgc aaagcatgca tctcaattag 2340

tcagcaacca tagtcccgcc cctaactccg cccatcccgc ccctaactcc gcccagttcc 2400
gcccattctc cgccccatgg ctgactaatt ttttttattt atgcagaggc cgaggccgcc 2460
tctgcctctg agctattcca gaagtagtga ggaggctttt ttggaggcct aggcttttgc 2520
aaaaagctcc cgggagcttg tatatccatt ttcggatctg atcagcacgt gttgacaatt 2580
aatcatcggc atagtatatc ggcatagtat aatacgacaa ggtgaggaac taaaccatgg 2640
ccaagttgac cagtgccgtt ccggtgctca ccgcgcgcga cgtcgccgga gcggtcgagt 2700
tctggaccga ccggctcggg ttctcccggg acttcgtgga ggacgacttc gccggtgtgg 2760
tccgggacga cgtgaccctg ttcatcagcg cggtccagga ccaggtggtg ccggacaaca 2820
ccctggcctg ggtgtgggtg cgcggcctgg acgagctgta cgccgagtgg tcggaggtcg 2880
tgtccacgaa cttccgggac gcctccgggc cggccatgac cgagatcggc gagcagccgt 2940
gggggcggga gttcgccctg cgcgacccgg ccggcaactg cgtgcacttc gtggccgagg 3000
agcaggactg acacgtgcta cgagatttcg attccaccgc cgccttctat gaaaggttgg 3060
gcttcggaat cgttttccgg gacgccggct ggatgatcct ccagcgcggg gatctcatgc 3120
tggagttctt cgcccacccc aacttgttta ttgcagctta taatggttac aaataaagca 3180
atagcatcac aaatttcaca aataaagcat tttttcact gcattctagt tgtggtttgt 3240
ccaaactcat caatgtatct tatcatgtct gtataccgtc gacctctagc tagagcttgg 3300
cgtaatcatg gtcatagctg tttcctgtgt gaaattgtta tccgctcaca attccacaca 3360
acatacgagc cggaagcata aagtgtaaag cctggggtgc ctaatgagtg agctaactca 3420
cattaattgc gttgcgctca ctgcccgctt tccagtcggg aaacctgtcg tgccagctgc 3480
attaatgaat cggccaacgc gcggggagag gcggtttgcg tattgggcgc tcttccgctt 3540
cctcgctcac tgactcgctg cgctcggtcg ttcggctgcg gcgagcggta tcagctcact 3600
caaaggcggt aatacggtta tccacagaat caggggataa cgcaggaaag aacatgtgag 3660
caaaaggcca gcaaaaggcc aggaaccgta aaaaggccgc gttgctggcg tttttccata 3720
ggctccgccc ccctgacgag catcacaaaa atcgacgctc aagtcagagg tggcgaaacc 3780
cgacaggact ataaagatac caggcgtttc cccctggaag ctccctcgtg cgctctcctg 3840
ttccgaccct gccgcttacc ggatacctgt ccgcctttct cccttcggga agcgtggcgc 3900
tttctcatag ctcacgctgt aggtatctca gttcggtgta ggtcgttcgc tccaagctgg 3960
gctgtgtgca cgaaccccc gttcagcccg accgctgcgc cttatccggt aactatcgtc 4020
ttgagtccaa cccggtaaga cacgacttat cgccactggc agcagccact ggtaacagga 4080
ttagcagagc gaggtatgta ggcggtgcta cagagttctt gaagtggtgg cctaactacg 4140
gctacactag aagaacagta tttggtatct gcgctctgct gaagccagtt accttcggaa 4200
aaagagttgg tagctcttga tccggcaaac aaaccaccgc tggtagcggt ggtttttttg 4260
tttgcaagca gcagattacg cgcagaaaaa aaggatctca agaagatcct ttgatctttt 4320
ctacggggtc tgacgctcag tggaacgaaa actcacgtta agggattttg gtcatgagat 4380

tatcaaaaag gatcttcacc tagatccttt taaattaaaa atgaagtttt aaatcaatct 4440

aaagtatata tgagtaaact tggtctgaca gttaccaatg cttaatcagt gaggcaccta 4500

tctcagcgat ctgtctattt cgttcatcca tagttgcctg actccccgtc gtgtagataa 4560

ctacgatacg ggagggctta ccatctggcc ccagtgctgc aatgataccg cgagacccac 4620

gctcaccggc tccagattta tcagcaataa accagccagc cggaagggcc gagcgcagaa 4680

gtggtcctgc aactttatcc gcctccatcc agtctattaa ttgttgccgg gaagctagag 4740

taagtagttc gccagttaat agtttgcgca acgttgttgc cattgctaca ggcatcgtgg 4800

tgtcacgctc gtcgtttggt atggcttcat tcagctccgg ttcccaacga tcaaggcgag 4860

ttacatgatc ccccatgttg tgcaaaaaag cggttagctc cttcggtcct ccgatcgttg 4920

tcagaagtaa gttggccgca gtgttatcac tcatggttat ggcagcactg cataattctc 4980

ttactgtcat gccatccgta agatgctttt ctgtgactgg tgagtactca accaagtcat 5040

tctgagaata gtgtatgcgg cgaccgagtt gctcttgccc ggcgtcaata cgggataata 5100

ccgcgccaca tagcagaact ttaaaagtgc tcatcattgg aaaacgttct tcggggcgaa 5160

aactctcaag gatcttaccg ctgttgagat ccagttcgat gtaacccact cgtgcaccca 5220

actgatcttc agcatctttt actttcacca gcgtttctgg gtgagcaaaa acaggaaggc 5280

aaaatgccgc aaaaaaggga ataagggcga cacggaaatg ttgaatactc atactcttcc 5340

tttttcaata ttattgaagc atttatcagg gttattgtct catgagcgga tacatatttg 5400

aatgtattta gaaaaataaa caaatagggg ttccgcgcac atttccccga aaagtgccac 5460

ctgacgtcga cggatcggga gatctcccga tcccctatgg tgcactctca gtacaatctg 5520

ctctgatgcc gcatagttaa gccagtatct gctccctgct tgtgtgttgg aggtcgctga 5580

gtagtgcgcg agcaaaattt aagctacaac aaggcaaggc ttgaccgac 5629

<210> 43
<211> 7101
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> IgG4 Expression Vector pMORPH2®_h_Ig 4

<400> 43
taatacgact cactataggg agacccaagc tggctagcgc caccatgaaa cacctgtggt 60

tcttcctcct gctggtggca gctcccagat gggtcctgtc ccaggtgcaa ttgcaacagt 120

ctggtccggg cctggtgaaa ccgagccaaa ccctgagcct gacctgtgcg atttccggag 180

atagcgtgag cgataattct gctgcttggt cttggattcg ccagtctcct gggcgtggcc 240

tcgagtggct gggccttatc tatcttcgta gcaagtggga taacgattat gcggtgagcg 300

tgaaaagccg gattaccatc aacccggata cttcgaaaaa ccagtttagc ctgcaactga 360

acagcgtgac cccggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtactggt cgtgctgatg 420

agtttgatgt ttggggccaa ggcaccctgg tgacggttag ctcagcttcc accaagggac 480

catccgtctt ccccctggcg ccctgctcca ggagcacctc cgagagcaca gccgccctgg 540
gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac tcaggcgccc 600
tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggctg tcctacagtc ctcaggactc tactccctca 660
gcagcgtggt gaccgtgccc tccagcagct tgggcacgaa gacctacacc tgcaacgtag 720
atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agagagttga gtccaaatat ggtccccat 780
gcccatcatg cccagcacct gagttcctgg ggggaccatc agtcttcctg ttcccccaa 840
aacccaagga cactctcatg atctcccgga cccctgaggt cacgtgcgtg gtggtggacg 900
tgagccagga agaccccgag gtccagttca actggtacgt ggatggcgtg gaggtgcata 960
atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt tcaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc 1020
tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca 1080
aaggcctccc gtcctccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagagc 1140
cacaggtgta caccctgccc ccatcccagg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga 1200
cctgcctggt caaaggcttc taccccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc 1260
agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc 1320
tctacagcag gctaaccgtg gacaagagca ggtggcagga ggggaatgtc ttctcatgct 1380
ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacacagaa gagcctctcc ctgtctctgg 1440
gtaaatgagg gcccgtttaa acgggtggca tccctgtgac ccctccccag tgcctctcct 1500
ggccctggaa gttgccactc cagtgcccac cagccttgtc ctaataaaat taagttgcat 1560
cattttgtct gactaggtgt ccttctataa tattatgggg tggaggggg tggtatggag 1620
caaggggcaa gttgggaaga caacctgtag ggcctgcggg gtctattggg aaccaagctg 1680
gagtgcagtg gcacaatctt ggctcactgc aatctccgcc tcctgggttc aagcgattct 1740
cctgcctcag cctcccgagt tgttgggatt ccaggcatgc atgaccaggc tcacctaatt 1800
tttgtttttt tggtagagac ggggtttcac catattggcc aggctggtct ccaactccta 1860
atctcaggtg atctacccac cttggcctcc caaattgctg ggattacagg cgtgaaccac 1920
tgctcccttc cctgtccttc tgattttaaa ataactatac cagcaggagg acgtccagac 1980
acagcatagg ctacctggcc atgcccaacc ggtgggacat ttgagttgct tgcttggcac 2040
tgtcctctca tgcgttgggt ccactcagta gatgcctgtt gaattgggta cgcggcatcg 2100
attccacgcg ccctgtagcg gcgcattaag cgcggcgggt gtggtggtta cgcgcagcgt 2160
gaccgctaca cttgccagcg ccctagcgcc cgctcctttc gctttcttcc cttcctttct 2220
cgccacgttc gccggctttc cccgtcaagc tctaaatcgg gggctccctt tagggttccg 2280
atttagtgct ttacggcacc tcgaccccaa aaaacttgat tagggtgatg gttcacgtag 2340
tgggccatcg ccctgataga cggtttttcg ccctttgacg ttggagtcca cgttctttaa 2400
tagtggactc ttgttccaaa ctggaacaac actcaaccct atctcggtct attcttttga 2460
tttataaggg attttgccga tttcggccta ttggttaaaa aatgagctga tttaacaaaa 2520

atttaacgcg aattaattct gtggaatgtg tgtcagttag ggtgtggaaa gtccccaggc 2580
tccccagcag gcagaagtat gcaaagcatg catctcaatt agtcagcaac caggtgtgga 2640
aagtccccag gctccccagc aggcagaagt atgcaaagca tgcatctcaa ttagtcagca 2700
accatagtcc cgcccctaac tccgcccatc ccgcccctaa ctccgcccag ttccgcccat 2760
tctccgcccc atggctgact aatttttttt atttatgcag aggccgaggc cgcctctgcc 2820
tctgagctat tccagaagta gtgaggaggc ttttttggag gcctaggctt ttgcaaaaag 2880
ctcccgggag cttgtatatc cattttcgga tctgatcaag agacaggatg aggatcgttt 2940
cgcatgattg aacaagatgg attgcacgca ggttctccgg ccgcttgggt ggagaggcta 3000
ttcggctatg actgggcaca acagacaatc ggctgctctg atgccgccgt gttccggctg 3060
tcagcgcagg ggcgcccggt tctttttgtc aagaccgacc tgtccggtgc cctgaatgaa 3120
ctgcaggacg aggcagcgcg gctatcgtgg ctggccacga cgggcgttcc ttgcgcagct 3180
gtgctcgacg ttgtcactga agcgggaagg gactggctgc tattgggcga agtgccgggg 3240
caggatctcc tgtcatctca ccttgctcct gccgagaaag tatccatcat ggctgatgca 3300
atgcggcggc tgcatacgct tgatccggct acctgcccat tcgaccacca agcgaaacat 3360
cgcatcgagc gagcacgtac tcggatggaa gccggtcttg tcgatcagga tgatctggac 3420
gaagagcatc aggggctcgc gccagccgaa ctgttcgcca ggctcaaggc gcgcatgccc 3480
gacggcgagg atctcgtcgt gacccatggc gatgcctgct tgccgaatat catggtggaa 3540
aatggccgct tttctggatt catcgactgt ggccggctgg gtgtggcgga ccgctatcag 3600
gacatagcgt tggctacccg tgatattgct gaagagcttg gcggcgaatg ggctgaccgc 3660
ttcctcgtgc tttacggtat cgccgctccc gattcgcagc gcatcgcctt ctatcgcctt 3720
cttgacgagt tcttctgagc gggactctgg ggttcgaaat gaccgaccaa gcgacgccca 3780
acctgccatc acgagatttc gattccaccg ccgccttcta tgaaaggttg ggcttcggaa 3840
tcgttttccg ggacgccggc tggatgatcc tccagcgcgg ggatctcatg ctggagttct 3900
tcgcccaccc caacttgttt attgcagctt ataatggtta caaataaagc aatagcatca 3960
caaatttcac aaataaagca ttttttcac tgcattctag ttgtggtttg tccaaactca 4020
tcaatgtatc ttatcatgtc tgtataccgt cgacctctag ctagagcttg gcgtaatcat 4080
ggtcatagct gtttcctgtg tgaaattgtt atccgctcac aattccacac aacatacgag 4140
ccggaagcat aaagtgtaaa gcctggggtg cctaatgagt gagctaactc acattaattg 4200
cgttgcgctc actgcccgct ttccagtcgg gaaacctgtc gtgccagctg cattaatgaa 4260
tcggccaacg cgcggggaga ggcggtttgc gtattgggcg ctcttccgct tcctcgctca 4320
ctgactcgct gcgctcggtc gttcggctgc ggcgagcggt atcagctcac tcaaaggcgg 4380
taatacggtt atccacagaa tcaggggata acgcaggaaa gaacatgtga gcaaaaggcc 4440
agcaaaaggc caggaaccgt aaaaaggccg cgttgctggc gtttttccat aggctccgcc 4500
cccctgacga gcatcacaaa aatcgacgct caagtcagag gtggcgaaac ccgacaggac 4560

tataaagata ccaggcgttt ccccctggaa gctccctcgt gcgctctcct gttccgaccc 4620
tgccgcttac cggatacctg tccgcctttc tcccttcggg aagcgtggcg ctttctcata 4680
gctcacgctg taggtatctc agttcggtgt aggtcgttcg ctccaagctg ggctgtgtgc 4740
acgaaccccc cgttcagccc gaccgctgcg ccttatccgg taactatcgt cttgagtcca 4800
acccggtaag acacgactta tcgccactgg cagcagccac tggtaacagg attagcagag 4860
cgaggtatgt aggcggtgct acagagttct tgaagtggtg gcctaactac ggctacacta 4920
gaagaacagt atttggtatc tgcgctctgc tgaagccagt taccttcgga aaaagagttg 4980
gtagctcttg atccggcaaa caaaccaccg ctggtagcgg tggtttttt gtttgcaagc 5040
agcagattac gcgcagaaaa aaaggatctc aagaagatcc tttgatcttt tctacggggt 5100
ctgacgctca gtggaacgaa aactcacgtt aagggatttt ggtcatgaga ttatcaaaaa 5160
ggatcttcac ctagatcctt ttaaattaaa aatgaagttt taaatcaatc taaagtatat 5220
atgagtaaac ttggtctgac agttaccaat gcttaatcag tgaggcacct atctcagcga 5280
tctgtctatt tcgttcatcc atagttgcct gactccccgt cgtgtagata actacgatac 5340
gggagggctt accatctggc cccagtgctg caatgatacc gcgagaccca cgctcaccgg 5400
ctccagattt atcagcaata aaccagccag ccggaagggc cgagcgcaga agtggtcctg 5460
caactttatc cgcctccatc cagtctatta attgttgccg ggaagctaga gtaagtagtt 5520
cgccagttaa tagtttgcgc aacgttgttg ccattgctac aggcatcgtg gtgtcacgct 5580
cgtcgtttgg tatggcttca ttcagctccg gttcccaacg atcaaggcga gttacatgat 5640
cccccatgtt gtgcaaaaaa gcggttagct ccttcggtcc tccgatcgtt gtcagaagta 5700
agttggccgc agtgttatca ctcatggtta tggcagcact gcataattct cttactgtca 5760
tgccatccgt aagatgcttt tctgtgactg gtgagtactc aaccaagtca ttctgagaat 5820
agtgtatgcg gcgaccgagt tgctcttgcc cggcgtcaat acgggataat accgcgccac 5880
atagcagaac tttaaaagtg ctcatcattg gaaaacgttc ttcggggcga aaactctcaa 5940
ggatcttacc gctgttgaga tccagttcga tgtaacccac tcgtgcaccc aactgatctt 6000
cagcatcttt tactttcacc agcgtttctg ggtgagcaaa aacaggaagg caaaatgccg 6060
caaaaaaggg aataagggcg acacggaaat gttgaatact catactcttc ctttttcaat 6120
attattgaag catttatcag ggttattgtc tcatgagcgg atacatattt gaatgtattt 6180
agaaaaataa acaaataggg gttccgcgca catttccccg aaaagtgcca cctgacgtcg 6240
acggatcggg agatctcccg atcccctatg gtgcactctc agtacaatct gctctgatgc 6300
cgcatagtta agccagtatc tgctccctgc ttgtgtgttg gaggtcgctg agtagtgcgc 6360
gagcaaaatt taagctacaa caaggcaagg cttgaccgac atttgcatga agaatctgct 6420
tagggttagg cgttttgcgc tgcttcgcga tgtacgggcc agatatacgc gttgacattg 6480
attattgact agttattaat agtaatcaat tacggggtca ttagttcata gcccatatat 6540
ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggcccgcct ggctgaccgc ccaacgaccc 6600

ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta acgccaatag ggactttcca 6660

ttgacgtcaa tgggtggagt atttacggta aactgcccac ttggcagtac atcaagtgta 6720

tcatatgcca agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt aaatggcccg cctggcatta 6780

tgcccagtac atgaccttat gggactttcc tacttggcag tacatctacg tattagtcat 6840

cgctattacc atggtgatgc ggttttggca gtacatcaat gggcgtggat agcggtttga 6900

ctcacgggga tttccaagtc tccaccccat tgacgtcaat gggagtttgt tttggcacca 6960

aaatcaacgg gactttccaa aatgtcgtaa caactccgcc ccattgacgc aaatgggcgg 7020

taggcgtgta cggtgggagg tctatataag cagagctctc tggctaacta gagaacccac 7080

tgcttactgg cttatcgaaa t 7101

<210> 44
<211> 5983
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> IgG Lambda Chain Expression Vector pMORPH®2_h_Ig_lambda2

<400> 44
taatacgact cactataggg agacccaagc tggctagcgc caccatggcc tgggctctgc 60

tgctcctcac cctcctcact cagggcacag gatcctgggc tgatatcgtg ctgacccagc 120

cgccttcagt gagtggcgca ccaggtcagc gtgtgaccat ctcgtgtagc ggcagcagca 180

gcaacattgg taataattat gtgtcttggt accagcagtt gcccgggacg gcgccgaaac 240

ttctgatttc tcgtaattct aagcgtccct caggcgtgcc ggatcgtttt agcggatcca 300

aaagcggcac cagcgcgagc cttgcgatta cgggcctgca aagcgaagac gaagcggatt 360

attattgctc tacttatgat acttttttcta ttgtgtttgg cggcggcacg aagttaaccg 420

tcctaggtca gcccaaggct gccccctcgg tcactctgtt cccgccctcc tctgaggagc 480

ttcaagccaa caaggccaca ctggtgtgtc tcataagtga cttctacccg ggagccgtga 540

cagtggcctg gaaggcagat agcagccccg tcaaggcggg agtggagacc accacaccct 600

ccaaacaaag caacaacaag tacgcggcca gcagctatct gagcctgacg cctgagcagt 660

ggaagtccca cagaagctac agctgccagg tcacgcatga agggagcacc gtggagaaga 720

cagtggcccc tacagaatgt tcataggggc ccgtttaaac gggtggcatc cctgtgaccc 780

ctccccagtg cctctcctgg ccctggaagt tgccactcca gtgcccacca gccttgtcct 840

aataaaatta agttgcatca ttttgtctga ctaggtgtcc ttctataata ttatggggtg 900

gaggggggtg gtatggagca aggggcaagt tgggaagaca acctgtaggg cctgcggggt 960

ctattgggaa ccaagctgga gtgcagtggc acaatcttgg ctcactgcaa tctccgcctc 1020

ctgggttcaa gcgattctcc tgcctcagcc tcccgagttg ttgggattcc aggcatgcat 1080

gaccaggctc acctaatttt tgtttttttg gtagagacgg ggtttcacca tattggccag 1140

gctggtctcc aactcctaat ctcaggtgat ctacccacct tggcctccca aattgctggg 1200

attacaggcg tgaaccactg ctcccttccc tgtccttctg attttaaaat aactatacca 1260
gcaggaggac gtccagacac agcataggct acctggccat gcccaaccgg tgggacattt 1320
gagttgcttg cttggcactg tcctctcatg cgttgggtcc actcagtaga tgcctgttga 1380
attgggtacg cggcatcgat tccacgcgcc ctgtagcggc gcattaagcg cggcgggtgt 1440
ggtggttacg cgcagcgtga ccgctacact tgccagcgcc ctagcgcccg ctcctttcgc 1500
tttcttccct tcctttctcg ccacgttcgc cggctttccc cgtcaagctc taaatcgggg 1560
gctcccttta gggttccgat ttagtgcttt acggcacctc gaccccaaaa aacttgatta 1620
gggtgatggt tcacgtagtg ggccatcgcc ctgatagacg gtttttcgcc ctttgacgtt 1680
ggagtccacg ttctttaata gtggactctt gttccaaact ggaacaacac tcaaccctat 1740
ctcggtctat tcttttgatt tataagggat tttggggatt tcggcctatt ggttaaaaaa 1800
tgagctgatt taacaaaaat ttaacgcgaa ttaattctgt ggaatgtgtg tcagttaggg 1860
tgtggaaagt ccccaggctc cccaggcagg cagaagtatg caaagcatgc atctcaatta 1920
gtcagcaacc aggtgtggaa agtccccagg ctccccagca ggcagaagta tgcaaagcat 1980
gcatctcaat tagtcagcaa ccatagtccc gcccctaact ccgcccatcc cgcccctaac 2040
tccgcccagt tccgcccatt ctccgcccca tggctgacta attttttta tttatgcaga 2100
ggccgaggcc gcctctgcct ctgagctatt ccagaagtag tgaggaggct tttttggagg 2160
cctaggcttt tgcaaaaagc tcccgggagc ttgtatatcc attttcggat ctgatcagca 2220
cgtgttgaca attaatcatc ggcatagtat atcggcatag tataatacga caaggtgagg 2280
aactaaacca tggccaagtt gaccagtgcc gttccggtgc tcaccgcgcg cgacgtcgcc 2340
ggagcggtcg agttctggac cgaccggctc gggttctccc gggacttcgt ggaggacgac 2400
ttcgccggtg tggtccggga cgacgtgacc ctgttcatca gcgcggtcca ggaccaggtg 2460
gtgccggaca acaccctggc ctgggtgtgg gtgcgcggcc tggacgagct gtacgccgag 2520
tggtcggagg tcgtgtccac gaacttccgg gacgcctccg ggccggccat gaccgagatc 2580
ggcgagcagc cgtgggggcg ggagttcgcc ctgcgcgacc cggccggcaa ctgcgtgcac 2640
ttcgtggccg aggagcagga ctgacacgtg ctacgagatt tcgattccac cgccgccttc 2700
tatgaaaggt tgggcttcgg aatcgttttc cgggacgccg gctggatgat cctccagcgc 2760
ggggatctca tgctggagtt cttcgcccac cccaacttgt ttattgcagc ttataatggt 2820
tacaaataaa gcaatagcat cacaaatttc acaaataaag catttttttc actgcattct 2880
agttgtggtt tgtccaaact catcaatgta tcttatcatg tctgtatacc gtcgacctct 2940
agctagagct tggcgtaatc atggtcatag ctgtttcctg tgtgaaattg ttatccgctc 3000
acaattccac acaacatacg agccggaagc ataaagtgta aagcctgggg tgcctaatga 3060
gtgagctaac tcacattaat tgcgttgcgc tcactgcccg ctttccagtc gggaaacctg 3120
tcgtgccagc tgcattaatg aatcggccaa cgcgcgggga gaggcggttt gcgtattggg 3180
cgctcttccg cttcctcgct cactgactcg ctgcgctcgg tcgttcggct gcggcgagcg 3240

gtatcagctc actcaaaggc ggtaatacgg ttatccacag aatcagggga taacgcagga 3300
aagaacatgt gagcaaaagg ccagcaaaag gccaggaacc gtaaaaaggc cgcgttgctg 3360
gcgtttttcc ataggctccg ccccccctgac gagcatcaca aaaatcgacg ctcaagtcag 3420
aggtggcgaa acccgacagg actataaaga taccaggcgt ttcccccctgg aagctccctc 3480
gtgcgctctc ctgttccgac cctgccgctt accggatacc tgtccgcctt tctcccttcg 3540
ggaagcgtgg cgctttctca atgctcacgc tgtaggtatc tcagttcggt gtaggtcgtt 3600
cgctccaagc tgggctgtgt gcacgaaccc cccgttcagc ccgaccgctg cgccttatcc 3660
ggtaactatc gtcttgagtc caacccggta agacacgact tatcgccact ggcagcagcc 3720
actggtaaca ggattagcag agcgaggtat gtaggcggtg ctacagagtt cttgaagtgg 3780
tggcctaact acggctacac tagaaggaca gtatttggta tctgcgctct gctgaagcca 3840
gttaccttcg gaaaaagagt tggtagctct tgatccggca aacaaaccac cgctggtagc 3900
ggtggttttt ttgtttgcaa gcagcagatt acgcgcagaa aaaaaggatc tcaagaagat 3960
cctttgatct tttctacggg gtctgacgct cagtggaacg aaaactcacg ttaagggatt 4020
ttggtcatga gattatcaaa aaggatcttc acctagatcc ttttaaatta aaaatgaagt 4080
tttaaatcaa tctaaagtat atatgagtaa acttggtctg acagttacca atgcttaatc 4140
agtgaggcac ctatctcagc gatctgtcta tttcgttcat ccatagttgc ctgactcccc 4200
gtcgtgtaga taactacgat acgggagggc ttaccatctg gccccagtgc tgcaatgata 4260
ccgcgagacc cacgctcacc ggctccagat ttatcagcaa taaaccagcc agccggaagg 4320
gccgagcgca gaagtggtcc tgcaacttta tccgcctcca tccagtctat taattgttgc 4380
cgggaagcta gagtaagtag ttcgccagtt aatagtttgc gcaacgttgt tgccattgct 4440
acaggcatcg tggtgtcacg ctcgtcgttt ggtatggctt cattcagctc cggttcccaa 4500
cgatcaaggc gagttacatg atcccccatg ttgtgcaaaa aagcggttag ctccttcggt 4560
cctccgatcg ttgtcagaag taagttggcc gcagtgttat cactcatggt tatggcagca 4620
ctgcataatt ctcttactgt catgccatcc gtaagatgct tttctgtgac tggtgagtac 4680
tcaaccaagt cattctgaga atagtgtatg cggcgaccga gttgctcttg cccggcgtca 4740
atacgggata ataccgcgcc acatagcaga actttaaaag tgctcatcat tggaaaacgt 4800
tcttcggggc gaaaactctc aaggatctta ccgctgttga gatccagttc gatgtaaccc 4860
actcgtgcac ccaactgatc ttcagcatct tttactttca ccagcgtttc tgggtgagca 4920
aaaacaggaa ggcaaaatgc cgcaaaaaag ggaataaggg cgacacggaa atgttgaata 4980
ctcatactct tccttttca atattattga agcatttatc agggttattg tctcatgagc 5040
ggatacatat ttgaatgtat ttagaaaaat aaacaaatag gggttccgcg cacatttccc 5100
cgaaaagtgc cacctgacgt cgacggatcg ggagatctcc cgatccccta tggtcgactc 5160
tcagtacaat ctgctctgat gccgcatagt taagccagta tctgctccct gcttgtgtgt 5220
tggaggtcgc tgagtagtgc gcgagcaaaa tttaagctac aacaaggcaa ggcttgaccg 5280

acaattgcat gaagaatctg cttagggtta ggcgttttgc gctgcttcgc gatgtacggg 5340

ccagatatac gcgttgacat tgattattga ctagttatta atagtaatca attacggggt 5400

cattagttca tagcccatat atggagttcc gcgttacata acttacggta aatggcccgc 5460

ctggctgacc gcccaacgac ccccgcccat tgacgtcaat aatgacgtat gttcccatag 5520

taacgccaat agggactttc cattgacgtc aatgggtgga ctatttacgg taaactgccc 5580

acttggcagt acatcaagtg tatcatatgc caagtacgcc ccctattgac gtcaatgacg 5640

gtaaatggcc cgcctggcat tatgcccagt acatgacctt atgggacttt cctacttggc 5700

agtacatcta cgtattagtc atcgctatta ccatggtgat gcggttttgg cagtacatca 5760

atgggcgtgg atagcggttt gactcacggg gatttccaag tctccacccc attgacgtca 5820

atgggagttt gttttggcac caaaatcaac gggactttcc aaaatgtcgt aacaactccg 5880

ccccattgac gcaaatgggc ggtaggcgtg tacggtggga ggtctatata agcagagctc 5940

tctggctaac tagagaaccc actgcttact ggcttatcga aat 5983

<210> 45
<211> 5986
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> IgG kappa Chain Expression Vector pMORPH®2_h_Ig_kappa

<400> 45
taatacgact cactataggg agacccaagc tggctagcgc caccatggtg ttgcagaccc 60

aggtcttcat ttctctgttg ctctggatct ctggtgccta cggggatatc cagatgaccc 120

agagcccgtc tagcctgagc gcgagcgtgg gtgatcgtgt gaccattacc tgcagagcga 180

gccagtctat ttctaattgg ctgaattggt accagcagaa accaggtaaa gcaccgaaac 240

tattaattta taaggcttct actttgcaaa gcggggtccc gtcccgtttt agcggctctg 300

gatccggcac tgattttacc ctgaccatta gcagcctgca acctgaagac tttgcgactt 360

attattgcca gcagtatggt aatattccta ttacctttgg ccagggtacg aaagttgaaa 420

ttaaacgtac ggtggctgca ccatctgtct tcatcttccc gccatctgat gagcagttga 480

aatctggaac tgcctctgtt gtgtgcctgc tgaataactt ctatcccaga gaggccaaag 540

tacagtggaa ggtggataac gccctccaat cgggtaactc ccaggagagt gtcacagagc 600

aggacagcaa ggacagcacc tacagcctca gcagcaccct gacgctgagc aaagcagact 660

acgagaaaca caaagtctac gcctgcgaag tcacccatca gggcctgagc tcgcccgtca 720

caaagagctt caacagggga gagtgttagg ggcccgttta aacgggtggc atccctgtga 780

cccctcccca gtgcctctcc tggccctgga agttgccact ccagtgccca ccagccttgt 840

cctaataaaa ttaagttgca tcattttgtc tgactaggtg tccttctata atattatggg 900

gtggaggggg gtggtatgga gcaaggggca agttgggaag acaacctgta gggcctgcgg 960

ggtctattgg gaaccaagct ggagtgcagt ggcacaatct tggctcactg caatctccgc 1020

ctcctgggtt caagcgattc tcctgcctca gcctcccgag ttgttgggat tccaggcatg 1080
catgaccagg ctcacctaat ttttgttttt ttggtagaga cggggtttca ccatattggc 1140
caggctggtc tccaactcct aatctcaggt gatctaccca ccttggcctc ccaaattgct 1200
gggattacag gcgtgaacca ctgctccctt ccctgtcctt ctgattttaa aataactata 1260
ccagcaggag gacgtccaga cacagcatag gctacctggc catgcccaac cggtgggaca 1320
tttgagttgc ttgcttggca ctgtcctctc atgcgttggg tccactcagt agatgcctgt 1380
tgaattgggt acgcggcatc gattccacgc gccctgtagc ggcgcattaa gcgcggcggg 1440
tgtggtggtt acgcgcagcg tgaccgctac acttgccagc gccctagcgc ccgctccttt 1500
cgctttcttc ccttcctttc tcgccacgtt cgccggcttt ccccgtcaag ctctaaatcg 1560
ggggctccct ttagggttcc gatttagtgc tttacggcac ctcgacccca aaaaacttga 1620
ttagggtgat ggttcacgta gtgggccatc gccctgatag acggtttttc gccctttgac 1680
gttggagtcc acgttcttta atagtggact cttgttccaa actggaacaa cactcaaccc 1740
tatctcggtc tattcttttg atttataagg gattttgggg atttcggcct attggttaaa 1800
aaatgagctg atttaacaaa aatttaacgc gaattaattc tgtggaatgt gtgtcagtta 1860
gggtgtggaa agtccccagg ctccccaggc aggcagaagt atgcaaagca tgcatctcaa 1920
ttagtcagca accaggtgtg gaaagtcccc aggctcccca gcaggcagaa gtatgcaaag 1980
catgcatctc aattagtcag caaccatagt cccgccccta actccgccca tcccgcccct 2040
aactccgccc agttccgccc attctccgcc ccatggctga ctaatttttt ttatttatgc 2100
agaggccgag gccgcctctg cctctgagct attccagaag tagtgaggag gctttttgg 2160
aggcctaggc ttttgcaaaa agctcccggg agcttgtata tccattttcg gatctgatca 2220
gcacgtgttg acaattaatc atcggcatag tatatcggca tagtataata cgacaaggtg 2280
aggaactaaa ccatggccaa gttgaccagt gccgttccgg tgctcaccgc gcgcgacgtc 2340
gccggagcgg tcgagttctg gaccgaccgg ctcgggttct cccgggactt cgtggaggac 2400
gacttcgccg gtgtggtccg ggacgacgtg accctgttca tcagcgcggt ccaggaccag 2460
gtggtgccgg acaacaccct ggcctgggtg tgggtgcgcg gcctggacga gctgtacgcc 2520
gagtggtcgg aggtcgtgtc cacgaacttc cgggacgcct ccgggccggc catgaccgag 2580
atcggcgagc agccgtgggg gcgggagttc gccctgcgcg acccggccgg caactgcgtg 2640
cacttcgtgg ccgaggagca ggactgacac gtgctacgag atttcgattc caccgccgcc 2700
ttctatgaaa ggttgggctt cggaatcgtt ttccgggacg ccggctggat gatcctccag 2760
cgcggggatc tcatgctgga gttcttcgcc caccccaact tgtttattgc agcttataat 2820
ggttacaaat aaagcaatag catcacaaat ttcacaaata aagcattttt ttcactgcat 2880
tctagttgtg gtttgtccaa actcatcaat gtatcttatc atgtctgtat accgtcgacc 2940
tctagctaga gcttggcgta atcatggtca tagctgtttc ctgtgtgaaa ttgttatccg 3000
ctcacaattc cacacaacat acgagccgga agcataaagt gtaaagcctg gggtgcctaa 3060

tgagtgagct aactcacatt aattgcgttg cgctcactgc ccgctttcca gtcgggaaac 3120
ctgtcgtgcc agctgcatta atgaatcggc caacgcgcgg ggagaggcgg tttgcgtatt 3180
gggcgctctt ccgcttcctc gctcactgac tcgctgcgct cggtcgttcg gctgcggcga 3240
gcggtatcag ctcactcaaa ggcggtaata cggttatcca cagaatcagg ggataacgca 3300
ggaaagaaca tgtgagcaaa aggccagcaa aaggccagga accgtaaaaa ggccgcgttg 3360
ctggcgtttt tccataggct ccgcccccct gacgagcatc acaaaaatcg acgctcaagt 3420
cagaggtggc gaaacccgac aggactataa agataccagg cgtttccccc tggaagctcc 3480
ctcgtgcgct ctcctgttcc gaccctgccg cttaccggat acctgtccgc ctttctccct 3540
tcgggaagcg tggcgctttc tcaatgctca cgctgtaggt atctcagttc ggtgtaggtc 3600
gttcgctcca agctgggctg tgtgcacgaa cccccgttc agcccgaccg ctgcgcctta 3660
tccggtaact atcgtcttga gtccaacccg gtaagacacg acttatcgcc actggcagca 3720
gccactggta acaggattag cagagcgagg tatgtaggcg gtgctacaga gttcttgaag 3780
tggtggccta actacggcta cactagaagg acagtatttg gtatctgcgc tctgctgaag 3840
ccagttacct tcggaaaaag agttggtagc tcttgatccg gcaaacaaac caccgctggt 3900
agcggtggtt tttttgtttg caagcagcag attacgcgca gaaaaaaagg atctcaagaa 3960
gatcctttga tcttttctac ggggtctgac gctcagtgga acgaaaactc acgttaaggg 4020
attttggtca tgagattatc aaaaaggatc ttcacctaga tccttttaaa ttaaaaatga 4080
agttttaaat caatctaaag tatatatgag taaacttggt ctgacagtta ccaatgctta 4140
atcagtgagg cacctatctc agcgatctgt ctatttcgtt catccatagt tgcctgactc 4200
cccgtcgtgt agataactac gatacgggag ggcttaccat ctggccccag tgctgcaatg 4260
ataccgcgag acccacgctc accggctcca gatttatcag caataaacca gccagccgga 4320
agggccgagc gcagaagtgg tcctgcaact ttatccgcct ccatccagtc tattaattgt 4380
tgccgggaag ctagagtaag tagttcgcca gttaatagtt tgcgcaacgt tgttgccatt 4440
gctacaggca tcgtggtgtc acgctcgtcg tttggtatgg cttcattcag ctccggttcc 4500
caacgatcaa ggcgagttac atgatccccc atgttgtgca aaaaagcggt tagctccttc 4560
ggtcctccga tcgttgtcag aagtaagttg gccgcagtgt tatcactcat ggttatggca 4620
gcactgcata attctcttac tgtcatgcca tccgtaagat gcttttctgt gactggtgag 4680
tactcaacca agtcattctg agaatagtgt atgcggcgac cgagttgctc ttgcccggcg 4740
tcaatacggg ataataccgc gccacatagc agaactttaa aagtgctcat cattggaaaa 4800
cgttcttcgg ggcgaaaact ctcaaggatc ttaccgctgt tgagatccag ttcgatgtaa 4860
cccactcgtg cacccaactg atcttcagca tcttttactt tcaccagcgt ttctgggtga 4920
gcaaaaacag gaaggcaaaa tgccgcaaaa aagggaataa gggcgacacg gaaatgttga 4980
atactcatac tcttcctttt tcaatattat tgaagcattt atcagggtta ttgtctcatg 5040
agcggataca tatttgaatg tatttagaaa aataaacaaa taggggttcc gcgcacattt 5100

ccccgaaaag tgccacctga cgtcgacgga tcgggagatc tcccgatccc ctatggtcga 5160

ctctcagtac aatctgctct gatgccgcat agttaagcca gtatctgctc cctgcttgtg 5220

tgttggaggt cgctgagtag tgcgcgagca aaatttaagc tacaacaagg caaggcttga 5280

ccgacaattg catgaagaat ctgcttaggg ttaggcgttt tgcgctgctt cgcgatgtac 5340

gggccagata tacgcgttga cattgattat tgactagtta ttaatagtaa tcaattacgg 5400

ggtcattagt tcatagccca tatatggagt tccgcgttac ataacttacg gtaaatggcc 5460

cgcctggctg accgcccaac gacccccgcc cattgacgtc aataatgacg tatgttccca 5520

tagtaacgcc aatagggact ttccattgac gtcaatgggt ggactattta cggtaaactg 5580

cccacttggc agtacatcaa gtgtatcata tgccaagtac gccccctatt gacgtcaatg 5640

acggtaaatg gcccgcctgg cattatgccc agtacatgac cttatgggac tttcctactt 5700

ggcagtacat ctacgtatta gtcatcgcta ttaccatggt gatgcggttt tggcagtaca 5760

tcaatgggcg tggatagcgg tttgactcac ggggatttcc aagtctccac cccattgacg 5820

tcaatgggag tttgttttgg caccaaaatc aacgggactt tccaaaatgt cgtaacaact 5880

ccgccccatt gacgcaaatg ggcggtaggc gtgtacggtg ggaggtctat ataagcagag 5940

ctctctggct aactagagaa cccactgctt actggcttat cgaaat 5986

<210> 46
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 46

Lys Ile Val Ile Leu Leu Asp Tyr Met Phe Gln Asp
1 5 10

<210> 47
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 47

Ala Ile Arg Asp Tyr Ser Phe Lys Arg Leu Tyr Arg
1 5 10

<210> 48
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 48

Leu Lys Val Leu Glu Ile Ser His Trp Pro Tyr Leu
1 5 10

<210> 49
<211> 15
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 49

Asn Leu Thr Ala Val Pro Tyr Leu Ala Val Arg His Leu Val Tyr
1 5 10 15

<210> 50
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 50

Tyr Phe Thr Cys Arg Arg Ala Arg Ile
1 5

<210> 51
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 51

Asp Val Leu Leu Pro Asn Tyr Phe Thr Cys Arg Arg Ala Arg Ile
1 5 10 15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/009880

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/28 A61K39/395

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K 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, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/002437 A (BIOGEN IDEC INC [US]; MI SHA [US]; PEPINSKY R BLAKE [US]; MCCOY JOHN [) 5 January 2006 (2006-01-05) the whole document	1-21
Y	US 2005/214288 A1 (BELL ADAM [US] ET AL) 29 September 2005 (2005-09-29) the whole document	1-21

-/--

[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
3 April 2008	17/04/2008

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	Romano, Alper

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/009880

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JI ET AL: "LINGO-1 antagonist promotes functional recovery and axonal sprouting after spinal cord injury" MOLECULAR AND CELLULAR NEUROSCIENCES, SAN DIEGO, US, vol. 33, no. 3, 7 November 2006 (2006-11-07), pages 311-320, XP005723682 ISSN: 1044-7431 the whole document	1-21
A	MI S ET AL: "LINGO-1 Negatively Regulates Myelination by Oligodendrocytes" NATURE NEUROSCIENCE, NATURE AMERICA, INC, US, vol. 8, no. 6, June 2005 (2005-06), pages 745-751, XP003005584 ISSN: 1097-6256 cited in the application the whole document	
A	MI S ET AL: "LINGO-1 IS A COMPONENT OF THE NOGO-66 RECEPTOR/P75 SIGNALING COMPLEX" NATURE NEUROSCIENCE, NATURE AMERICA, INC, US, vol. 7, no. 3, March 2004 (2004-03), pages 221-228, XP001183275 ISSN: 1097-6256 the whole document	
A	STANGEL MARTIN ET AL: "Remyelination strategies: new advancements toward a regenerative treatment in multiple sclerosis." CURRENT NEUROLOGY AND NEUROSCIENCE REPORTS MAY 2006, vol. 6, no. 3, May 2006 (2006-05), pages 229-235, XP008082218 ISSN: 1528-4042 the whole document	

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 19, 21 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.:

Present claims 1-4, 15-21 relate to a compound which has a given desired property, namely a binding molecule capable of binding to the protein of SEQ ID NOS:1, 2 or 3 . However, the description provides support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT for only a limited number of such compounds having the said property or effect and there is no common general knowledge of this kind available to the person skilled in the art. This non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that a meaningful search of the whole claimed subject-matter of the claim could not be carried out (PCT Guidelines 9.19 and 9.20).

The search of claims 1-4, 15-21 was consequently restricted to the specifically disclosed compounds having the desired property namely to antibodies binding to the protein of SEQ ID NOs:1, 2 or 3, and to the broad concept of an antibody having the desired property or effect.

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, 8.2), should the problems which led to the Article 17(2)PCT declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/009880

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 19, 21 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.:
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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers 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 and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/009880

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006002437 A	05-01-2006	AU 2005258335 A1	05-01-2006
		BR PI0512500 A	11-03-2008
		CA 2572193 A1	05-01-2006
		EP 1776136 A2	25-04-2007
		JP 2008504297 T	14-02-2008
		KR 20070050913 A	16-05-2007
		US 2006009388 A1	12-01-2006
US 2005214288 A1	29-09-2005	NONE	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-048055- -00000-0000

Fecha: 2009-05-12 16:27:27 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 458

ustria y Comercio
PERINTENDENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCIÓN [✓] 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 Neva Cortes.

Firma Responsable

Fecha_____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10´
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	9 48055
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/09880
	Fecha inicio fase nacional	17/06/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	7107

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del titulo primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 26 JUN. 2009
jfernand

430