PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
PC72256A		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/IB2017/052282	20 April 2017 (20-04-2017)	27 April 2016 (27-04-2016)
Applicant		
PFIZER INC		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 7 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      ☒ the international application in the language in which it was filed
      ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. ☒ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☒ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   ☒ the text is approved as submitted by the applicant
   ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   ☒ the text is approved as submitted by the applicant
   ☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 3a
      ☒ as suggested by the applicant
      ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2017/052282

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed:

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

   b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2017/052282

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
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:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

2, 3, 5, 6, 9-11(completely); 1, 4, 7, 8, 12-25(partially)

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2017/052282

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/24
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, Sequence Search, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2015/099175 A1 (MITSUBISHI TANABE PHARMA CORP [JP]) 2 July 2015 (2015-07-02) cited in the application claims 1-40	1-25
Y,P	WO 2016/156440 A1 (MEDIMMUNE LTD [GB]) 6 October 2016 (2016-10-06) cited in the application claims 1-58	1-25
Y,P	WO 2016/077381 A1 (GENENTECH INC [US]; HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 19 May 2016 (2016-05-19) cited in the application the whole document	1-25

-/--

[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 application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
3 July 2017	30/08/2017

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, Fax: (+31-70) 340-3016	Scheffzyk, Irmgard

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2015/106080 A2 (ANAPTYSBIO INC [US]; HORLICK ROBERT A [US]; KING DAVID J [US]; MCKNIGH) 16 July 2015 (2015-07-16) claims 1-33	1-25
Y	US 2014/271658 A1 (MURPHY ANDREW J [US] ET AL) 18 September 2014 (2014-09-18) claims 1-35	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2017/052282

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015099175 A1	02-07-2015	AU 2014370883 A1	16-06-2016
		CA 2934933 A1	02-07-2015
		CN 105980556 A	28-09-2016
		EP 3088517 A1	02-11-2016
		JP 6159419 B2	05-07-2017
		JP WO2015099175 A1	23-03-2017
		KR 20160101940 A	26-08-2016
		PH 12016501212 A1	15-08-2016
		TW 201529601 A	01-08-2015
		US 2016289322 A1	06-10-2016
		WO 2015099175 A1	02-07-2015
WO 2016156440 A1	06-10-2016	TW 201704259 A	01-02-2017
		WO 2016156440 A1	06-10-2016
WO 2016077381 A1	19-05-2016	AU 2015346460 A1	23-03-2017
		CA 2960297 A1	19-05-2016
		EP 3218403 A1	20-09-2017
		KR 20170080604 A	10-07-2017
		PE 09102017 A1	12-07-2017
		SG 11201703767X A	29-06-2017
		TW 201625683 A	16-07-2016
		US 2016168242 A1	16-06-2016
		WO 2016077381 A1	19-05-2016
WO 2015106080 A2	16-07-2015	AU 2015204674 A1	25-08-2016
		CA 2936366 A1	16-07-2015
		CN 106103480 A	09-11-2016
		EP 3092253 A2	16-11-2016
		JP 2017503506 A	02-02-2017
		KR 20160132006 A	16-11-2016
		SG 11201605580R A	28-10-2016
		US 2016333090 A1	17-11-2016
		WO 2015106080 A2	16-07-2015
US 2014271658 A1	18-09-2014	AU 2014248839 A1	20-08-2015
		CA 2902172 A1	09-10-2014
		CL 2015002469 A1	10-06-2016
		CN 105051063 A	11-11-2015
		EA 201591716 A1	29-07-2016
		EP 2970460 A2	20-01-2016
		HK 1220467 A1	05-05-2017
		JP 2016513644 A	16-05-2016
		KR 20150126598 A	12-11-2015
		PH 12015501656 A1	19-10-2015
		SG 11201505745W A	28-08-2015
		TW 201522370 A	16-06-2015
		US 2014271658 A1	18-09-2014
		US 2016362487 A1	15-12-2016
		UY 35417 A	31-10-2014
		WO 2014164959 A2	09-10-2014

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 2, 3, 5, 6, 9-11(completely); 1, 4, 7, 8, 12-25(partially)

Antibody comprising SEQ.ID.Nos.20,21,208,16,226 and 18

2-905520. claims: 1, 4, 7, 8, 12-25(all partially)

Antibody comprising SEQ.ID.NOs. 20,21,22, 16,17 and 18 etc

ANTICUERPOS ANTI-IL-33, COMPOSICIONES, MÉTODOS Y USOS DE LOS MISMOS

CAMPO

La presente invención se relaciona con anticuerpos, y fragmentos de unión al antígeno de los mismos, que unen específicamente la interleucina 33, y composiciones, métodos y usos de los mismos.

ANTECEDENTES

IL-33 es un miembro crítico de la familia IL-1 que amplifica las respuestas de muchos tipos celulares que se encuentran implicados en el asma e inflamación atópica. IL-33 se une al Receptor de interleucina 1 Similar a 1 (IL1RL1; también conocido como supresión de la tumorigenicidad 2 [ST2]), con alta afinidad y forma un complejo ternario con IL1RAcP para formar el complejo de señalización. Este complejo de señalización lleva a una serie de eventos que son dependientes del Myddosome, con los miembros de la familia MyD88 e IRAK. Esta señalización últimamente lleva a la activación de NFKb y otras rutas en el contexto específico del ambiente celular y de citocinas. Cuando se estimulan

células tales como mastocitos o basófilos por IL-33, se producen citocinas de tipo 2 tales como IL-4, 5, y 13.

Se ha mostrado que IL-33 juega un papel crítico en un número de modelos preclínicos de asma y enfermedad alérgica cuando se bloquea su actividad ya sea por cualquier procedimiento farmacológico o genético. El bloqueo de la ruta se ha logrado por neutralización de anticuerpos en IL-33 o en el receptor IL1RL1, supresión genética de IL-33 o IL1RL1, o formas solubles del receptor IL1RL1 acopladas como una proteína de fusión a una Fc (Coyle et al., 1999, J. Exper. Med 190(7):895-902). En la mayoría de los sistemas de modelos donde se utilizan alérgenos fisiológicos que contienen un alérgeno proteolítico, tales como en lis ácaros del polvo, cucarachas o el hongo alternaria, la IL-33 juega un papel importante al conducir la inflamación y otros aspectos de remodelado en las vías aéreas (Chu et al., 2013, J. Allergy Clin. Immunol. 131:187-200). En los modelos farmacológicos que dependen de adyuvantes para la sensibilización tales como hidróxido de aluminio (alum), o cristales de urato monosódico, la IL-33 juega un papel importante en la fase de sensibilización del modelo e inducción de citocinas de tipo 2 tales como IL-5 e IL13 (Hara et al., 2014, J. Immunol.

192(9):4032-4042). También se ha encontrado que la IL-33 juega un papel importante en la respuesta inflamatoria asociada con infecciones virales en las vías aéreas. El daño del epitelio de las vías aéreas por infecciones virales puede desencadenar la liberación de IL-33 y modificar el tipo de respuesta inmune.

Enfermedades tales como rinosinusitis crónica con pólipos nasales (CRSwNP), dermatitis atópica (AD), y asma son enfermedades donde múltiples citocinas probablemente están implicadas en la patogénesis.

El receptor ST2 de IL-33 se expresa en muchos de los tupos celulares asociados con la inflamación de tipo 2, incluyendo mastocitos, basófilos, células Th2-T, células linfoides innatas de tipo 2 y otras (Cayrol y Girard, 2014, Current Opinion in Immunology 31:31-37; Molofsky et al.. 2015, Immunity 42(6):1005-1019). La respuesta principal de estos tipos celulares en IL-33 es la producción de citocinas inflamatorias, y en particular aquellos asociados con la inflamación de tipo 2, que incluye IL-5, IL-13, IL-4, IL-31 e IL-9 (Molofsky et al., 2015, Immunity 42(6):1005-1019; Rivelleseet al, 2014, Eur. J. Immunol. 44(10):3045-3055; Suzukawaet al., 2008, J. Immunology 181(9):5981-5989; Vocca

et al. Immunobiology 220(8):954-963; Maier et al., 2014, J. Immunology 193(2):645-654). Otras citocinas así como quimiocinas que también se producen son importantes en conducir la selección de tipos celulares inflamatorios adicionales en el sitio del tejido (Cayrol & Girard, 2014; Molofsky et al., 2015). La liberación inicial de IL-33 se desencadena por el daño al epitelio en el cuerpo de las superficies mucosas. El desencadenamiento relevante de la enfermedad incluye alérgenos con actividad proteolítica, daño físico en el epitelio, virus así como hongos y bacterias que son comunes en las superficies corporales. En enfermedades donde el tejido es rico con eosinófilos y mastocitos, el daño al epitelio pone en marcha una cascada mientras se libera IL-33, actúa sobre las células objetivo local y conduce la producción de múltiples citocinas que son centrales para una respuesta inflamatoria de Tipo 2.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona anticuerpos (y fragmentos de unión al antígeno de los mismos) que se unen específicamente a IL-33, así como los usos y métodos asociados de los mismos. Aquellos con experiencia en la

técnica reconocerán o serán capaces de cerciorarse utilizando no más de la experimentación de rutina, muchos equivalentes de las modalidades específicas de la invención descritas en la presente. Tales equivalentes pretenden abarcarse por las siguientes modalidades (E).

E1. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a IL-33 humana.

E2. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de E1, que comprende las secuencias de CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 de uno de los grupos que consiste de SEQ ID NO:14, 32, 90, 94, 97, 113, 118, 121, 124, 126, 129, 132, 135, 138, 141, 144, 147, 150, 152, 155, 158, 161, 163, 165, 167, 170, 173, 176, 179, 182, 184, 186, 201, 204, 210, 213, 216, 219, 222, 225, 228, 231, y 234.

E3. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E2, que comprenden las secuencias de CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 de uno de los grupos que consiste de SEQ ID NO:19, 36, 81, 91, 98, 115, 189, 192, 195, 198, y 207.

E4. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, como en cualquiera de E1-E3 que comprende uno o más de (i)-(vi)

(i) una CDR-L1 seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO:20, 37, 190, 193, 257, 258, 259, y 260,

(ii) una CDR-L2 seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO:21, 196, 199, 261, 262, 263, y 264,

(iii) una CDR-L3 seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO:22, 38, 208, 265, 26, 267, y 268,

(iv) una CDR-H1 seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO:16, 33, 269, 270, y 271,

(v) una CDR-H2 seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO:17, 34, 168, 171, 174, 180, 202, 205, 211, 214, 217, 220, 223, 226, 229, 232, 235, 272, 273, 274, y 275,

(vi) una CDR-H3 seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO:18, 35, 114, 119, 122, 127, 130, 133, 136, 139, 142, 145, 148, 153, 156, 159, 177, 187, 276, 277, 278 y 279.

E5. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, como en cualquiera de E1-E4 que comprende:

(i) una CDR-L1 seleccionada del grupo

que consiste de SEQ ID NO:257, 258, 259, y 260,

(ii) una CDR-L2 seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO:261, 262, 263, y 264,

(iii) una CDR-L3 seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO:265, 266, 267, y 268,

(iv) una CDR-H1 seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO:269, 270, y 271,

(v) una CDR-H2 seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO:272, 273, 274, y 275,

(vi) una CDR-H3 seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO: 276, 277, 278, y 279.

E6. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, como en cualquiera de E1-E5 que comprende:

(i) una CDR-L1 que comprende SEQ ID NO:257,

(ii) una CDR-L2 que comprende SEQ ID NO:261,

(iii) una CDR-L3 que comprende SEQ ID NO:265,

(iv) una CDR-H1 que comprende SEQ ID NO:269,

(v) una CDR-H2 que comprende SEQ ID

NO:272,

(vi) una CDR-H3 que comprende SEQ ID NO: 276.

E7. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, como en cualquiera de E1-E6 que comprende:

(i) una CDR-L1 que comprende SEQ ID NO:258,

(ii) una CDR-L2 que comprende SEQ ID NO:262,

(iii) una CDR-L3 que comprende SEQ ID NO:266,

(iv) una CDR-H1 que comprende SEQ ID NO:270,

(v) una CDR-H2 que comprende SEQ ID NO:273,

(vi) una CDR-H3 que comprende SEQ ID NO: 277.

E8. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, como en cualquiera de E1-E7 que comprende:

(i) una CDR-L1 que comprende SEQ ID NO:259,

(ii) una CDR-L2 que comprende SEQ ID

NO:263,

(iii) una CDR-L3 que comprende SEQ ID NO:267,

(iv) una CDR-H1 que comprende SEQ ID NO:271,

(v) una CDR-H2 que comprende SEQ ID NO:274,

(vi) una CDR-H3 que comprende SEQ ID NO: 278.

E9. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, como en cualquiera de E1-E8 que comprende:

(i) una CDR-L1 que comprende SEQ ID NO:260,

(ii) una CDR-L2 que comprende SEQ ID NO:264,

(iii) una CDR-L3 que comprende SEQ ID NO:268,

(iv) una CDR-H1 que comprende SEQ ID NO:271,

(v) una CDR-H2 que comprende SEQ ID NO:275,

(vi) una CDR-H3 que comprende SEQ ID NO:

278.

E10. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, como en cualquiera de E1-E9 que comprende:

(i) una CDR-L1 que comprende SEQ ID NO:20,

(ii) una CDR-L2 que comprende SEQ ID NO:21,

(iii) una CDR-L3 que comprende SEQ ID NO:208,

(iv) una CDR-H1 que comprende SEQ ID NO:16,

(v) una CDR-H2 que comprende SEQ ID NO:226,

(vi) una CDR-H3 que comprende SEQ ID NO: 18.

E11. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E10, que comprende las secuencias de CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 de SEQ ID NO:225.

E12. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E11, que comprenden las secuencias de CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 de SEQ ID NO:207.

E13. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno

del mismo de cualquiera de E1-E12, que comprende una o más de las siguientes sustituciones:

(i) 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituciones en CDR L1 en el residuo correspondiente de una secuencia VL de la línea germinal humana,

(ii) 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones en CDR L2 en el residuo correspondiente de una secuencia VL de la línea germinal humana,

(iii) 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituciones en CDR L3 en el residuo correspondiente de una secuencia VL de la línea germinal humana,

(iv) una sustitución en CDR H1 en el residuo correspondiente de una secuencia VH de la línea germinal humana,

(v) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituciones en CDR H2 en el residuo correspondiente de una secuencia VH de la línea germinal humana,

en donde la secuencia VH de la línea germinal humana se selecciona del grupo que consiste de DPK9, DPK12, DPK18, DPK24, HK102_V1, DPK1, DPK8, DPK3, DPK21, Vg_38K, DPK22, DPK15, DPL16, DPL8, V1-22, consenso Vλ, consenso Vλ1, consenso Vλ3, consenso Vκ, consenso Vκ1,

consenso Vκ2, y Vκ3, y la VH de la línea germinal humana se selecciona del grupo que consiste de DP54, DP47, DP50, DP31, DP46, DP71, DP75, DP10, DP7, DP49, DP51, DP38, DP79, DP78, DP73, VH3, VH5, VH1,y VH4.

E14. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E13, que comprende una secuencia de marco de VH derivada de una secuencia VH de la línea germinal humana seleccionada del grupo que consiste de DP54, DP47, DP50, DP31, DP46, DP71, DP75, DP10, DP7, DP49, DP51, DP38, DP79, DP78, DP73, VH3, VH5, VH1, y VH4.

E15. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E14, que comprende una secuencia de marco de VH derivada de una secuencia de línea germinal de VH3 humana.

E16. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E15, que comprende una secuencia de marco de VH derivada de una secuencia VH de la línea germinal humana seleccionada del grupo que consiste de DP54, DP47, DP50, DP31, DP46, DP49, y DP51.

E17. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E16, que comprende una secuencia de marco de VH derivada de una secuencia VH de la

línea germinal humana seleccionada del grupo que consiste de DP54, DP47, DP50, y DP31.

E18. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E17, que comprende una secuencia de marco de VH derivada de una secuencia DP54 de línea germinal humana.

E19. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E18, que comprende una secuencia de marco de VL derivada de una secuencia VL de la línea germinal humana seleccionada del grupo que consiste de DPK9, DPK12, DPK18, DPK24, HK102_V1, DPK1, DPK8, DPK3, DPK21, Vg_38K, DPK22, DPK15, DPL16, DPL8, V1-22, consenso Vλ, consenso Vλ1, consenso Vλ3, consenso Vκ, consenso Vκ1, consenso Vκ2, y Vκ3.

E20. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E19, que comprende una secuencia de marco de VL derivada de una secuencia VL de la línea germinal humana seleccionada del grupo que consiste de DPK9, DPK12, DPK18, DPK24, HK102_V1, DPK1, DPK8, DPK3, DPK21, Vg_38K, DPK22, DPK15, consenso Vκ, consenso Vκ1, consenso Vκ2 y Vκ3.

E21. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno

del mismo de cualquiera de E1-E20, que comprende una secuencia de marco de VL derivada de una secuencia Vκ1 de la línea germinal humana.

E22. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E21, que comprende una secuencia de marco de VL derivada de una secuencia VL de la línea germinal humana seleccionada del grupo que consiste de DPK9, HK102_V1, DPK1, y DPK8.

E23. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E22, que comprende una secuencia de marco de VL derivada de una secuencia DPK9 de la línea germinal humana.

E24. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E23, que comprende una secuencia de marco de VL y una secuencia de marco de VH, y en donde una o ambas de las secuencias de marco de VL o secuencia de marco de VH es al menos 90% idéntica a la secuencia de la línea germinal de humano a partir de la cual se deriva.

E25. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E24, que comprende una secuencia de marco de VL y una secuencia de marco de VH, y en

donde una o ambas de la secuencia de marco de VL o la secuencia de marco de VH es al menos 66%, 76%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la secuencia de la línea germinal de humano a partir de la cual se deriva.

E26. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E25, que comprende una secuencia de marco de VL y una secuencia de marco de VH, y en donde una o ambas de la secuencia de marco de VL o la secuencia de marco de VH es idéntica a la secuencia de la línea germinal de humano a partir de la cual se deriva.

E27. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E26, que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90% idéntica a SEQ ID NO:225.

E28. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E27, que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 92% idéntica a SEQ ID NO:225.

E29. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E28, que comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:225.

E30. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E29, que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 66% idéntica a SEQ ID NO:207.

E31. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E30, que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 66%, 76%, 80%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, idéntica a SEQ ID NO:207.

E32. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E31, que comprende una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:207.

E33. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E32, que comprende un dominio Fc.

E34. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de E33, en donde el dominio Fc es el dominio Fc de una IgA (por ejemplo IgA_1 o IgA_2), IgD, IgE, IgM o IgG (por ejemplo IgG_1, IgG_2, IgG_3 o IgG_4).

E35. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de E34 en donde el dominio Fc es el dominio Fc de una IgG.

E36. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de E35, en donde la IgG se selecciona del grupo que consiste de IgG_1, IgG_2, IgG_3 o IgG_4.

E37. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de E36, en donde la IgG es IgG_1.

E38. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E37, que comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90% idéntica a SEQ ID NO:244.

E39. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E38, que comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, idéntica a SEQ ID NO:244

E40. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E39, que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:244.

E41. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E40, que comprende una LC que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90% idéntica a SEQ ID NO:209.

E42. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E41, que comprende una LC que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, idéntica a SEQ ID NO:209.

E43. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E42, que comprende una LC que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:209.

E44. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E43, que comprende la secuencia de VH codificada por el plásmido depositado en el ATCC y tiene el No. de Acceso ATCC PTA-122724.

E45. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E44, que comprende la secuencia de VL codificada por el plásmido depositado en el ATCC y tiene el No. de Acceso ATCC PTA-122725.

E46. Un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, que compite para unirse a IL-33 humana con un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E45.

E47. Un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, que compite para unirse a IL-33 humana con uno o más de 7E8_quimera, 9B3_quimera, 9B3_quimera_huJseg, injerto

de CDR de 7E8, IL33-10, injerto de CDR de 9B3, 9B3_1, 9B3_2A, 9B3_2B, 9B3_3, 9B3_5, 9B3_7 9B3_13, 9B3_15, 9B3_17, 9B3_22, 9B3_31V2, 9B3_36, 9B3_79, 9B3_124, 9B3_162, 7E8H/9B3K, 9B3_563, IL33-11, IL33-12, IL33-13, IL33-45, IL33-55, IL33-56, IL33-57, IL33-58, IL33-61, IL33-62, IL33-68, IL33-74, IL33-75, IL33-80, IL33-81, IL33-103, IL33-117, IL33-136, IL33-153, IL33-154, IL33-155, IL33-156, IL33-157, IL33-158, IL33-167, IL33-168, IL33-169, IL33-170, IL33-171, IL33-172, IL33-175, IL33-186, IL33-187, IL33-188,IL33-158-152, IL33-167-153, IL33-158LS, e IL33-167LS.

E48. Un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, que compite para unirse a IL-33 humana con IL33-158LS o un fragmento de unión al antígeno de IL33-158LS.

E49. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E48, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es una proteína de fusión Fc, un monocuerpo, un maxicuerpo, un anticuerpo bifuncional, un scFab, un scFv, un pepticuerpo.

E50. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de E1-E49, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, se une a IL-33 humana con una K_D alrededor o menor que un valor seleccionado del grupo que

consiste de alrededor de 10nM, 5nM, 2nM, 1nM, 900pM, 800pM, 700pM, 600pM, 500pM, 400pM, 300pM, 250pM, 200pM, 150pM, 100pM, 50pM, 40pM, 30pM, 25pM, 20pM, 15pM, 10pM, 5pM, y 1pM.

E51. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de E1-E50, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, se une a IL-33 de mono cynomolgus con una K_D alrededor o menor que un valor seleccionado del grupo que consiste de alrededor de 10nM, 5nM, 2nM, 1nM, 900pM, 800pM, 700pM, 600pM, 500pM, 400pM, 300pM, 250pM, 200pM, 150pM, 100pM, 50pM, 40pM, 30pM, 25pM, 20pM, 15pM, 13pM, 10pM, 5pM, y 1pM.

E52. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de E1-E51, en donde la unión a K_D del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno a IL-33 de cynomolgus se encuentra dentro de un orden de magnitud de la unión de la K_D del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, a IL-33 humana.

E53. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de E1-E52, en donde la relación de la unión de la K_D del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno a IL-33 humana comparada con la unión a IL-33 de cynomolgus se encuentra entre 5:1 y 1:5.

E54. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de E1-E53, en donde la relación de la unión de la K_D del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno a IL-33 humana comparada con la unión a IL-33 de cynomolgus se encuentra entre 2:1 y 1:2.

E55. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de E1-E54, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, se une a IL-33 activa con una K_D menor que la K_D con la cual se une inactiva a IL-33.

E56. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de E1-E55, en donde la K_D del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, unión a IL-33 activa es al menos 10, veces menor que la K_D del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, unión a IL-33 inactiva.

E57. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de E1-E56, en donde la K_D del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, unión a IL-33 activa es al menos de 10, 100, $1x10^3$, $1x10^4$, $1x10^5$, $1x10^6$, $1x10^7$ veces menor que la K_D del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, unión a una forma inactiva de IL-33.

E58. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de E1-E57, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, se une a IL-33 activa, pero no se une a IL-33 inactiva.

E59. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de E55-E58, en donde la medición de la K_D de la IL-33 activa se hace utilizando una variante de IL-33, en donde el residuo del aminoácido cisteína en la posición 208 (C208), de acuerdo con la numeración de SEQ ID NO:396, se sustituye con un residuo de aminoácido que no es cisteína.

E60. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de E55-E59, en donde la medición de la K_D de la IL-33 activa se hace utilizando una variante de IL-33, en donde C208 y C232, de acuerdo con la numeración de SEQ ID NO:396, se sustituyen con un residuo de aminoácido que no es cisteína.

E61. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de E55-E60, en donde la medición de la K_D de la IL-33 activa se hace utilizando una forma reducida de IL-33 de tipo silvestre.

E62. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de E55-E61, en donde la medición de la K_D de IL-33

inactivo se hace utilizando una forma no reducida de IL-33 de tipo silvestre.

E63. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de E55-E62, en donde la IL-33 es IL-33 humana.

E64. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de E55-E62, en donde la IL-33 es IL-33 de mono cynomolgus.

E65. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de E1-E64, en donde la relación de la unión de la K_D del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno a IL-33 de cynomolgus comparada con la unión a IL-33 humana se encuentra dentro del margen cuyo valor inferior se selecciona del grupo que consiste de 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7,1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, y 6.2, y cuyo valor superior se selecciona del grupo que consiste de 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 6.2, 9, 9.2, y 10.

E66. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de E1-E55, en donde la relación de la unión de la

K_D del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno a IL-33 de cynomolgus comparada con la unión a IL-33 humana se encuentra entre alrededor de 0.5 y alrededor de 3.0.

E67. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de E1-E56, en donde la relación de la unión de la K_D del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno a IL-33 de cynomolgus comparada con la unión a IL-33 humana se encuentra entre alrededor de 1.2 y alrededor de 2.4.

E68. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de E1-E57, en donde la relación de la unión de la K_D del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno a IL-33 de cynomolgus comparada con la unión a IL-33 humana se encuentra entre alrededor de 1 y alrededor de 2.

E69. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de E1-58 en donde la relación de la unión de la K_D del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno a IL-33 de cynomolgus comparada con la unión a IL-33 humana se encuentra entre alrededor de 1.3 y alrededor de 2.3.

E70. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de E1-E59, en donde la relación de la unión de la K_D del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno a IL-33 de cynomolgus comparada con la unión a IL-33 humana se encuentra

entre alrededor de 1.3 y alrededor de 1.8.

E71. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de E1-E70, en donde la relación de la unión de la K_D del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno a IL-33 de cynomolgus de SEQ ID NO:5 comparada con la unión a IL-33 humana de SEQ ID NO:3 se encuentra entre alrededor de 1.0 y alrededor de 2.3.

E72. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de E1-E71, en donde la relación de la unión de la K_D del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno a IL-33 de cynomolgus de SEQ ID NO:5 comparada con la unión a IL-33 humana de SEQ ID NO:3 se encuentra entre alrededor de 1.0 y alrededor de 2.0.

E73. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de E1-E72, en donde la relación de la unión de la K_D del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno a IL-33 de cynomolgus de SEQ ID NO:5 comparada con la unión a IL-33 humana de SEQ ID NO:3 se encuentra entre alrededor de 1.3 y alrededor de 1.8.

E74. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de E1-E73, en donde la relación de la unión de la K_D del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno a IL-33 de

cynomolgus de SEQ ID NO:5 comparada con la unión a IL-33 humana de SEQ ID NO:3 se mide al comparar los resultados de un ensayo del reportero HEK293 ST2 NFκB para la neutralización de la IL-33 humana y de cynomolgus.

E75. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de E1-74, en donde la relación de la unión de la K_D del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno a IL-33 de cynomolgus de SEQ ID NO:397 comparada con la unión a IL-33 humana de SEQ ID NO:1 se encuentra entre alrededor de 4 y alrededor de 10.

E76. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de E1-E75, en donde la relación de la unión de la K_D del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno a IL-33 de cynomolgus de SEQ ID NO:397 comparada con la unión a IL-33 humana de SEQ ID NO:1 se encuentra entre alrededor de 4.2 y alrededor de 9.2.

E77. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de E1-E76, en donde la relación de la unión de la K_D del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno a IL-33 de cynomolgus de SEQ ID NO:397 comparada con la unión a IL-33 humana de SEQ ID NO:1 es alrededor de 4.2.

E78. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno

del mismo, de E1-E77, en donde la relación de la unión de la K_D del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno a IL-33 de cynomolgus de SEQ ID NO:397 comparada con la unión a IL-33 humana de SEQ ID NO:1 es alrededor de 6.2.

E79. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de E1-E78, en donde la relación de la unión de la K_D del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno a IL-33 de cynomolgus de SEQ ID NO:397 comparada con la unión a IL-33 humana de SEQ ID NO:1 es alrededor de 9.2.

E80. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de E1-E79, en donde la relación de la unión de la K_D del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno a IL-33 de cynomolgus de SEQ ID NO:397 comparada con la unión a IL-33 humana de SEQ ID NO:1 se mide al comparar los resultados de un ensayo del reportero HEK293 ST2 NFκB para la neutralización de la IL-33 humana y de cynomolgus.

E81. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E50-E80, en donde el valor de la K_D se mide por resonancia de plasmón de superficie (SPR).

E82. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E50-E81, en donde en valor de la K_D se mide por resonancia de plasmón de superficie (SPR), y

la IL-33 se inmoviliza.

E83. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E82, en donde la vida media terminal en monos cynomolgus es al menos alrededor de 15 días.

E84. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E83, en donde la vida media terminal en monos cynomolgus es al menos alrededor de 16 días.

E85. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E84, en donde la vida media terminal en monos cynomolgus es al menos alrededor de 18 días.

E86. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E85, en donde la vida media terminal en humanos es al menos alrededor de 30 días.

E87. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E86, en donde la vida media terminal en humanos es al menos alrededor de 50 días.

E88. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E87, en donde la vida media terminal en humanos es al menos alrededor de 55 días.

E89. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E88, en donde la vida media terminal en humanos es al menos alrededor de 60 días

E90. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E89, en donde la vida media terminal en humanos es al menos alrededor de 65 días.

E91. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E90, en donde la vida media terminal en humanos es al menos alrededor de 70 días.

E92. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E91, en donde la vida media terminal en humanos es al menos alrededor de 75 días.

E93. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E92, en donde la vida media terminal en humanos es al menos alrededor de 80 días.

E94. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E93, en donde la vida media terminal en humanos es al menos alrededor de 85 días.

E95. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E94, en donde la vida media terminal en humanos es al menos alrededor de 90 días.

E96. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno

del mismo de cualquiera de E1-E95, en donde el anticuerpo tiene una longitud de onda de máxima absorbancia en relación con el blanco de menor que 15 nm en un ensayo de espectroscopia por nanopartículas de autointeracción de afinidad de captura.

E97. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E96, en donde el anticuerpo tiene una longitud de onda de máxima absorbancia en relación con el blanco de menor que 10 nm en un ensayo de espectroscopia de nanopartículas de autointeracción de afinidad de captura.

E98. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E97, en donde el anticuerpo tiene una longitud de onda de máxima absorbancia en relación con el blanco de menor que 5 nm en un ensayo de espectroscopia de nanopartículas de autointeracción de afinidad de captura.

E99. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E98, en donde el anticuerpo tiene una longitud de onda de máxima absorbancia en relación con el blanco de menor que 1 nm en un ensayo de espectroscopia de nanopartículas de autointeracción de

afinidad de captura.

E100. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E99, en donde el anticuerpo tiene una puntuación de unión al ADN normalizada al blanco de menor que 19.

E101. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E100, en donde el anticuerpo tiene una puntuación de unión al ADN normalizada al blanco de menor que 15.

E102. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E101, en donde el anticuerpo tiene una puntuación de unión al ADN normalizada al blanco de menor que 10.

E103. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E102, en donde el anticuerpo tiene una puntuación de unión al ADN normalizada al blanco de menor que 7.55.

E104. Un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, que compite para unirse con el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E103

E105. Un anticuerpo o fragmento de unión al

antígeno del mismo, que se une al mismo epítopo como el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E104.

E106. Un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, que comprende las CDR de un anticuerpo seleccionadas del grupo que consiste de 7E8_quimera, 9B3_quimera, 9B3_quimera_huJseg, injerto de CDR de 7E8, IL33-10, injerto de CDR de 9B3, 9B3_1, 9B3_2A, 9B3_2B, 9B3_3, 9B3_5, 9B3_7 9B3_13, 9B3_15, 9B3_17, 9B3_22, 9B3_31V2, 9B3_36, 9B3_79, 9B3_124, 9B3_162, 7E8H/9B3K, 9B3_563, IL33-11, IL33-12, IL33-13, IL33-45, IL33-55, IL33-56, IL33-57, IL33-58, IL33-61, IL33-62, IL33-68, IL33-74, IL33-75, IL33-80, IL33-81, IL33-103, IL33-117, IL33-136, IL33-153, IL33-154, IL33-155, IL33-156, IL33-157, IL33-158, IL33-167, IL33-168, IL33-169, IL33-170, IL33-171, IL33-172, IL33-175, IL33-186, IL33-187, IL33-188,IL33-158-152, IL33-167-153, IL33-158LS, e IL33-167LS.

E107. Un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, que comprende la VL y VH de un anticuerpo seleccionadas del grupo que consiste de 7E8_quimera, 9B3_quimera, 9B3_quimera_huJseg, injerto de CDR 7E8, IL33-10, injerto de CDR 9B3, 9B3_1, 9B3_2A, 9B3_2B, 9B3_3, 9B3_5,

9B3_7 9B3_13, 9B3_15, 9B3_17, 9B3_22, 9B3_31V2, 9B3_36, 9B3_79, 9B3_124, 9B3_162, 7E8H/9B3K, 9B3_563, IL33-11, IL33-12, IL33-13, IL33-45, IL33-55, IL33-56, IL33-57, IL33-58, IL33-61, IL33-62, IL33-68, IL33-74, IL33-75, IL33-80, IL33-81, IL33-103, IL33-117, IL33-136, IL33-153, IL33-154, IL33-155, IL33-156, IL33-157, IL33-158, IL33-167, IL33-168, IL33-169, IL33-170, IL33-171, IL33-172, IL33-175, IL33-186, IL33-187, IL33-188,IL33-158-152, IL33-167-153, IL33-158LS, e IL33-167LS.

E108. Un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, seleccionada del grupo que consiste de 7E8_quimera, 9B3_quimera, 9B3_quimera_huJseg, injerto de CDR 7E8, IL33-10, injerto de CDR 9B3, 9B3_1, 9B3_2A, 9B3_2B, 9B3_3, 9B3_5, 9B3_7 9B3_13, 9B3_15, 9B3_17, 9B3_22, 9B3_31V2, 9B3_36, 9B3_79, 9B3_124, 9B3_162, 7E8H/9B3K, 9B3_563, IL33-11, IL33-12, IL33-13, IL33-45, IL33-55, IL33-56, IL33-57, IL33-58, IL33-61, IL33-62, IL33-68, IL33-74, IL33-75, IL33-80, IL33-81, IL33-103, IL33-117, IL33-136, IL33-153, IL33-154, IL33-155, IL33-156, IL33-157, IL33-158, IL33-167, IL33-168, IL33-169, IL33-170, IL33-171, IL33-172, IL33-175, IL33-186, IL33-187, IL33-188,IL33-158-152, IL33-167-153, IL33-158LS, e IL33-167LS.

E109.Una molécula aislada de ácidos nucleicos, que comprende una o más secuencias de nucleótidos que codifican el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E108.

E110. Una molécula aislada de ácidos nucleicos que comprende la secuencia de ácidos nucleicos cuando se establece como una o más de SEQ ID NOs: 398, 399, 400, y 401.

E111. Una molécula aislada de ácidos nucleicos que comprende la secuencia de ácidos nucleicos cuando se establece como SEQ ID NO:398.

E112. Una molécula aislada de ácidos nucleicos que comprende la secuencia de ácidos nucleicos aislada de la molécula de ácidos nucleicos que comprende la secuencia de ácidos nucleicos cuando se establece como una o más de SEQ ID NOs: 398, 399, 400, y 401 cuando se establece como SEQ ID NO:399.

E113. Una molécula aislada de ácidos nucleicos que comprende la secuencia de ácidos nucleicos cuando se establece como SEQ ID NO:400.

E114. Una molécula aislada de ácidos nucleicos que comprende la secuencia de ácidos nucleicos cuando se establece como SEQ ID NO:401.

E115.Una molécula aislada de ácidos nucleicos que comprende la secuencia de codificación de la molécula de ácidos nucleicos depositada con la ATCC y tiene el No. de Acceso PTA-122724.

E116.Una molécula aislada de ácidos nucleicos que comprende la secuencia de codificación de la molécula de ácidos nucleicos depositada con la ATCC y tiene el No. de Acceso PTA-122725.

E117.Un vector que comprende la molécula de ácidos nucleicos de cualquiera de E109-E116.

E118.Una célula huésped que comprende la molécula de ácidos nucleicos de cualquiera de E109-E116 o el vector de E117.

E119.La célula huésped de E118, en donde la célula es una célula de mamífero.

E120.La célula huésped de E119, en donde la célula huésped es una célula de CHO, una célula de HEK-293 o una célula de Sp2.0.

E121.Un método para elaborar un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, que comprende cultivar la célula huésped de cualquiera de E119-E120, bajo una condición en donde el anticuerpo o fragmento de unión al

antígeno se expresa por la célula huésped.

E122. El método de E121, que además comprende aislar el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo.

E123. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E108, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

E124. Un método para reducir la actividad de IL-33, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de las modalidades E1-E108 o la composición farmacéutica de E123.

E125. Un método para tratar una enfermedad inflamatoria, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E108 o la composición farmacéutica de E123.

E126. Un método para tratar la dermatitis atópica, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E108 o la composición farmacéutica de E123.

E127.Un método para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E108 o la composición farmacéutica de E123.

E128.El método de cualquiera de E121-E127, en donde el sujeto es un humano.

E129.El método de cualquiera de E121-E128, que comprende administrar de forma intravenosa el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo o composición farmacéutica.

E130.El método de cualquiera de E121-E128, que comprende administrar de forma subcutánea el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo o composición farmacéutica.

E131.El método de cualquiera de E121-E130, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo o composición farmacéutica, se administra alrededor de dos veces a la semana, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada cuatro semanas, una vez cada cinco semanas, una vez cada seis

semanas, una vez cada siete semanas, una vez cada ocho semanas, una vez cada nueve semanas, una vez cada diez semanas, dos veces al mes, una vez al mes, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses o una vez cada cuatro meses.

E132. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E108 o la composición farmacéutica de E123, para su uso como un medicamento.

E133. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-108 o la composición farmacéutica de E123, para su uso en reducir la actividad de IL-33 en un sujeto.

E134. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E108 o la composición farmacéutica de E123, para su uso en tratar una enfermedad inflamatoria en un sujeto.

E135. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E108 o la composición farmacéutica de E123, para su uso en tratar dermatitis atópica en un sujeto.

E136. Un método para tratar un padecimiento médico, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva del anticuerpo o

fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de E1-E108 o la composición farmacéutica de E123.

E137.El método de E136, en donde el padecimiento se selecciona del grupo que consiste de la enfermedad inflamatoria intestinal, alergias, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis vernal, una alergia estacional, alergia por mascotas, asma, alergia por alimentos, alergia a la nuez, dermatitis atópica, rinosinusitis crónica con pólipos nasales (CRSwNP), rinitis alérgica, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), exacerbaciones virales de enfermedad respiratoria, infección viral en niños y adultos, (virus sinsicial respiratorio (VSR), rinovirus, influenza), urticarias, esofagitis eosinofílica, fibrosis crónica, fibrosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad renal crónica, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), escleroderma, esclerosis sistémica, lesión renal aguda, sepsis, pancreatitis, diabetes tipo 1, enfermedad de huésped contra injerto (GVHD), trasplante de tejido, enfermedad de Alzheimer, artritis reumatoide,: síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad celíaca y

enfermedad o fenómeno de Raynaud.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las FIGURAS 1A-1C son paneles que muestran trazas de la resonancia de plasmón de superficie de IL-33 unida a Fab de 7E8 capturada de rata. La FIGURA 1A muestra la unión de Fab 7E8 de rata en IL-33 humana inmovilizada (mm2). La FIGURA 1B muestra la unión de Fab 7E8 de rata a IL-33 humana inmovilizada (WT) en ausencia del agente reductor. La FIGURA 1C muestra la unión de Fab 7E8 de rata a IL-33 humana inmovilizada (WT) en presencia del agente reductor (DTT).

Las FIGURAS 2A-2B son paneles que muestran la alineación de secuencia de las regiones variables anti-IL-33 optimizadas en las líneas germinales DP-54/DPK9 de humano. La FIGURA 2A muestra la alineación de VH (SEQ ID NO:225) y VL (SEQ ID NO:207) de IL33-158-152/IL33-158LS con las secuencias de líneas germinales DP-54/JH4 (SEQ ID NO:7) y DPK9/JK4 (SEQ ID NO:11) de humano. La FIGURA 2B muestra la alineación de VH (SEQ ID NO:210) y VL (SEQ ID NO:91) de IL33-167-153/IL33-167LS con las secuencias de líneas germinales de DP-54/JH4 (SEQ ID NO:7) y DPK9/JK4 (SEQ ID NO:11) de humano.

Las FIGURAS 3A-3B son paneles que muestran la unión

de citocinas a anticuerpos en la invención inmovilizada sobre un chip. La FIGURA 3A muestra la unión de citocinas a Fab de IL33-158LS inmovilizada. La FIGURA 3B muestra la unión de citocinas a Fab 7E8 inmovilizada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Anticuerpos

Un "*fragmento de unión al antígeno*" de un anticuerpo se refiere a un fragmento de un anticuerpo de longitud completa que retiene la capacidad de unirse específicamente a un antígeno (sustancialmente de preferencia con la misma afinidad de unión). Ejemplos de un fragmento de unión al antígeno incluyen (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste de los dominios de VL, VH, CL y CH1; (ii) un fragmento F(ab')2, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab enlazados por un puente disulfuro en la región de bisagra; (iii) un fragmento Fd que consiste de los dominios de VH y CH1; (iv) un fragmento Fv que consiste de los dominios de VL y VH de un solo brazo de un anticuerpo, (v) un fragmento dAb (Ward et al., 1989 Nature 341:544-546), que consiste de un dominio de VH; y (vi) una región aislada determinante de complementariedad (CDR), los

Fv enlazados al disulfuro (dsFv), y anticuerpos e intracuerpos anti-idiotípicos (anti-Id). Además, aunque los dos dominios VL y VH del fragmento Fv, se codifican por genes por separado, pueden unirse utilizando métodos recombinantes por un enlazador sintético que les permite elaborarse como una cadena simple de proteínas en la cual el par de regiones de VL y VH forma moléculas monovalentes (conocidas como un Fv de cadena simple (scFv)); véase por ejemplo, Bird et al. Science 242:423-426 (1988) y Huston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883. También se abarcan otras formas de anticuerpos de cadena simple tales como los diacuerpos. Los diacuerpos son anticuerpos bivalentes biespecíficos en los cuales los dominios de VH y VL se expresan en una cadena simple de polipéptidos, pero utilizan un enlazador que es muy corto para permitir el apareamiento entre los dos dominios en la misma cadena forzando de este modo a los dominios a aparearse con dominios de complementariedad de la otra cadena y crear dos sitios de unión al antígeno (véase por ejemplo, Holliger et al, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak et al., 1994, Structure 2:1121-1123).

Un anticuerpo de “dominio variable” se refiere a la región variable de la cadena ligera (VL) del anticuerpo o a

la región variable de la cadena pesada (VH) del anticuerpo, ya sea sola o en combinación. Como se conoce en la técnica, cada una de las regiones variables de las cadenas ligera y pesada consiste de cuatro regiones de marco (FR) conectadas por tres regiones determinantes de complementariedad (CDR), y contribuyen a la formación del sitio de unión al antígeno de los anticuerpos.

Las "Regiones Determinantes de complementariedad" (CDR) pueden identificarse de acuerdo con las definiciones de Kabat, Chothia, la acumulación de Kabat y Chothia, AbM, de contacto, definiciones de North y/o conformacionales o cualquier método de determinación de las CDR bien conocido en la técnica. Véase por ejemplo, Kabat et al., 1991, Secuencias de Proteínas de Interés Inmunológico, 5a ed. (regiones hipervariables); Chothia et al., 1989, Nature 342:877-883 (estructuras de bucle estructural). La identidad de los residuos de aminoácidos en un anticuerpo particular que hace que una CDR pueda determinarse utilizando métodos bien conocidos en la técnica. La definición AbM de las CDR es un compromiso entre Kabat y Chothia y utiliza el software de modelado de anticuerpos AbM de Oxford Molecular (Accelrys®).La definición "de contacto" de las CDR se basa en

los contactos de antígeno observados establecidos en MacCallum et al., 1996, J. Mol. Biol., 262:732-745. La definición "conformacional" de las CDR se basa en los residuos que hacen contribuciones entálpicas a la unión del antígeno (véase por ejemplo, Makabe et al., 2008, J. Biol. Chem., 283:1156-1166). North ha identificado conformaciones de CDR canónicas que utilizan un conjunto preferido diferente de definiciones de CDR (North et al., 2011, J. Mol. Biol. 406: 228-256). En otro procedimiento denominado en la presente como la "definición conformacional" de las CDR, las posiciones de las CDR pueden identificarse como los residuos que hacen contribuciones entálpicas a la unión del antígeno (Makabe et al., 2008, J Biol. Chem. 283:1156-1166). Incluso otras definiciones de límites de CDR pueden no seguir de forma estricta alguno de los procedimientos anteriores, pero sin embargo, se solaparán con al menos una porción de las CDR de Kabat, aunque pueden acortarse o alargarse en vista de la predicción o hallazgos experimentales que los residuos o grupos de residuos particulares o incluso todas las CDR hagan sin impactar significativamente la unión al antígeno. Como se utiliza en la presente, una CDR puede referirse a las CDR definidas por cualquier procedimiento conocido en la técnica,

incluyendo combinaciones de procedimientos. Los métodos utilizados en la presente pueden utilizar las CDR definidas de acuerdo con cualquiera de estos procedimientos. Para cualquier modalidad dada que contenga más de una CDR, las CDR (u otro residuo del anticuerpo) pueden definirse de acuerdo con cualquiera de las definiciones de Kabat, Chothia, North, extendida, AbM, de contacto, y/o conformacional.

Los residuos en un dominio variable se numeran de acuerdo con Kabat, el cual es un Sistema de numeración utilizado para dominios variables de cadena pesada o dominios variables de cadena ligera de la compilación de anticuerpos. Véase, Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5a Ed. Servicios de Salud Pública, institutos Nacionales de salud, Bethesda, MD. Al utilizar este Sistema de numeración, la secuencia lineal de aminoácidos actual puede contener pocos aminoácidos o adicionales que corresponden con un acortamiento de o inserción en una FR o CDR del dominio variable. Por ejemplo, un dominio variable de cadena pesada puede incluir una inserción simple de aminoácidos (residuo 52a de acuerdo con Kabat) después del residuo 52 de H2 y residuos insertados (por ejemplo, residuos 82a, 82b, y 82c, de acuerdo con Kabat)

después del residuo 82 de la FR de cadena pesada. La numeración de residuos de Kabat puede determinarse para un anticuerpo dado por alineación en las regiones de homología de la secuencia del anticuerpo con una secuencia numerada de Kabat "convencional". Se encuentran disponibles diversos algoritmos para asignar a numeración de Kabat. Se utiliza en la presente el algoritmo implementado en la versión 2.3.3 de liberación de Abysis (www.abysis.org) para asignar la numeración de Kabat a las regiones variables de CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H2, y CDR-H3. La definición de AbM se utilizó para CDR-H1.

También pueden numerarse las posiciones específicas de los residuos de aminoácidos en un anticuerpo de acuerdo con Kabat.

Los residuos de "marco" (FR) son residuos del dominio variable del anticuerpo diferente de los residuos de las CDR. Un marco de dominio de VH o VL comprende cuatro subregiones de marco, FR1, FR2, FR3 y FR4, intercalados con las CDR en el siguiente marco: FR1 – CDR1 – FR2 – CDR2 – FR3 – CDR3 – FR4.

Un "epítopo" se refiere al área o región de un antígeno en la cual se une específicamente un anticuerpo, por

ejemplo, un área o región que comprende residuos que interactúan con el anticuerpo. Los epítopos pueden ser lineales o conformacionales.

Un anticuerpo que se "une de preferencia" o "se une específicamente" (utilizado de forma intercambiable en la presente) a un epítopo es un término bien entendido en la técnica, y los métodos para determinar tal unión específica o preferencial también se conocen en la técnica. Se dice que una molécula muestra "unión específica" o "unión preferencial" si reacciona o se asocia con mayor frecuencia, mayor facilidad, con mayor duración y/o con mayor afinidad con una célula o sustancia particular que cuando lo hace con células o sustancias alternativas. Un anticuerpo se "une específicamente" o se "une de preferencia" a un objetivo si se une con mayor afinidad, avidez, mayor facilidad, y/o con mayor duración que cuando se une a otras sustancias. Por ejemplo, un anticuerpo que se une de forma específica o de preferencia a un epítopo de IL-33 es un anticuerpo que une este epítopo con mayor afinidad, avidez, mayor facilidad, y/o con mayor duración que cuando se une a otros epítopos de IL-33 o epítopos que no son de IL-33. Al leer esta definición, también se entenderá que por ejemplo, un anticuerpo (o

porción o epítopo) que se une de forma específica o de preferencia a un primer objetivo puede o no unirse de forma específica o de preferencia a un segundo objetivo. Como tal, la "unión específica" o "unión preferencial" no requiere necesariamente (aunque puede incluir) una unión exclusiva. Generalmente pero no de forma necesaria, la referencia a la unión significa una unión preferencial. La "unión específica" o "unión preferencial" incluye un compuesto, por ejemplo, una proteína, un ácido nucleico, un anticuerpo y similares, que reconoce y se une a una molécula específica, pero no reconoce sustancialmente o se une a otras moléculas en una muestra. Por ejemplo, un anticuerpo o un receptor peptídico que reconoce y se une a un ligando cognado o pareja de unión (por ejemplo, un anticuerpo de antígeno de tumor anti-humano que se une a un antígeno de tumor) en una muestra, pero no reconoce o se une sustancialmente a otras moléculas en la muestra, se une específicamente a aquel ligando cognado o pareja de unión. De este modo, bajo las condiciones de ensayo designadas, la porción de unión especificada (por ejemplo, un anticuerpo o una porción de unión al antígeno del mismo o un receptor o una porción de unión a ligando de la misma) se une de preferencia a una molécula objetivo particular y no se une

en una cantidad significativa a otros componentes presentes en una muestra de prueba.

Puede utilizarse una variedad de formatos de ensayo para seleccionar un anticuerpo o péptido que se una específicamente a una molécula de interés. Por ejemplo, inmunoanálisis ELISA de fase sólida, inmunoprecipitación, BIAcore™ (GE Healthcare, Piscataway, NJ), clasificación celular activada por fluorescencia (FACS), Octet™ (FortéBio, Inc., Menlo Park, CA) y análisis de transferencia Western se encuentran entre muchos ensayos que pueden utilizarse para identificar un anticuerpo que reacciona específicamente con un antígeno o receptor o porción de unión a ligando del mismo, que se une específicamente con un ligando cognado o pareja de unión. Típicamente, una reacción específica o selectiva será al menos dos veces la señal de fondo o ruido y más típicamente mayor que 10 veces el fondo, incluso más específicamente, se dice que un anticuerpo se "une específicamente" a un antígeno cuando la constante de disociación de equilibrio (K_D) es ≤ 1 µM, de preferencia ≤ 100 nM, de mayor preferencia ≤ 10 nM, incluso de mayor preferencia, ≤ 100 pM, aún de mayor preferencia, ≤ 10 pM, e incluso de mayor preferencia ≤ 1 pM.

Como se utiliza en la presente en relación con un anticuerpo, el término "competir" significa que la unión de un primer anticuerpo o una porción de unión al antígeno del mismo a un antígeno reduce la unión posterior del mismo antígeno por un segundo anticuerpo o una porción de unión al antígeno del mismo. En general, la unión a un primer anticuerpo crea obstáculos estéricos, cambios conformacionales o unión a un epítopo común (o en una porción del mismo), de modo que se reduce la unión del segundo anticuerpo al mismo antígeno. Pueden utilizarse ensayos de competencia convencionales para determinar si dos anticuerpos compiten entre sí. Un ensayo adecuado para cada competencia de anticuerpos implica el uso de la tecnología Biacore, la cual puede medir el grado de interacciones utilizando la tecnología de resonancia de plasmón de superficie (SPR), que utiliza típicamente un sistema biosensor (tal como un sistema BIACORE®). Por ejemplo, la SPR puede utilizarse en un ensayo de inhibición de la unión competitiva *in vitro* para determinar la capacidad de un anticuerpo para inhibir la unión de un segundo anticuerpo. Otro ensayo para medir la competencia del anticuerpo utiliza el procedimiento basado en ELISA.

Además, se describe un proceso de alto rendimiento para la "preclasificación" de anticuerpos basada en su competencia en la Solicitud Internacional de Patente No. WO2003/48731. La competencia está presente si un anticuerpo (o fragmento) reduce la unión de otro anticuerpo (o fragmento) a IL-33. Por ejemplo, puede utilizarse un ensayo de competencia de unión secuencial con diferentes anticuerpos siendo agregados de forma secuencial. El primer anticuerpo puede agregarse para obtener la unión que se encuentre cerca de la saturación. Después se agrega el Segundo anticuerpo. Si no se detecta la unión del segundo anticuerpo a IL-33 o es significativamente reducida (por ejemplo, al menos alrededor de 10%, al menos alrededor de 20%, al menos alrededor de 30%, al menos alrededor de 40%, al menos alrededor de 50%, al menos alrededor de 60%, al menos alrededor de 70%, al menos alrededor de 80% o al menos alrededor de 90% de reducción) cuando se compara con un ensayo paralelo en ausencia del primer anticuerpo (cuyo valor puede ajustarse a 100%), se considera que los dos anticuerpos compiten entre sí. Un ensayo ejemplar de competencia de anticuerpos (y análisis de epítopos superpuestos) por SPR se proporciona en el Ejemplo 4.

Una proteína de "fusión a Fc" es una proteína en donde uno o más polipéptidos se enlazan de forma operativa a un polipéptido de Fc. Una fusión a Fc combina la región Fc de una inmunoglobulina con una pareja de fusión.

El término "tratamiento" incluye tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. Si se administra antes de la manifestación clínica de un padecimiento, el tratamiento se considera profiláctico. El tratamiento terapéutico incluye, por ejemplo, mejorar o reducir la severidad de una enfermedad o acortamiento de la longitud de la enfermedad.

Afinidad de unión

La afinidad de unión de un anticuerpo puede expresarse como el valor de la K_D, el cual se refiere a la tasa de disociación de una interacción de anticuerpo-antígeno particular. La K_D es la relación de la tasa de disociación también llamada la "constante de disociación (k_{off})", para la tasa de asociación o "constante de afinidad (k_{on})". De este modo, K_D es igual a k_{off} / k_{on} y se expresa como una concentración molar (M), y entre más pequeña sea la K_D, más fuerte será la afinidad de unión. Los valores de la K_D para anticuerpos pueden determinarse utilizando métodos bien

establecidos en la técnica. Un método ejemplar para medir la Kd es la resonancia de plasmón de superficie (SPR), que utiliza típicamente un sistema biosensor tal como un sistema BIACORE®. El análisis cinético BIAcore comprende analizar la unión y disociación de un antígeno a partir de chips con moléculas inmovilizadas (por ejemplo, moléculas que comprenden dominios de unión al epítopo), en su superficie. Otro método para determinar la Kd de un anticuerpo es al utilizar la Interferometría de Biocapa que típicamente utiliza la tecnología OCTET® (sistema Octet QKe, ForteBio). De forma alternativa o en adición, también puede utilizarse un ensayo KinExA® (Ensayo de Exclusión Cinética), disponible de Sapidyne Instruments (Boise, Id.).

En algunos aspectos, el valor de K_D se mide por resonancia de plasmón de superficie (SPR). La IL-33 puede inmovilizarse. La IL-33 puede inmovilizarse a una superficie sólida. La IL-33 puede inmovilizarse en un chip, por ejemplo por acoplamiento covalente (tal como un acoplamiento de amina). El chip puede ser un chip sensor CM5.

Cuando el analito se une al ligando, la acumulación de proteínas en la superficie del sensor provoca un incremento en el índice de refracción. Este cambio en el

índice de refracción se mide en tiempo real (el muestreo en un experimento de análisis cinético se toma cada 0.1 s), y el resultado se grafica como unidades de respuesta (RU) contra tiempo (llamado un sensograma). De forma importante, también se generará una respuesta (respuesta de fondo) si hay una diferencia en los índices de refracción de las soluciones reguladoras de ejecución y de la muestra. Esta respuesta de fondo debe restarse del sensograma para obtener la respuesta de unión actual. La respuesta de fondo se registra al inyectar el analito a través de una celda de flujo de control o referencia, que no tiene ligando o un ligando irrelevante inmovilizado en la superficie del sensor. La medición en tiempo real de la asociación y disociación de una interacción de unión permite el cálculo de las constantes de velocidad de asociación y disociación y las constantes de afinidad correspondientes. Una RU representa la unión de 1 pg de proteína por mm cuadrado. Se necesitan generalmente en la práctica más de 50 pg por mm cuadrado del analito de unión para generar buenas respuestas reproducibles. Pueden inmovilizarse entre 85 y 370 RU de IL-33. Pueden inmovilizarse entre 85 y 225 RU de IL-33.

La disociación del anticuerpo a partir de la IL-33

puede monitorearse durante alrededor de 3600 segundos. Puede llevarse a cabo el análisis de SPR y los datos recolectarse entre alrededor de 15°C y alrededor de 37°C. Puede llevarse a cabo el análisis de SPR y los datos recolectarse entre alrededor de 25°C y 37°C. Puede llevarse a cabo el análisis de SPR y los datos recolectarse en alrededor de 37°C. Puede llevarse a cabo el análisis de SPR y los datos recolectarse a 37°C. El valor de la K_D puede medirse por SPR utilizando un instrumento BIAcore T200. Las tasas de SPR y afinidades pueden determinarse al ajustar los datos del sensograma resultante a un modelo 1:1 en el software de Evaluación BIAcore T200 versión 1.0. La tasa de recolección puede ser alrededor de 1Hz.

El término *"molécula de IL-33"* se refiere a moléculas que demuestran una mayor identidad de secuencia a IL-33 humana de tipo silvestre que otro miembro de la familia de citocinas de IL-1, (tales comparaciones se hacen dentro de la misma especie). El término molécula de IL-33 incluye mutantes, variantes, truncaciones, fragmentos, variantes de empalme, variantes de especie, y porciones similares a IL-33 de las proteínas de fusión.

La IL-33 se produce como precursor con un dominio

N-terminal que es responsable de la translocación del núcleo y unión a la cromatina, y un dominio C-terminal de 12 hebras tipo trébol beta que interactúa con el receptor ST2 y es responsable de la actividad biológica de IL-33. La forma de la IL-33 humana de longitud completa como se representa por UniProtKB/Swiss-Prot con número de acceso O95760.1 se proporciona en la presente como SEQ ID NO:396.

Después de la liberación de IL-33 de las células, se escinde el dominio N-terminal, llevando a la liberación de un dominio C-terminal con una mayor actividad que aquella de la proteína de longitud completa. Un número de proteasas diferentes endógenas a la Fuente celular de IL-33, tal como las calpaínas, así como proteasas exógenas derivadas de células inflamatorias, tales como mastocitos y neutrófilos, pueden escindir la molécula precursora de IL-33. El sitio de escisión preciso de IL-33 variará dependiendo de las proteasas que se encuentren presentes. Una forma recombinante del dominio C terminal de IL-33 a partir de los aminoácidos 112-270 de SEQ ID NO:396 es representativa de las formas C-terminales activas de IL-33, y se proporciona como SEQ ID NO:1.

La estructura de IL-33 sugiere esto como una

proteína tipo trébol β con cuatro residuos de cisteína libres (C208, C232, C227 y C259, de acuerdo con la numeración de SEQ ID NO:396). La evidencia sugiere que IL-33 existe en una forma activa, con estas cuatro cisteínas reducidas, y una forma inactiva con enlaces disulfuro entre los pares de residuos de cisteína, (incluyendo enlaces disulfuro entre los pares C208-C259 y C227-C232), que coinciden probablemente con un cambio conformacional sustancial, incluyendo la interrupción del sitio de unión ST2 de alta afinidad, proporcionando de este modo una explicación estructural potencial para la pérdida de la unión de ST2 (Cohen et al., 2015, Nature Communications 6:8327; doi: 10.1038/ncomms9327). La evidencia de mutación además sugiere que los residuos de cisteína C208 y C232 también pueden formar un enlace disulfuro que lleva a la inactivación de IL- 33 (Cohen et al., 2015).

Puede generarse una forma activa constitutiva de IL-33 al hacer mutar uno o más de los residuos de cisteína a un residuo sin cisteína. Se ha encontrado que el residuo C208 es particularmente importante para el proceso de inactivación, con mutación del residuo C232 que también aparece para conferir resistencia a la inactivación. La

evidencia también sugiere que es posible que los enlaces disulfuro entre C208-C259 y C227-C232 no sean toda la Fuente de inactivación, cuando las mutaciones en C227 y C259 no confieren niveles similares de resistencia a la inactividad; de este modo hay diversos patrones de formación de enlaces disulfuro para IL-33. *(Cohen_2015)*.

La "IL-33 activa" puede definirse como una molécula de IL-33 capaz de unirse a ST2. La IL-33 activa puede definirse como una molécula de IL-33 que carece de uno o dos enlaces covalentes intramoleculares entre los pares de residuos en las posiciones 208, 227, 232, y 259 (de acuerdo con la numeración de SEQ ID NO:396). La IL-33 activa puede definirse como una molécula de IL-33 que carece de dos enlaces covalentes intramoleculares entre los pares de residuos en las posiciones 208, 227, 232, y 259 (de acuerdo con la numeración de SEQ ID NO:396). En algunos aspectos, la IL-33 activa es una molécula de IL-33 que carece de un enlace covalente entre los residuos 208 y 259. En algunos aspectos, la IL-33 activa es una molécula de IL-33 que carece de un enlace covalente entre los residuos 227 y 232. En algunos aspectos, la IL-33 activa es una molécula de IL-33 que carece de un enlace covalente entre los residuos 208 y 227. En

algunos aspectos, la IL-33 activa es una molécula de IL-33 que carece de un enlace covalente entre los residuos 208 y 232. En algunos aspectos, la IL-33 activa es una molécula de IL-33 que carece de un enlace covalente entre los pares de residuos 208/259 y 227/232 o entre los pares de residuos 208/232 y 227/259. Por lo tanto, la IL-33 activa incluye formas reducidas de la IL-33 de tipo silvestre, y formas mutantes de IL-33, en donde al menos uno, dos, tres o cuatro residuos en las posiciones números 208, 227, 232, y 259, no son cisteína. En algunos aspectos, al menos uno de los residuos 208 y 232 no es cisteína. En algunos aspectos, al menos el residuo 208 no es cisteína. En algunos aspectos, al menos los residuos 208 y 232 no son cisteína. En algunos aspectos, cada uno de los residuos 208, 227, 232 y 259 no son cisteína. En algunos aspectos, uno o más de los residuos 208, 227, 232 y 259 son serina. El enlace covalente puede ser un enlace disulfuro. La numeración del residuo anterior es de acuerdo con la numeración de SEQ ID NO:1. En algunos aspectos, la IL-33 activa comprende una molécula totalmente reducida que comprende SEQ ID NO:1. En algunos aspectos, la IL-33 activa comprende una molécula totalmente reducida que comprende SEQ ID NO:4. En algunos aspectos, la IL-33 activa

comprende una molécula que comprende SEQ ID NO:3. En algunos aspectos, la IL-33 activa comprende una molécula que comprende SEQ ID NO:5.

La *IL-33 inactiva* puede definirse como una molécula de IL-33 que se une a ST2 con una afinidad de al menos 10 veces menor que la IL-33 activa. En algunos aspectos, la IL-33 inactiva se une a ST2 con una afinidad de al menos 100 veces menor que la IL-33 activa. En algunos aspectos, la IL-33 inactiva se une a ST2 con una afinidad de al menos 1000 veces menor que la IL-33 activa. En algunos aspectos, la IL-33 inactiva se une a ST2 con una afinidad de al menos 4 órdenes de magnitud menores que la IL-33 activa. En algunos aspectos, la IL-33 inactiva se une a ST2 con una afinidad de al menos 5 órdenes de magnitud menores que la IL-33 activa. En algunos aspectos, la IL-33 inactiva comprende un enlace covalente entre uno o ambos pares de residuos 208/259 y 227/232. En algunos aspectos, la IL-33 inactiva comprende un enlace covalente entre uno o ambos pares de residuos 208/232 y y 227/259. En algunos aspectos, la IL-33 inactiva comprende un enlace covalente entre los residuos 208 y 232. En algunos aspectos, la IL-33 inactiva comprende un enlace covalente entre los residuos 208 y 259. En algunos aspectos, la IL-33

inactiva comprende un enlace covalente entre los residuos 227 y 232. En algunos aspectos, la IL-33 inactiva comprende un enlace covalente entre ambos pares de residuos 208/259 y 227/232. Uno o más de los residuos pueden ser cisteínas. Uno o ambos de los enlaces covalentes pueden ser un enlace disulfuro. La numeración del residuo anterior es de acuerdo con la numeración de SEQ ID NO:396.

En algunos aspectos, la IL-33 es IL-33 humana. En algunos aspectos, la secuencia de IL-33 humana de tipo silvestre es SEQ ID NO:1. En algunos aspectos, la IL-33 es IL-33 de rata. En algunos aspectos, la IL-33 es IL-33 de ratón. En algunos aspectos, la IL-33 es IL-33 de primate. En algunos aspectos, la IL-33 es IL-33 de simio. En algunos aspectos, la IL-33 es IL-33 de mono. En algunos aspectos, la IL-33 es IL-33 de mono cynomolgus.

Puede hacerse la medición de la K_D de la IL-33 activa utilizando una variante de IL-33, en donde al menos C208 se sustituye con otro residuo de aminoácidos. En algunos aspectos, la medición de la K_D de la IL-33 activa se hace utilizando una variante de IL-33, en donde al menos C232 se sustituye con otro residuo. En algunos aspectos, la medición de la K_D de la IL-33 activa se hace utilizando una variante

de IL-33, en donde al menos C208 y C232 se sustituyen. En algunos aspectos, la medición de la K_D de la IL-33 activa se hace utilizando una variante de IL-33, en donde C208, C227, C232, y C259 se sustituyen. En algunos aspectos, uno o más residuos de cisteína se sustituyen con serina.

Anticuerpos para IL-33

En algunos aspectos, la invención proporciona anticuerpos de IL-33 antagonistas. Una alta afinidad antagonista de la ruta de IL-33 puede ser efectiva en múltiples tipos celulares, y múltiples compartimentos de tejidos donde se piensa que IL-33 actúa en sus células objetivo. En algunos aspectos, los anticuerpos de la invención pueden tener acceso a sitios donde se libera IL-33 de las células, particularmente en células epiteliales y endoteliales. En algunos aspectos, la invención proporciona un anticuerpo de IL-33 que puede dividirse en los espacios extracelulares dentro de los pulmones y otros tejidos, puede competir de forma efectiva con la unión de IL-33 en el receptor de la superficie celular y tener una vida media relativamente prolongada a modo de permitir la dosificación infrecuente. Los anticuerpos de la invención tienen el

potencial de modificar una ruta importante que conduce el desarrollo e inflamación asociados con asma.

Un anticuerpo neutralizante o de "bloqueo" se refiere a un anticuerpo cuya unión a IL-33: (i) interfiere con, limita o inhibe la interacción entre IL-33 o un fragmento de IL-33 y un componente del receptor de IL- 33 (por ejemplo, ST2, IL-1 RAcP, etc.); y/o (ii) resulta en la inhibición de al menos una función biológica de IL-33. Los ensayos para determinar la neutralización por un anticuerpo de la invención se describen en otra parte en la presente y se conocen bien en la técnica.

La presente invención proporciona anticuerpos que se unen específicamente a IL-33. En algunos aspectos, la invención proporciona un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, que neutraliza IL-33 por al menos 50%. En algunos aspectos, la invención proporciona un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, que neutraliza IL-33 por al menos 60%. En algunos aspectos, la invención proporciona un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, que neutraliza IL-33 por al menos 70%. En algunos aspectos, la invención proporciona un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, que neutraliza IL-33 por al

menos 80%. En algunos aspectos, la invención proporciona un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, que neutraliza IL-33 por al menos 90%. En algunos aspectos, la invención proporciona un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, que neutraliza IL-33 por al menos 95%. En algunos aspectos, la invención proporciona un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, que neutraliza IL-33 por al menos 96%. En algunos aspectos, la invención proporciona un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, que neutraliza IL-33 por al menos 97%. En algunos aspectos, la invención proporciona un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, que neutraliza IL-33 por al menos 98%. En algunos aspectos, la invención proporciona un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, que neutraliza IL-33 por al menos 99%.

El anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo, puede seleccionarse del grupo que consiste de 7E8_quimera, 9B3_quimera, 9B3_quimera_huJseg, injerto de CDR 7E8, IL33-10, injerto de CDR 9B3, 9B3_1, 9B3_2A, 9B3_2B, 9B3_3, 9B3_5, 9B3_7, 9B3_13, 9B3_15, 9B3_17, 9B3_22, 9B3_31V2, 9B3_36, 9B3_79, 9B3_124, 9B3_162, 7E8H/9B3K, 9B3_563, IL33-11, IL33-12, IL33-13, IL33-45, IL33-55, IL33-

56, IL33-57, IL33-58, IL33-61, IL33-62, IL33-68, IL33-74, IL33-75, IL33-80, IL33-81, IL33-103, IL33-117, IL33-136, IL33-153, IL33-154, IL33-155, IL33-156, IL33-157, IL33-158, IL33-167, IL33-168, IL33-169, IL33-170, IL33-171, IL33-172, IL33-175, IL33-186, IL33-187, IL33-188,IL33-158-152, IL33-167-153, IL33-158LS, e IL33-167LS, fragmentos de unión al antígeno del mismo , y mutantes, variantes, derivados y versiones sustancialmente similares del mismo.

Secuencias de consenso de CDR

En algunos aspectos, las CDR comprenden SEQ ID NOs: 257, 261, 265, 269, 272, y 276. Estas secuencias de CDR incorporan el consenso basado en todos los datos disponibles (ABS más mutaciones más repertorio en la rata), líneas gemínales de VH probadas, y mutaciones que se basaron en el modelado de cualquier unión de retención/mejora a IL-33 o reducir la polirreactividad o pasividades de secuencia sin interrumpir la unión.

CDR H1: La amplia secuencia de consenso para CDR H1 es SEQ ID NO:269, basada en la totalidad de información disponible. Un subconjunto refinado adicional de secuencias de consenso para CDR H1 es SEQ ID NO:270, incluyendo los

resultados de la optimización de los anticuerpos 7E8 y 9B3 de rata progenitores y aumentó la sustitución binaria (ABS). La secuencia CDR H1 de consenso para 7E8 es ^{26}GF(T/E)F(S/E)(N/S)YWMY^{32} (SEQ ID NO:270). La sustitución de la CDR H1 a partir de 9B3, que introdujo una mutación S31N o la introducción de las mutaciones T28E o S30E, permitió la retención de la actividad completa. La mutagénesis de sustitución binaria aumentada mostró una fuerte preferencia para Y en la posición 35 en lugar del residuo S de la línea germinal DP54. La secuencia CDR H1 de consenso para 7E8 optimizado que dirige la secuencia 9B3 en la posición 31 y las preferencias ABS en la posición 35 es SEQ ID NO:271.

CDR H2: La amplia secuencia de consenso para CDR H2 es SEQ ID NO:272, basada en la totalidad de información disponible. Un subconjunto refinado adicional de secuencias de consenso para CDR H2 es SEQ ID NO:273, incluyendo los resultados para la optimización de 7E8 y 9B3 y sustitución binaria aumentada (ABS). La secuencia CDR H2 de consenso para 7E8 optimizado es ^{50}(S/A)I(T/N)(P/N)(N/D)(G/A)(G/S/H)(N/D/E)(T/K/D/E) YY(P/V/L)(D/E) SV(K/Q)G^{66} (SEQ ID NO:273). La introducción de las mutaciones S50A, G55A, G56H, N57D, N57E, T58D, T58E, D62E

o K65Q permitió la retención de la potencia de neutralización de la IL-33 humana sin incrementos sustanciales en la unión no específica. N54I, N54L, N54V, N54Y, y N54W permitió la retención de la potencia de neutralización de IL-33 humana pero introdujo una unión no específica incrementada. La sustitución de la CDR H2 a partir de 9B3 en 7E8, la cual introdujo cuatro cambios (T52N, P53N, N54D, y P61L), permitió la retención de la neutralización potente de IL-33 humana pero llevó a la reducción en potencia de la neutralización de IL-33 de mono cynomolgus. La mutagénesis por sustitución binaria aumentada mostró una fuerte preferencia para S, T y P en las posiciones 50, 52 y 53 en lugar de los residuos N, K y Q de la línea germinal DP54, pero se toleró la incorporación de las mutaciones N54D, G56S, N57E, T58K, y P61V en la línea germinal DP54. La secuencia CDR H2 de consenso para 7E8 optimizada que dirigió las preferencias ABS en las posiciones 52 y 53 y las secuencias 9B3 toleradas para la neutralización de IL-33 humana es SEQ ID NO:274. La secuencia CDR H2 de consenso para 7E8 optimizada que dirigió las preferencias ABS en las posiciones 52 y 53 es SEQ ID NO:275.

CDR H3: La amplia secuencia de consenso para CDR H3 es SEQ ID NO:276, basada en la totalidad de información

disponible. Un subconjunto refinado adicional de secuencias de consenso para CDR H3 es SEQ ID NO:277, incluyendo los resultados para la optimización de 7E8 y 9B3 y el análisis de secuencias del repertorio de anticuerpos de una rata inmunizada con IL-33 humana. La secuencia CDR H3 de consenso para 7E8 optimizado es ^{99}G(H/Y)Y(Y/S)(Y/H)(T/S/N)(S/A)YS(L/F)(G/S)Y^{110} (SEQ ID NO:278). La introducción de las mutaciones H100Y, Y103H, T104N, T104S o S105A permitió la retención de la potencia de neutralización de la IL-33 humana sin incrementos sustanciales en la unión no específica. Las mutaciones S105D y S105N llevaron a la pérdida de la potencia d neutralización de la IL-33 humana. La sustitución de la CDR H3 de 9B3 en 7E8, que introdujo las mutaciones Y102S, T104S, L108F, y G109S, permitió la retención de la neutralización potente de IL-33 humana pero llevó a la reducción en potencia de la neutralización de IL-33 de mono cynomolgus. La incorporación de secuencias CDR H3 relacionadas con 7E8 que se identificó del repertorio de anticuerpos de una rata inmunizada con IL-33 humana mostró que los siguientes aminoácidos fueron compatibles con una alta potencia de neutralización de IL-33 humana: R100, F101, N104, I108, A109, H110, N110, S110, y F110. La secuencia CDR

H3 de consenso para 7E8 optimizada que dirigió las secuencias 9B3 toleradas para la neutralización de IL-33 humana es SEQ ID NO:279.

CDR L1: La amplia secuencia de consenso para CDR L1 es SEQ ID NO:257, basada en la totalidad de información disponible. Un subconjunto refinado adicional de secuencias de consenso para CDR L1 es SEQ ID NO:258, incluyendo los resultados para la optimización de 7E8 y 9B3 y sustitución binaria aumentada (ABS). La secuencia CDR L1 de consenso para 7E8 optimizado es ^{24}(K/R)AS(Q/H)(N/S)I(N/S)(K/S)HLD^{34} (SEQ ID NO:259). La mutagénesis por sustitución binaria aumentada mostró una fuerte preferencia para H y D en las posiciones 32 y 34 en lugar de los residuos Y^{32} y N34 de la línea germinal DPK9 pero se toleró la incorporación de las mutaciones K24R, N28S, N30S, y K31S en la línea germinal DPK9. La sustitución de la cadena ligera 9B3 por la cadena ligera 7E8 (que incluye la variación Q27H de la secuencia de la cadena ligera) permitió la retención de la potencia de neutralización de IL-33 sin introducir la unión no específica. La introducción de las mutaciones N30H, K31R, y H32Y permitió la retención de la neutralización de IL-33 humana pero incrementó la unión no específica, mientras que las mutaciones N30Y, N30D, N30W,

K31E, y K31D redujeron la potencia y/o introdujeron mayor unión no específica. La secuencia CDR L1 de consenso para 7E8 optimizada que dirigió las preferencias ABS en las posiciones 32 y 34 sin permitir variación de la cadena ligera en la posición 27 es SEQ ID NO:260.

CDR L2: La amplia secuencia de consenso para CDR L2 es SEQ ID NO:261, basada en la totalidad de información disponible. Un subconjunto refinado adicional de secuencias de consenso para CDR L2 es SEQ ID NO:262, incluyendo los resultados para la optimización de 7E8 y 9B3 y sustitución binaria aumentada (ABS). La secuencia CDR L2 de consenso para 7E8 optimizado es ^{50}F(T/A)(N/S)(N/S)LQ(T/S)^{56} (SEQ ID NO:263). La mutagénesis por sustitución binaria aumentada mostró una fuerte preferencia para F en la posición 50 en lugar del residuo A de la línea germinal DPK9, pero se toleró la incorporación de las mutaciones T51A, N52S, N53S, y T56S en la línea germinal DPK9. La introducción de las mutaciones N52Y o N53R permitió la retención de la neutralización de IL-33 humana pero incrementó la unión no específica, mientras que las mutaciones F50H, T56D, T56E, y T56Q redujeron la potencia y/o introdujeron mayor unión no específica. La secuencia CDR L2 de consenso para 7E8 sin permitir variación

en la posición 53 es SEQ ID NO:264.

CDR L3: La amplia secuencia de consenso para CDR L3 es SEQ ID NO:265, basada en la totalidad de información disponible. Un subconjunto refinado adicional de secuencias de consenso para CDR L3 es SEQ ID NO:266, incluyendo los resultados para la optimización de 7E8 y 9B3 y sustitución binaria aumentada (ABS).La secuencia CDR L3 de consenso para 7E8 optimizado es ^{89}(F/Q)QY(N/Y)(N/S/Q/R)GWT^{96} (SEQ ID NO:267). La introducción de la mutación N93Q permitió la retención de la potencia de neutralización de la IL-33 humana sin un incremento sustancial en la unión no específica, mientras que la mutación N93R permitió la retención de la potencia de neutralización de la IL-33 humana con menor incremento en la unión no específica. Las mutaciones N92R y G94R permitieron la retención de la potencia de neutralización de la IL-33 humana pero llevaron a incrementos en la unión no específica. La sustitución de la cadena ligera 9B3 por la cadena ligera 7E8 (que incluye la variación N93S de secuencia de la cadena ligera) permitió la retención de la potencia de neutralización de IL-33 sin introducir la unión no específica. La mutagénesis por sustitución binaria aumentada mostró una fuerte preferencia para Y y G en las

posiciones 91 y 94 en lugar de los residuos S y T de la línea germinal DPK9, pero se toleró la incorporación de las mutaciones F89Q, N92Y, y N93S en la línea germinal DPK9. La retención del residuo W95 en el segmento J de rata se favoreció fuertemente sobre la sustitución del residuo W95L de JK4 humano. La secuencia CDR L3 de consenso para 7E8 optimizada que dirigió las preferencias ABS en las posiciones 91 y 94 sin permitir la incorporación de R en la posición 93 es SEQ ID NO:268.

En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, comprende una CDR-L1 que comprende SEQ ID NO:257, una CDR-L2 que comprende SEQ ID NO:261, una CDR-L3 que comprende SEQ ID NO:265, una CDR-H1 que comprende SEQ ID NO:269, una CDR-H2 que comprende SEQ ID NO:272, y una CDR-H3 que comprende SEQ ID NO: 276.

En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, comprende una CDR-L1 que comprende SEQ ID NO:258, una CDR-L2 que comprende SEQ ID NO:262, una CDR-L3 que comprende SEQ ID NO:266, una CDR-H1 que comprende SEQ ID NO:270, una CDR-H2 que comprende SEQ ID NO:273, y una CDR-H3 que comprende SEQ ID NO: 277.

En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de

unión al antígeno del mismo, comprende una CDR-L1 que comprende SEQ ID NO:259, una CDR-L2 que comprende SEQ ID NO:263, una CDR-L3 que comprende SEQ ID NO:267, una CDR-H1 que comprende SEQ ID NO:271, una CDR-H2 que comprende SEQ ID NO:274, y una CDR-H3 que comprende SEQ ID NO: 278.

En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, comprende una CDR-L1 que comprende SEQ ID NO:260, una CDR-L2 que comprende SEQ ID NO:264, una CDR-L3 que comprende SEQ ID NO:268, una CDR-H1 que comprende SEQ ID NO:271, una CDR-H2 que comprende SEQ ID NO:275, y una CDR-H3 que comprende SEQ ID NO: 279.

En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, comprende una CDR-L1 que comprende SEQ ID NO:20, una CDR-L2 que comprende SEQ ID NO:21, una CDR-L3 que comprende SEQ ID NO:208, una CDR-H1 que comprende SEQ ID NO:16, una CDR-H2 que comprende SEQ ID NO:226, y una CDR-H3 que comprende SEQ ID NO: 18.

En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, comprende las secuencias CDR-H1, CDR-H2, y CDR-H3 de SEQ ID NO:225.

En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, comprende las secuencias CDR-L1,

CDR-L2, y CDR-L3 de SEQ ID NO:207.

El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno puede comprender una VH que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90% idéntica a SEQ ID NO:225. La VH puede comprender una secuencia de aminoácidos al menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, idéntica a SEQ ID NO:225. La VH puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:225.

El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno puede comprender una VL que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90% idéntica a SEQ ID NO:207. La VL puede comprender una secuencia de aminoácidos al menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, idéntica a SEQ ID NO:207. La VL puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:207.

El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno puede comprender una HC que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, idéntica a SEQ ID NO:244. La HC puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:244.

El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno puede comprender una LC que comprende una secuencia de

aminoácidos al menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, idéntica a SEQ ID NO:209. La LC puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:209.

En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, comprende una CDR-L1 que comprende SEQ ID NO:20, una CDR-L2 que comprende SEQ ID NO:21, una CDR-L3 que comprende SEQ ID NO:22, una CDR-H1 que comprende SEQ ID NO:16, una CDR-H2 que comprende SEQ ID NO:211, y una CDR-H3 que comprende SEQ ID NO: 18.

En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, comprende las secuencias CDR-H1, CDR-H2, y CDR-H3 de SEQ ID NO:210.

En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, comprende las secuencias CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 de SEQ ID NO:91.

El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno puede comprender una VH que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90% idéntica a SEQ ID NO:210. La VH puede comprender una secuencia de aminoácidos al menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, idéntica a SEQ ID NO:210. La VH puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:210.

El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno puede comprender una VL que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90% idéntica a SEQ ID NO:91. La VL puede comprender una secuencia de aminoácidos al menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, idéntica a SEQ ID NO:91. La VL puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:91.

El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno puede comprender una HC que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, idéntica a SEQ ID NO:245. La HC puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:245.

El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno puede comprender una LC que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, idéntica a SEQ ID NO:93. La LC puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:93.

Sustituciones de la línea germinal

En ciertas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, comprende las siguientes secuencias CDR de cadena pesada: (i) CDR-H1 que comprende SEQ

ID NO:16, CDR-H2 que comprende SEQ ID NO:226, y CDR-H3 que comprende SEQ ID NO:18; y/o (ii) comprende las siguientes secuencias CDR de cadena ligera: CDR-L1 que comprende SEQ ID NO:20, CDR-L2 que comprende SEQ ID NO:21, y CDR-L3 que comprende SEQ ID NO:208.

En ciertas modalidades, se hacen no más de 11 o no más de 10, no más de 9, no más de 8, no más de 7, no más de 6, no más de 5, no más de 4, no más de 3, no más de 2 o no más de 1 sustitución en CDR-L1, en relación con SEQ ID NO:20. En ciertas modalidades, se hicieron no más de 6, no más de 5, no más de 4, no más de 3, no más de 3, no más de 2 o no más de una sustitución en CDR-L2, en relación con SEQ ID NO:21. En ciertas modalidades, se hicieron no más de 8, no más de 7, no más de 6, no más de 5, no más de 4, no más de 3, no más de 3, no más de 2 o no más de una sustitución en CDR-L3, en relación con SEQ ID NO:208. En algunas modalidades, se hicieron no más de 10, no más de 9, no más de 8, no más de 7, no más de 6, no más de 5, no más de 4, no más de 3, no más de 2 o no más de 1 sustitución en CDR-H1, en relación con SEQ ID NO:16. En algunas modalidades, se hicieron no más de no más de 17, no más de 16, no más de 15, no más de 14, no más de 13, no más de 12, no más de 11 o no más de 10, no más de 9,

no más de 8, no más de 7, no más de 6, no más de 5, no más de 4, no más de 3, no más de 2 o no más de 1 sustitución en CDR-H2, en relación con SEQ ID NO:211. En algunas modalidades, se hicieron no más de 12, no más de 11 o no más de 10, no más de 9, no más de 8, no más de 7, no más de 6, no más de 5, no más de 4, no más de 3, no más de 2 o no más de 1 sustitución en CDR-H3, en relación con SEQ ID NO:18. En ciertas modalidades, las sustituciones no cambiaron el valor de la afinidad de unión (K_D) por más de 1000 veces, más de 100 veces o 10 veces. En ciertas modalidades, la sustitución es una sustitución conservadora de acuerdo con la Tabla 1.

Tabla 1: Sustituciones Conservadoras

Residuo	Sustitución conservadora	Residuo	Sustitución conservadora
Ala	Ser	Leu	Ile, Val
Arg	Lys	Lys	Arg, Gln
Asn	Gln; His	Met	Leu, Ile
Asp	Glu	Phe	Met, Leu, Tyr
Cys	Ser	Ser	Thr; Gly
Gln	Asn	Thr	Ser, Val
Glu	Asp	Trp	Tyr
Gly	Pro	Tyr	Trp, Phe
His	Asn, Gln	Val	Ile, Leu
Ile	Leu, Val	Pro	-

En ciertas modalidades, la sustitución es la sustitución de la línea germinal humana en la cual se remplaza un residuo de CDR con el residuo de la línea germinal humana correspondiente, para incrementar el contenido de aminoácidos humanos y reducir la inmunogenicidad potencial del anticuerpo. Por ejemplo, si se utiliza el marco de la línea germinal DPK9 humana y se utiliza el anticuerpo IL-33-158LS ejemplar, entonces la alineación de la CDR-L1 del anticuerpo IL33-158LS (SEQ ID NO:20) y la línea germinal DPK9 humana es como sigue:

Posición	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4
Línea germinal DPK9 humana	R	A	S	Q	S	I	S	S	Y	L	N
IL33-158LS (SEQ ID NO:20)	**K**	A	S	Q	**N**	I	**N**	**K**	**H**	L	D 10

Para las posiciones 25 26, 27, 29, 33, y 34, el residuo de la línea germinal humana y el residuo de IL33-158LS correspondiente son los mismos, y no es posible una sustitución de la línea germinal. Para las posiciones 24, 28, 30, 31, y 32 (en negritas y subrayado), el residuo de la línea germinal humana y el residuo de IL33-158LS

correspondientes son diferentes. Los residuos de IL33-158LS en estas posiciones pueden remplazarse con el residuo de la línea germinal DPK9 humana correspondiente para incrementar aún más el contenido de residuo humano.

Los métodos y bibliotecas para introducir los residuos de la línea germinal humana en las CDR del anticuerpo se describen en detalle en la solicitud provisional de los Estados Unidos 62/162,905, y (Townsend et al., 2015, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 112(50):15354-15359), y ambos se incorporan en la presente para referencia en su totalidad.

El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, puede comprender una VH que comprende una secuencia de marco de VH de la línea germinal humana. La secuencia de marco de VH puede ser a partir de una línea germinal de VH3 humana, una línea germinal de VH1, una línea germinal de VH5 o una línea germinal de VH4. Los marcos preferidos de cadena pesada de la línea germinal humana son marcos derivados de las líneas germinales de VH1, VH3 o VH5. Por ejemplo, pueden utilizarse los marcos de VH de las siguientes líneas germinales: IGHV3-23, IGHV3-7 o IGHV1-69 (los nombres de las líneas germinales se basan en la definición de línea germinal

de IMGT). Los marcos preferidos de cadena ligera de la línea germinal humana son marcos derivados de las líneas germinales VK o Vλ. Por ejemplo, pueden utilizarse los marcos de VL de las siguientes líneas germinales: IGKV1-39 o IGKV3-20 (los nombres de las líneas germinales se basan en la definición de línea germinal de IMGT). De forma alternativa o en adición, la secuencia de marco puede ser una secuencia de marco de consenso de la línea germinal humana, tal como el marco de la secuencia de consenso de Vλ1 humana, secuencia de consenso de VK1, secuencia de consenso de VK2, secuencia de consenso de VK3, secuencia de consenso de la línea germinal de VH3, secuencia de consenso de la línea germinal de VH1, secuencia de consenso de la línea germinal de VH5 o secuencia de consenso de la línea germinal de VH4. Las secuencias de marco de la línea germinal humana se encuentran disponibles a partir de diversas bases de datos públicas, tales como la base V, IMGT, NCBI o Abysis.

El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, puede comprender un marco de VL que comprende una secuencia de marco de VL de línea germinal humana. El marco de VL puede comprender una o más sustituciones, adiciones o supresiones de aminoácidos, mientras que aún retienen la

similaridad funcional y estructural con la línea germinal a partir de la cual se derivan. En algunos aspectos, el marco de VL es al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% idéntica a una secuencia de marco de VL de línea germinal humana. En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, comprende un marco de VL que comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 sustituciones, adiciones o supresiones de aminoácidos en relación con la secuencia de marco de VL de línea germinal humana. En algunos aspectos, las 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones, adiciones o supresiones de aminoácidos únicamente se encuentran en las regiones de marco. En algunos aspectos, el % de identidad se basa en la similaridad con VL que excluyen aquellas porciones en la presente definidas como las CDR.

El marco de VL de la línea germinal humana puede ser el marco de DPK9 (nombre IMGT: IGKV1-39). El marco de VL de la línea germinal humana puede ser el marco de DPK12 (nombre IMGT: IGKV2D-29). El marco de VL de la línea germinal humana puede ser el marco de DPK18 (nombre IMGT: IGKV2-30). El marco de VL de la línea germinal humana puede ser el marco

de DPK24 (nombre IMGT: IGKV4-1). El marco de VL de la línea germinal humana puede ser el marco de HK102_V1 (nombre IMGT: IGKV1-5). El marco de VL de la línea germinal humana puede ser el marco de DPK1 (nombre IMGT: IGKV1-33). El marco de VL de la línea germinal humana puede ser el marco de DPK8 (nombre IMGT: IGKV1-9). El marco de VL de la línea germinal humana puede ser el marco de DPK3 (nombre IMGT: IGKV1-6).El marco de VL de la línea germinal humana puede ser el marco de DPK21 (nombre IMGT: IGKV3-15). El marco de VL de la línea germinal humana puede ser el marco de Vg_38K (nombre IMGT: IGKV3-11). El marco de VL de la línea germinal humana puede ser el marco de DPK22 (nombre IMGT: IGKV3-20). El marco de VL de la línea germinal humana puede ser el marco de DPK15 (nombre IMGT: IGKV2-28). El marco de VL de la línea germinal humana puede ser el marco de DPL16 (nombre IMGT: IGLV3-19). El marco de VL de la línea germinal humana puede ser el marco de DPL8 (nombre IMGT: IGLV1-40). El marco de VL de la línea germinal humana puede ser el marco de V1-22 (nombre IMGT: IGLV6-57). El marco de VL de la línea germinal humana puede ser el marco de la secuencia de consenso de Vλ humana. El marco de VL de la línea germinal humana puede ser el marco de la secuencia de consenso de Vλ1 humana. El marco de VL de la

línea germinal humana puede ser el marco de la secuencia de consenso de Vλ3 humana. El marco de VL de la línea germinal humana puede ser el marco de la secuencia de consenso de VK humana. El marco de VL de la línea germinal humana puede ser el marco de la secuencia de consenso de VK1 humana. El marco de VL de la línea germinal humana puede ser el marco de la secuencia de consenso de VK2 humana. El marco de VL de la línea germinal humana puede ser el marco de la secuencia de consenso de VK3 humana.

En algunos aspectos, el marco de VL es DPK9. También se predice que otras regiones de marco similares suministran los anticuerpos ventajosos de la invención que comprenden las CDR de SEQ ID NOs: 257, 261, una 265; o SEQ ID NOs: 258, 262, y 266; o SEQ ID NOs: 259, 263, y 267; o SEQ ID NOs: 260, 264, una 268; o SEQ ID NOs: 20, 21, y 208; incluyendo DPK5, DPK4, DPK1, IGKV1-5*01, DPK24, DPK21, DPK15, IGKV1-13*02, IGKV1-17*01, DPK8, IGKV3-11*01, y DPK22 que comprenden 99, 97, 97, 96, 80, 76, 66, 97, 97, 96, 76, y 74 % de identidad respectivamente con la región FW de DPK-9 y una o pocas diferencias de aminoácidos en las características estructurales comunes (Numeración de Kabat) (A) residuos directamente debajo de CDR (Zona de Vernier), L2, L4, L35,

L36, L46, L47, L48, L49, L64, L66, L68, L69, L71 , (B) Residuos del paquete de las cadenas de VH/VL: L36, L38, L44, L46, L87 y (C) residuos L2, L48, L64, L71 de soporte estructural de CDR canónicas (véase Lo, "Antibody Humanization by CDR Grafting", (2004) Antibody Engineering, Vol. 248, Methods in Molecular Biology pp 135-159 y O'Brien y Jones, "Humanization of Monoclonal Antibodies by CDR Grafting", (2003) Recombinant Antibodies for Cancer Therapy, Vol. 207, Methods in Molecular Biology pp 81-100). Se prefieren en particular regiones de marco de DPK5, DPK4, DPK1, IGKV1-5*01, DPK24, DPK21, DPK15 que comparten 99, 97, 97, 96, 80, 76, 66% de identidad para DPK9 respectivamente y no tienen diferencias de aminoácidos en estas características estructurales comunes. En algunos aspectos, el % de identidad se basa en la similaridad con las VL que excluyen aquellas porciones en la presente definidas como las CDR.

Los residuos en las CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 de los anticuerpos (y fragmentos) de la invención pueden sustituirse con los residuos de la línea germinal correspondiente como se muestran en la **Tabla 2.**

Tabla 2

SEQ ID		Cadena ligera
280	DPK9 CDR-L1	RASQSISSYLN
281	DPK9 CDR-L2	AASSLQS
282	DPK9 CDR-L3	QQSYSTP
283	DPK12 CDR-L1	KSSQSLLHSDGKTYLY
284	DPK12 CDR-L2	EVSNRFS
285	DPK12 CDR-L3	MQSIQLP
286	DPK18 CDR-L1	RSSQSLVYSDGNTYLN
287	DPK18 CDR-L2	KVSNRDS
288	DPK18 CDR-L3	MQGTHWP
289	DPK24 CDR-L1	KSSQSVLYSSNNKNYLA
290	DPK24 CDR-L2	WASTRES
291	DPK24 CDR-L3	QQYYSTP
292	HK102_V1 CDR-L1	RASQSISSWLA
293	HK102_V1 CDR-L2	DASSLES
294	HK102_V1 CDR-L3	QQYNSYS
295	DPK1 CDR-L1	QASQDISNYLN
296	DPK1 CDR-L2	DASNLET
297	DPK1 CDR-L3	QQYDNLP
298	DPK8 CDR-L1	RASQGISSYLA

299	DPK8 CDR-L2	AASTLQS
300	DPK8 CDR-L3	QQLNSYP
301	DPK21 CDR-L1	RASQSVSSNLA
302	DPK21 CDR-L2	GASTRAT
303	DPK21 CDR-L3	QQYNNWP
304	Vg_38K CDR-L1	RASQSVSSYLA
305	Vg_38K CDR-L2	DASNRAT
306	Vg_38K CDR-L3	QQRSNWP
307	DPK22 CDR-L1	RASQSVSSSYLA
308	DPK22 CDR-L2	GASSRAT
309	DPK22 CDR-L3	QQYGSSP
310	DPK15 CDR-L1	RSSQSLLHSNGYNYLD
311	DPK15 CDR-L2	LGSNRAS
312	DPK15 CDR-L3	MQALQTP
313	DPL16 CDR-L1	QGDSLRSYYAS
314	DPL16 CDR-L2	GKNNRPS
315	DPL16 CDR-L3	NSRDSSGNH
316	DPL8 CDR-L1	TGSSSNIGAGYDVH
317	DPL8 CDR-L2	GNSNRPS
318	DPL8 CDR-L3	QSYDSSLSG
319	V1-22 CDR-L1	TRSSGSIASNYVQ
320	V1-22 CDR-L2	EDNQRPS
321	V1-22 CDR-L3	QSYDSSN

345	VK2 CDR-L2	(K/T)(V/I)SNR(A/F)S
346	VK2 CDR-L3	MQATQFP
347	VK3 CDR-L1	RASQS(S/V)(S/V)SSYLA
348	VK3 CDR-L2	GASTRAT
349	VK3 CDR-L3	QQY(S/N/G/H)NWP
350	DPK3 CDR-L1	RASQGIRNDLG
351	DPK3 CDR-L2	AASSLQS
352	DPK3 CDR-L3	LQDYNYPLT

Las secuencias alternativas se proporcionan para la secuencia de consenso con y sin espacios. En las posiciones donde no hay consenso, los residuos en ( ) son aquellos que están atados para los residuos más frecuentes.

El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, puede comprender una estructura de VH que comprende una secuencia de marco de VH de la línea germinal humana. El marco de VH puede comprender una o más sustituciones, adiciones o supresiones de aminoácidos, mientras que aún retienen la similaridad funcional y estructural con la línea germinal a partir de la cual se derivan. En algunos aspectos, el marco de VH es al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al

menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% idéntica a una secuencia de marco de VH de la línea germinal humana. En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, comprende una estructura de VH que comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 sustituciones, adiciones o supresiones de aminoácidos en relación con la secuencia de marco de VH de la línea germinal humana. En algunos aspectos, las 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones, adiciones o supresiones de aminoácidos únicamente se encuentran en las regiones de marco. En algunos aspectos, el % de identidad se basa en la similaridad con VH que excluyen aquellas porciones en la presente definidas como las CDR.

El marco de VH de la línea germinal humana puede ser el marco de DP54 o IGHV3-7. El marco de VH de la línea germinal humana puede ser el marco de DP47 o IGHV3-23. El marco de VH de la línea germinal humana puede ser el marco de DP71 o IGHV4-59. El marco de VH de la línea germinal humana puede ser el marco de DP75 o IGHV1-2_02. El marco de VH de la línea germinal humana puede ser el marco de DP10 o IGHV1-69. El marco de VH de la línea germinal humana puede ser el marco de DP7 o IGHV1-46. El marco de VH de la línea germinal humana

puede ser el marco de DP49 o IGHV3-30. El marco de VH de la línea germinal humana puede ser el marco de DP51 o IGHV3-48. El marco de VH de la línea germinal humana puede ser el marco de DP38 o IGHV3-15. El marco de VH de la línea germinal humana puede ser el marco de DP79 o IGHV4-39. El marco de VH de la línea germinal humana puede ser el marco de DP78 o IGHV4-30-4. El marco de VH de la línea germinal humana puede ser el marco de DP73 o IGHV5-51. El marco de VH de la línea germinal humana puede ser el marco de DP50 o IGHV3-33. El marco de VH de la línea germinal humana puede ser el marco de DP46 o IGHV3-30-3. El marco de VH de la línea germinal humana puede ser el marco de DP31 o IGHV3-9. El marco de VH de la línea germinal humana puede ser el marco de la secuencia de consenso de la línea germinal de VH humana. El marco de VH de la línea germinal humana puede ser el marco de la secuencia de consenso de la línea germinal de VH3 humana. El marco de VH de la línea germinal humana puede ser el marco de la secuencia de consenso de la línea germinal de VH5 humana. El marco de VH de la línea germinal humana puede ser el marco de la secuencia de consenso de la línea germinal de VH1 humana. El marco de VH de la línea germinal humana puede ser el marco de la secuencia de consenso de la línea germinal de VH4

humana.

En algunos aspectos, el marco de VH es DP-54. También se predicen otras regiones similares de estructura para suministrar los anticuerpos ventajosos de la invención que comprenden las CDR de SEQ ID NOs: 269, 272, y 276; o SEQ ID NOs: 270, 273, y 277; o SEQ ID NOs: 271, 274, y 278; o SEQ ID NOs: 271, 275, y 278; o SEQ ID NOs: 16, 226, y 18; incluyendo DP-50, IGHV3-30*09, IGHV3-30*15, IGHV3-48*01, DP-77, DP-51, IGHV3-66*01, DP-53, DP-48, IGHV3-53*01, IGHV3-30*02, y DP-49 que comprenden 93, 92, 92, 99, 97, 97, 96, 96, 94, 94, 93, 92 % de identidad respectivamente con la región FW de DP-54 y una o pocas diferencias de aminoácidos en las características estructurales comunes (Numeración de Kabat) (A) residuos directamente debajo de las CDR (Zona de Vernier), H2, H47, H48, y H49, H67, H69, H71, H73, H93, H94 , (B) Residuos de paquete de las cadenas de VH/VL: H37, H39, H45, H47, H91, H93 y (C) residuos de soporte estructural de las CDR canónicas de H24, H71, H94 (véase Lo 2004, y O'Brien y Jones 2003). Se prefieren en particular regiones de marco de DP-50, IGHV3-30*09, IGHV3-30*15 que comparten 93, 92 y 92 % de identidad para DP-54 respectivamente y no tienen diferencias de aminoácidos en estas características

estructurales comunes. En algunos aspectos, el % de identidad se basa en la similaridad con las VH que excluyen aquellas porciones en la presente definidas como las CDR.

Los residuos en las CDR-H1, CDR-H2, y CDR-H3 de los anticuerpos (y fragmentos) de la invención pueden sustituirse con los residuos de la línea germinal correspondientes como se muestran en la **Tabla 3.**

Tabla 3

SEQ ID		Cadena pesada
353	DP54 CDR-H1	GFTFSSYWMS
354	DP54 CDR-H2	ANIKQDGSEKYYVDSVKG
355	DP47 CDR-H1	GFTFSSYAMS
356	DP47 CDR-H2	AISGSGGSTYYADSVKG
357	DP71 CDR-H1	GGSISSYYWS
358	DP71 CDR-H2	GYIYYSGSTNYNPSLKS
359	DP75 CDR-H1	GYTFTGYYMH
360	DP75 CDR-H2	GWINPNSGGTNYAQKFQG
361	DP10 CDR-H1	GGTFSSYAIS
362	DP10 CDR-H2	GGIIPIFGTANYAQKFQG
363	DP7 CDR-H1	GYTGTSYYMH
364	DP7 CDR-H2	GIINPSGGSTSYAQKFQG
365	DP49 CDR-H1	GFTFSSYGMH
366	DP49 CDR-H2	AVISYDGSNKYYADSVKG
367	DP51 CDR-H1	GFTFSSYSMN

368	DP51 CDR-H2	SYISSSSSTIYYADSVKG
369	DP38 CDR-H1	GFTFSNAWMS
370	DP38 CDR-H2	GRIKSKTDGGTTDYAAPVKG
371	DP79 CDR-H1	GGSISSSSYYWG
372	DP79 CDR-H2	GSIYYSGSTYYNPSLKS
373	DP78 CDR-H1	GGSISSGDYYWS
374	DP78 CDR-H2	GYIYYSGSTYYNPSLKS
375	DP73 CDR-H1	GYSFTSYWIG
376	DP73 CDR-H2	GIIYPGDSDTRYSPSFQG
377 378	VH de consenso de CDR-H1	GFTFSSYAM(H/S) o GFTFSSYAM(H/S)WS
379 380	VH de consenso de CDR-H2	GWISPNGGSTYYADSVKG o GWISPKANGGSTYYADSVKG
381	VH3 de consenso de CDR-H1	GFTFSSYAMS
382 383	VH3 de consenso de CDR-H2	SVISSDG(G/S)STYYADSVKG o SVISSKADG(G/S)STYYADSVKG
384	VH5 de consenso de CDR-H1	GYSFTSYWI(S/G/H)
385	VH5 de consenso de CDR-H2	G(R/I/S)IYPGDSDTRYSPSFQG
386	VH1 de consenso de CDR-H1	GYTFTSY(A/Y)(I/M)H

387	VH1 de consenso de CDR-H2	GWINP(G/Y)NGNTNYAQKFQ
388	VH4 de consenso de CDR-H1	GGSISSG(N/Y)YYWS
389	VH4 de consenso de CDR-H2	GYIYYSGSTYYNPSLKS
390	DPK50 CDR-L1	GFTFSSYGMH
391	DPK50 CDR-L2	VIWYDGSNKYYADSAKG
392	DPK46 CDR-L1	GFTFSSYAMH
393	DPK46 CDR-L2	VISYDGSNKYYADSVKG
394	DPK31 CDR-L1	GFTFDDYAMH
395	DPK31 CDR-L2	GISWNSGSIGYADSVKG

Las secuencias alternativas se proporcionan para la secuencia de consenso con y sin espacios. En las posiciones donde no hay consenso, los residuos en ( ) son aquellos que están atados para la mayoría de los residuos frecuentes.

En ciertas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo descrito en la presente comprende (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos

95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO:225, y/o (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 50%, al menos 60%, al menos 66%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 76%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO:207. Cualquier combinación de estas secuencias de VL y VH también se abarcan por la invención.

En ciertas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo descrito en la presente comprende (i) una HC que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO:244; y/o (ii) una LC que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO:209. Cualquier

combinación de estas secuencias de HC y LC también se abarcan por la invención.

En ciertas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo descrito en la presente comprende un dominio Fc. El dominio Fc puede derivarse de IgA (por ejemplo, IgA_1 o IgA_2), IgG, IgE o IgG (por ejemplo, IgG_1, IgG_2, IgG_3 o IgG_4).

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo descrito en la presente comprende (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% idéntica a uno de los grupos que consisten de SEQ ID NOs: 14, 32, 43, 54, 61, 72, 90, 94, 97, 101, 106, 111, 113, 118, 121, 124, 126, 129, 132, 135, 138, 141, 144, 147, 150, 152, 155, 158, 161, 163, 165, 167, 170, 173, 176, 179, 182, 184, 186, 201, 204, 210, 213, 216, 219, 222, 225, 228, 231, y 234, y/o (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al

menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% idéntica a cualquiera de SEQ ID NOs:19, 36, 47, 56, 65, 76, 81, 84, 86, 88, 91, 98, 103, 108, 115, 189, 192, 195, 198, y 207. Cualquier combinación de estas secuencias de VL y VH también se abarcan por la invención. En algunos aspectos, la VH no es una o más seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NOs:43, 54, y 101. En algunos aspectos, la VL no es una o más seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NOs:47, 56, y 103.

También se proporciona por la invención un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, que compite para unirse a IL-33 humana con cualquiera del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo descrito en la presente, tal como cualquiera de los anticuerpos provistos en la presente (o fragmento de unión al antígeno del mismo). Por ejemplo, si la unión de un anticuerpo o una porción de unión al antígeno del mismo a IL-33 humana dificulta la unión posterior a IL-33 humana por IL33-158LS, el anticuerpo o una porción de unión al antígeno del mismo compite con IL33-158LS para la unión a IL-33 humana.

También se proporciona por la invención un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, que se une al mismo epítopo de IL-33 humana como cualquiera del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo descrito en la presente, tal como cualquiera de los anticuerpos o fragmento de unión al antígeno del mismo provisto en la presente. Por ejemplo, el ensayo de competencia del anticuerpo (y análisis del epítopo que se superpone) puede evaluarse por SPR, como se describe en detalle en la presente.

Los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno provistos por la invención incluyen anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, fragmentos de anticuerpo (por ejemplo, Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, Fc, etc.), anticuerpos quiméricos, anticuerpos biespecíficos, anticuerpos heteroconjugados, de cadena simple (ScFv), mutantes de los mismos, proteínas de fusión que comprenden una porción de anticuerpo, anticuerpos de dominio (dAbs), anticuerpos humanizados, y cualquier otra configuración modificada de la molécula de inmunoglobulina que comprende un sitio de reconocimiento de antígeno de la especificidad requerida, que incluye las variantes de glicosilación de anticuerpos,

variantes de las secuencias de aminoácidos, y anticuerpos modificados de forma covalente. Los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno pueden ser de murino, rata, de humano o de cualquier otro origen (que incluye anticuerpos quiméricos o humanizados). En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo quimérico, humanizado o humano. En ciertas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo humano. En ciertas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo humanizado.

DEPÓSITO BIOLÓGICO

Los materiales representativos de la presente invención se depositaron en la Colección americana de Tipos de cultivo, 10801 University Boulevard, Manassas, Va. 20110-2209, EE. UU, el 23 de diciembre de 2015. El vector de VH-IL33-158LS que tiene el No. de Acceso de ATCC PTA-122724 comprende una inserción de ADN que codifica la región variable de cadena pesada del anticuerpo IL33-158LS, y el vector VL-IL33-158LS que el No. de Acceso de ATCC PTA-122725 comprende una inserción de ADN que codifica la región variable de cadena ligera del anticuerpo IL33-158LS. Los depósitos se hicieron bajo las condiciones del Tratado de

Budapest sobre el Reconocimiento internacional del Depósito de Microorganismos para el Propósito del Procedimiento y Regulaciones de Patentes en virtud del mismo (Tratado de Budapest). Esto garantiza el mantenimiento de un cultivo viable del depósito durante 30 años a partir de la fecha de depósito. El depósito se hará disponible por ATCC bajo los términos del Tratado de Budapest, y sujeto a un acuerdo entre Pfizer Inc. y ATCC, que asegura la disponibilidad permanente y no restringida de la progenie del cultivo del depósito al público después de la emisión de la patente de los Estados Unidos pertinente o abierta al público de cualquier solicitud de patente de los Estados Unidos o extranjera, lo que sea primero, y garantiza la disponibilidad de la progenie para uno determinado por el Comisionado de Patentes y marcas comerciales de los Estados Unidos para intitularse en el mismo de acuerdo con 35 U.S.C. Sección 122 y las reglas del Comisionado en virtud del mismo (que incluye 37 C.F.R. Sección 1.14 con referencia particular a 886 OG 638).

El cesionario de la presente solicitud ha acordado que si un cultivo de los materiales en el depósito puede morir o perderse o destruirse cuando se cultiva bajo condiciones adecuadas, los materiales se remplazarán

inmediatamente después de la notificación con otros o el mismo. La disponibilidad del material depositado no debe interpretarse como una licencia para practicar la invención en infracción de los derechos otorgados bajo la autoridad de cualquier gobierno de acuerdo con sus leyes de patentes.

ÁCIDOS NUCLEICOS

La invención también proporciona polinucleótidos que codifican cualquiera de los anticuerpos, que incluyen porciones de anticuerpos y anticuerpos modificados descritos en la presente. La invención también proporciona un método para elaborar cualquiera de los polinucleótidos descritos en la presente. Los polinucleótidos pueden hacerse y expresarse por procedimientos conocidos en la técnica.

La secuencia de un anticuerpo deseado, fragmento de anticuerpo definido o fragmento de unión al antígeno del mismo, y el ácido nucleico que codifica tal anticuerpo o fragmento del mismo, puede determinarse utilizando técnicas de secuenciación convencionales. Una secuencia de ácidos nucleicos que codifica un anticuerpo deseado, fragmento de anticuerpo definido o fragmento de unión al antígeno del mismo, puede insertarse en diversos vectores (tales como

vectores de clonación y expresión) para la producción y caracterización recombinante. Un ácido nucleico que codifica la cadena pesada, fragmento de anticuerpo definido o un fragmento de unión al antígeno de cadena pesada, y un ácido nucleico que codifica la cadena ligera, fragmento de anticuerpo definido o un fragmento de unión al antígeno de la cadena ligera, puede clonarse en el mismo vector o vectores diferentes.

En un aspecto, la invención proporciona polinucleótidos que codifican las secuencias de aminoácidos de cualquiera de los siguientes anticuerpos IL-33 y porciones de unión al antígeno de los mismos: 7E8_quimera, 9B3_quimera, 9B3_quimera_huJseg, injerto de CDR 7E8, IL33-10, injerto de CDR 9B3, 9B3_1, 9B3_2A, 9B3_2B, 9B3_3, 9B3_5, 9B3_7 9B3_13, 9B3_15, 9B3_17, 9B3_22, 9B3_31V2, 9B3_36, 9B3_79, 9B3_124, 9B3_162, 7E8H/9B3K, 9B3_563, IL33-11, IL33-12, IL33-13, IL33-45, IL33-55, IL33-56, IL33-57, IL33-58, IL33-61, IL33-62, IL33-68, IL33-74, IL33-75, IL33-80, IL33-81, IL33-103, IL33-117, IL33-136, IL33-153, IL33-154, IL33-155, IL33-156, IL33-157, IL33-158, IL33-167, IL33-168, IL33-169, IL33-170, IL33-171, IL33-172, IL33-175, IL33-186, IL33-187, IL33-188,IL33-158-152, IL33-167-153, IL33-158LS, e IL33-167LS.

La invención proporciona polinucleótidos que codifican las secuencias de aminoácidos un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, que se unen sustancialmente al mismo epítopo como un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste de: 7E8_quimera, 9B3_quimera, 9B3_quimera_huJseg, injerto de CDR 7E8, IL33-10, injerto de CDR 9B3, 9B3_1, 9B3_2A, 9B3_2B, 9B3_3, 9B3_5, 9B3_7 9B3_13, 9B3_15, 9B3_17, 9B3_22, 9B3_31V2, 9B3_36, 9B3_79, 9B3_124, 9B3_162, 7E8H/9B3K, 9B3_563, IL33-11, IL33-12, IL33-13, IL33-45, IL33-55, IL33-56, IL33-57, IL33-58, IL33-61, IL33-62, IL33-68, IL33-74, IL33-75, IL33-80, IL33-81, IL33-103, IL33-117, IL33-136, IL33-153, IL33-154, IL33-155, IL33-156, IL33-157, IL33-158, IL33-167, IL33-168, IL33-169, IL33-170, IL33-171, IL33-172, IL33-175, IL33-186, IL33-187, IL33-188,IL33-158-152, IL33-167-153, IL33-158LS, e IL33-167LS.

La invención proporciona polinucleótidos que codifican las secuencias de aminoácidos de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, que compite para unirse a IL-33 con un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste de: 7E8_quimera, 9B3_quimera, 9B3_quimera_huJseg, injerto de CDR 7E8, IL33-10, injerto de CDR 9B3, 9B3_1,

9B3_2A, 9B3_2B, 9B3_3, 9B3_5, 9B3_7 9B3_13, 9B3_15, 9B3_17, 9B3_22, 9B3_31V2, 9B3_36, 9B3_79, 9B3_124, 9B3_162, 7E8H/9B3K, 9B3_563, IL33-11, IL33-12, IL33-13, IL33-45, IL33-55, IL33-56, IL33-57, IL33-58, IL33-61, IL33-62, IL33-68, IL33-74, IL33-75, IL33-80, IL33-81, IL33-103, IL33-117, IL33-136, IL33-153, IL33-154, IL33-155, IL33-156, IL33-157, IL33-158, IL33-167, IL33-168, IL33-169, IL33-170, IL33-171, IL33-172, IL33-175, IL33-186, IL33-187, IL33-188,IL33-158-152, IL33-167-153, IL33-158LS, e IL33-167LS.

La invención proporciona polinucleótidos que codifican una o más proteínas que comprenden la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de: (i) SEQ ID NOs:1-279.

La invención proporciona polinucleótidos que comprenden la secuencia de ácidos nucleicos cuando se establece como una o más de SEQ ID NOs: 398, 399, 400, y 401. La invención proporciona un polinucleótido que comprende la secuencia de ácidos nucleicos cuando se establece como SEQ ID NO:398. La invención proporciona un polinucleótido que comprende la secuencia de ácidos nucleicos cuando se establece como SEQ ID NO:399. La invención proporciona un polinucleótido que comprende la secuencia de ácidos nucleicos

cuando se establece como SEQ ID NO:400. La invención proporciona un polinucleótido que comprende la secuencia de ácidos nucleicos cuando se establece como SEQ ID NO:401.

La invención proporciona un polinucleótido que comprende una o ambas de las secuencias de codificación de la inserción de ADN de la molécula de ácidos nucleicos depositada con la ATCC y tiene el No. de Acceso PTA-122724, y No. de Acceso PTA-122725. La invención proporciona un polinucleótido que comprende la molécula de ácidos nucleicos depositada con la ATCC y tiene el No. de Acceso PTA-122724. La invención proporciona un polinucleótido que comprende la molécula de ácidos nucleicos depositada con la ATCC y tiene el No. de Acceso PTA-122725.

La invención proporciona células que comprenden una o más moléculas de ácidos nucleicos como se establece en una o más de SEQ ID NOs: 398, 399, 400, y 401. La invención proporciona células que comprenden una o más moléculas de ácidos nucleicos como se establece en SEQ ID NOs:398 y 399. La invención proporciona células que comprenden una o más moléculas de ácidos nucleicos como se establece en SEQ ID NOs:400 y 401.

En otro aspecto, la invención proporciona

polinucleótidos y variantes de los mismos que codifican una anticuerpo anti-IL-33, en donde tales polinucleótidos variantes comparten al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 87%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia en cualquiera de las secuencias de ácidos nucleicos específicas descritas en la presente. Estas cantidades no significan ser limitantes, y los incrementos entre los porcentajes mencionados se visualizan específicamente como parte de la descripción.

La invención proporciona polipéptidos que codifican por las moléculas de ácidos nucleicos descritas en la presente.

En una modalidad, los dominios de VH y VL o una porción de unión al antígeno del mismo o HC o LC de longitud completa, se codifican por polinucleótidos por separado. Alternativamente, VH y VL o una porción de unión al antígeno de las mismas o HC y LC, se codifican por un solo polinucleótido.

Los polinucleótidos complementarios a cualquiera de tales secuencias también se abarcan por la presente

descripción. Los polinucleótidos pueden ser de una sola hebra (de codificación o antisentido) o de doble hebra, y pueden ser de ADN (genómico, ADNc o sintético) o moléculas de ARN. Las molécula de ARN incluyen moléculas de ARNHn, que contienen intrones y corresponden con una molécula de ADN de una manera uno a uno, y moléculas de ARNm, que no contienen intrones. Las secuencias de codificación o no codificación adicionales pueden, pero no necesitan encontrarse presentes dentro de un polinucleótido de la presente descripción, y un polinucleótido puede pero no necesita enlazarse a otras moléculas y/o materiales de soporte.

Los polinucleótidos pueden comprender una secuencia nativa (es decir, una secuencia endógena que codifica un anticuerpo o una porción del mismo) o puede comprender una variante de tal secuencia. Las variantes de polinucleótidos contienen una o más sustituciones, adiciones, supresiones y/o inserciones de modo que no disminuya la inmunorreactividad del polipéptido codificado en relación con una molécula inmunorreactiva nativa. El efecto sobre la inmunorreactividad del polipéptido codificado puede evaluarse como se describe en la presente. En algunas modalidades, las variantes que muestran al menos alrededor de 70% de identidad, en algunas

modalidades, al menos alrededor de 80% de identidad, en algunas modalidades, al menos alrededor de 90% de identidad, y en algunas modalidades, al menos alrededor de 95% de identidad para una secuencia de polinucleótidos que codifica un anticuerpo nativo o una porción del mismo. Estas cantidades no significan ser limitantes, y los incrementos entre los porcentajes mencionados se visualizan específicamente como parte de la descripción.

Se dice que dos secuencias de polinucleótidos o polipéptidos son "idénticas" si la secuencia de nucleótidos o aminoácidos en las dos secuencias es la misma cuando se alinean para una máxima correspondencia como se describe a continuación. Las comparaciones entre las dos secuencias se realizan típicamente al comparar las secuencias sobre una ventana de comparación para identificar y comparar regiones locales de similaridad de secuencias. Como se utiliza en la presente, una "ventana de comparación" se refiere a un segmento de al menos alrededor de 20 posiciones contiguas, usualmente de 30 alrededor de 75 o de 40 a alrededor de 50, en el cual puede compararse una secuencia con una secuencia de referencia del mismo número de posiciones contiguas después de dos secuencias que se alinean de forma óptima.

La alineación óptima de las secuencias para la comparación puede llevarse a cabo utilizando el programa MegAlign® en el software de bioinformática del departamento Lasergene® (DNASTAR®, Inc., Madison, WI), utilizando parámetros por defecto. Este programa abarca diversos esquemas de alineación descritos en las siguientes referencias: Dayhoff, M.O., 1978, Un modelo de cambio evolutivo en proteínas - Matrices para detectar relaciones distantes. En: Dayhoff, M.O. (ed.) Atlas de secuencias y Estructuras de Proteínas, Fundación Nacional de Investigación Biomédica, Washington DC Vol. 5, Supl. 3, pp. 345-358; Hein J., 1990, Unified Approach to Alignment y Phylogenes pp. 626-645 Methods in Enzymology vol. 183, Academic Press, Inc., San Diego, CA; Higgins, D.G. y Sharp, P.M., 1989, CABIOS 5:151-153; Myers, E.W. y Muller W., 1988, CABIOS 4:11-17; Robinson, E.D., 1971, Comb. Theor. 11:105; Santou, N., Nes, M., 1987, Mol. Biol. Evol. 4:406-425; Sneath, P.H.A. y Sokal, R.R., 1973, Numerical Taxonomy the Principles y Practice of Numerical Taxonomy, Freeman Press, San Francisco, CA; Wilbur, W.J. y Lipman, D.J., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:726-730.

En algunas modalidades, el "porcentaje de identidad

de secuencias" se determinó al comparar dos secuencias alineadas de forma óptima sobre una ventana de comparación de al menos 20 posiciones, en donde la porción del polinucleótido o secuencia de polipéptidos en la ventana de comparación puede comprender adiciones o supresiones (es decir, espacios) de 20 por ciento o menos, usualmente de 5 a 15 por ciento o de 10 a 12 por ciento, cuando se compara con las secuencias de referencia (lo cual no comprende adiciones o supresiones) para la alineación óptima de las dos secuencias. El porcentaje se calcula al determinar el número de posiciones en el cual las bases idénticas de ácidos nucleicos o residuos de aminoácidos aparecen en ambas secuencias para producir el número de posiciones que coinciden, dividir el número de posiciones que coinciden por el número total de posiciones en la secuencia de referencia (es decir, el tamaño de la ventana) y multiplicar los resultados por 100 para producir el porcentaje de identidad de secuencia.

Las variantes también pueden o de forma alternativa ser sustancialmente homólogas a un gen nativo o una porción o complemento del mismo. Tales variantes de polinucleótidos son capaces de hibridarse bajo condiciones moderadamente

astringentes en una secuencia de ADN de origen natural que codifica un anticuerpo nativo (o una secuencia complementaria).

Las "condiciones moderadamente astringentes" adecuadas incluyen el lavado previo en una solución de 5X SSC, SDS al 0.5%, EDTA 1.0 mM (pH 8.0); se hibridaron a 50°C-65°C, 5X SSC, durante la noche; seguido por lavado dos veces a 65°C durante 20 minutos con cada una de 2X, 0.5X y 0.2X SSC que contenía SDS al 0.1%.

Como se utiliza en la presente, "condiciones altamente astringentes" o "condiciones de alta astringencia" son aquellas que: (1) emplean baja fuerza iónica y alta temperatura de lavado, por ejemplo, cloruro de sodio 0.015 M/citrato de sodio 0.0015 M/dodecil sulfato de sodio al 0.1% a 50°C; (2) emplear durante la hibridación un agente desnaturalizante, tal como formamida, por ejemplo, formamida al 50% (v/v) con albúmina de suero de bovino al 0.1% /Ficoll al 0.1% /polivinilpirrolidona al 0.1%/solución reguladora de fosfato de sodio 50 mM a pH 6.5 con cloruro de sodio 750 mM, citrato de sodio 75 mM a 42°C; o (3) emplear formamida al 50%, 5X SSC (NaCl 0.75 M, citrato de sodio 0.075 M), fosfato de sodio 50 mM (pH 6.8), pirofosfonato de sodio 0.1%, 5X

solución de Denhardt, ADN de esperma de salmón por ultrasonido (50 µg/mL), SDS al 0.1%, y sulfato de dextrán al 10% a 42°C, con lavados a 42°C en 0.2X SSC (cloruro de sodio/citrato de sodio) y formamida al 50% a 55°C, seguida por un lavado de alta astringencia que consiste de 0.1X SSC que contiene EDTA a 55°C. El técnico experimentado reconocerá cómo ajustar la temperatura, fuerza iónica, etc., como sea necesario para acomodar los factores tales como longitud de la sonda y similares.

Se apreciará por aquel con experiencia ordinaria en la técnica como resultado de la degeneración del código genético, que hay muchas secuencias de nucleótidos que codifican un polipéptido como se describe en la presente. Algunos de estos polinucleótidos portan una homología mínima para la secuencia de nucleótidos de cualquier gen nativo. Sin embargo, los polinucleótidos que varían debido a las diferencias en la utilidad del codón se contemplan de forma específica por la presente descripción. Además, los alelos de los genes que comprenden las secuencias de polinucleótidos provistas en la presente se encuentran dentro del alcance de la presente descripción. Los alelos son genes endógenos que se alteran como resultado de una o más mutaciones, tales como

supresiones, adiciones y/o sustituciones de nucleótidos. El ARNm resultante y proteínas pueden pero no necesitan tener una estructura o función alterada. Los alelos pueden identificarse utilizando técnicas estándar (tales como hibridación, amplificación y/o comparación de secuencias de bases de datos).

Los polinucleótidos de esta descripción pueden obtenerse utilizando la síntesis química, métodos recombinantes o PCR. Los métodos de síntesis de polinucleótidos químicos se conocen bien en la técnica y no necesitan describirse en detalle en la presente. Aquel con experiencia en la técnica puede utilizar las secuencias provistas en la presente y un sintetizador de ADN comercial para producir una secuencia de ADN deseada.

Para preparar polinucleótidos que utilizan métodos recombinantes, un polinucleótido que comprende una secuencia deseada puede insertarse en un vector adecuado, y el vector puede introducirse a su vez en una célula huésped adecuada para su replicación y amplificación, como se discute aún más en la presente. Los polinucleótidos pueden insertarse en las células huésped por cualesquier medios conocidos en la técnica. Las células se transforman al introducir un

polinucleótido exógeno por captación directa, endocitosis, transfección, coincidencia F o electroporación. Una vez introducido, el polinucleótido exógeno puede mantenerse dentro de la célula como un vector no integrado (tal como un plásmido) o integrarse en el genoma de la célula huésped. El polinucleótido amplificado de este modo puede aislarse a partir de la célula huésped por métodos bien conocidos dentro de la técnica. Véase por ejemplo, Sambrook *et al.*, 1989.

Alternativamente, la PCR permite la reproducción de las secuencias de ADN. La tecnología PCR se conoce bien en la técnica y se describe en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4,683,195, 4,800,159, 4,754,065 y 4,683,202, así como en PCR: la Reacción de la cadena de la polimerasa, Mullis *et al.* eds., Birkauswer Press, Boston, 1994.

El ARN puede obtenerse al utilizar el ADN aislado en un vector apropiado e insertarlo en una célula huésped adecuada. Cuando la célula se replica y el ADN se transcribe en ARN, el ARN entonces puede aislarse utilizando métodos bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica, como se establece por ejemplo en Sambrook *et al.*, 1989.

Los vectores de expresión y clonación adecuados pueden incluir una variedad de componentes, tales como

secuencias reguladoras promotoras, intensificadoras, y otras transcripcionales. El vector también puede construirse para permitir la clonación posterior de un dominio de anticuerpo variable en diferentes vectores. Los vectores de clonación adecuados pueden construirse de acuerdo con técnicas convencionales o pueden seleccionarse de una gran cantidad de vectores de clonación disponibles en la técnica. Mientras que el vector de clonación seleccionado puede variar de acuerdo con la célula huésped que pretende utilizarse, los vectores de clonación útiles generalmente tendrán la capacidad de autorreplicarse, puede poseer un solo objetivo para una endonucleasa de restricción y/o puede portar genes para un marcador que puede utilizarse en seleccionar clones que contienen el vector. Ejemplos adecuados incluyen plásmidos y virus bacterianos, por ejemplo, pUC18, pUC19, Bluescript (por ejemplo, pBS SK+) y sus derivados, mp18, mp19, pBR322, pMB9, ColE1, pCR1, RP4, ADN de fagos, y vectores de disparo tales como pSA3 y pAT28. Estos y muchos otros vectores de clonación se encuentran disponibles a partir de vectores comerciales disponibles de proveedores comerciales tales como BioRad, Strategene, e Invitrogen. Además se proporcionan vectores de expresión. Los vectores de expresión generalmente pueden ser

constructos de polinucleótidos replicables que contienen un polinucleótido de acuerdo con la descripción. Esto implica que un vector de expresión puede replicarse en las células huésped ya sea como episomas o como una parte integral del ADN cromosómico. Los vectores de expresión adecuada incluyen pero no se limitan a plásmidos, vectores virales, incluyendo adenovirus, virus adeno-asociados, retrovirus, cósmidos, y vectores de expresión descritos en la publicación PCT No. WO 87/04462. Los componentes del vector pueden incluir generalmente pero no limitarse a uno o más de los siguientes: una secuencia de señal; un origen de la replicación; uno o más genes marcadores; elementos adecuados de control transcripcional (tales como promotores, intensificadores y el terminador). Para la expresión (es decir, traducción), también se requieren usualmente elementos de control traductorial, tales como sitios de unión al ribosoma, sitios de inicio de la traducción, y codones de detención.

Los vectores que contienen los polinucleótidos de interés y/o los polinucleótidos mismos, pueden introducirse en la célula huésped por cualquiera de un número de medios apropiados, que incluyen electroporación, transfección que emplea cloruro de calcio, cloruro de rubidio, fosfato de

calcio, DEAE-dextrán u otras sustancias; bombardeo por microproyectiles; lipofección; e infección (por ejemplo, cuando el vector es un agente infeccioso tal como virus de vacuna). La elección de los vectores de introducción o polinucleótidos a menudo dependerá de las características de la célula huésped.

El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, puede hacerse de forma recombinante utilizando una célula huésped adecuada. Un ácido nucleico que codifica el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo puede clonarse en un vector de expresión, que entonces puede introducirse en una célula huésped, tal como células de E. coli, una célula de levadura, una célula de insecto, una célula de COS de simio, una célula de ovario de hámster chino (CHO) o una célula de mieloma donde la célula no produce de otro modo una proteína de inmunoglobulina para obtener la síntesis de un anticuerpo en la célula huésped recombinante. Las células huésped preferidas incluyen una célula de CHO, una célula 293 de riñón embrionario de humano (HEK) o una célula Sp2.0, entre la mayoría de las células bien conocidas en la técnica. Un fragmento de anticuerpo puede producirse por degradación proteolítica u otra degradación de un

anticuerpo de longitud completa, por métodos recombinantes o por síntesis química. Un fragmento de polipéptidos de un anticuerpo, especialmente polipéptidos más cortos hasta de alrededor de 50 aminoácidos, puede hacerse de forma conveniente por síntesis química. Los métodos de síntesis química para proteínas y péptidos se conocen bien en la técnica y se encuentran comercialmente disponibles.

El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de la invención puede madurar por afinidad. Por ejemplo, puede producirse un anticuerpo madurado por afinidad por procedimientos conocidos en la técnica (Marks et al., 1992, Bio/Technology, 10:779-783; Barbas et al., 1994, Proc Nat. Acad. Sci, USA 91:3809-3813; Schier et al., 1995, Gene, 169:147-155; Yelton et al., 1995, J. Immunol., 155:1994-2004; Jackson et al., 1995, J. Immunol., 154(7):3310-9; Hawkins et al., 1992, J. Mol. Biol., 226:889-896; y WO2004/058184).

USOS Y TERAPIAS MÉDICAS

En algunos aspectos, la invención se proporciona para métodos terapéuticos para inhibir la actividad de IL-33 utilizando un anticuerpo anti-IL-33 o fragmento de unión al antígeno del mismo, en donde lo métodos terapéuticos

comprenden administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo. El trastorno tratado es cualquier enfermedad o padecimiento que se mejore, alivie, inhiba o prevenga por retiro, inhibición o reducción de la actividad o señalización de IL-33.

En algunos aspectos, el trastorno es una enfermedad inflamatoria o trastorno o un padecimiento con al menos un síntoma asociado con la enfermedad inflamatoria o trastorno. La enfermedad inflamatoria o trastorno o síntoma puede mejorarse o reducirse en severidad, duración o frecuencia de aparición.

Las enfermedades alérgicas así como otras enfermedades en las superficies mucosas o corporales donde los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno de los mismos de la invención pueden ser efectivos incluyen: alergias, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis vernal, alergias estacionales, alergia por mascotas, asma, alergias por alimentos, alergia a la nuez, dermatitis atópica, rinosinusitis crónica con pólipos nasales (CRSwNP), rinitis alérgica, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), exacerbaciones virales

de enfermedad respiratoria, infecciones virales en niños y adultos, (virus sinsicial respiratorio (VSR), rinovirus, influenza), urticarias, y esofagitis eosinofílica. También pueden tratarse enfermedades que implican fibrosis crónica por anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno de los mismos de la invención. Estos incluyen: fibrosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad renal crónica, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), escleroderma, esclerosis sistémica. La enfermedad que implica la lesión aguda del tejido también puede tratarse por los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno de los mismos de la invención que incluyen: Lesión renal aguda, sepsis, pancreatitis, diabetes tipo 1, enfermedad de huésped contra injerto (GVHD), trasplante de tejido. Otras enfermedades inflamatorias crónicas o degenerativas crónicas que pueden tratarse con los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno de los mismos de la invención incluyen: enfermedad de Alzheimer, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal: síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa. Enfermedades adicionales que pueden tratarse con los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno del mismo de la invención incluyen esclerosis múltiple, psoriasis,

enfermedad celíaca y enfermedad de Raynaud.

Los anticuerpos y fragmentos de anticuerpo de los mismos pueden administrarse en combinación con uno o más compuestos terapéuticamente activos adicionales. Los compuestos terapéuticamente activos adicionales incluyen antagonistas a una o más de IL-1a, IL-1b, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18, IL-21, IL-23, IL-25, IL-26, IL-31, IL36 IFNα, IFNγ o antagonistas de sus receptores respectivos, NSAID, esteroides, y corticosteroides.

Los anticuerpos anti-IL-33 de la presente invención también pueden utilizarse para detectar y/o medir IL-33 o células que expresan IL-33 en una muestra, por ejemplo, para propósitos de diagnóstico. Por ejemplo, puede utilizarse un anticuerpo anti-IL-33 o fragmento del mismo para diagnosticar un padecimiento o enfermedad caracterizada por la expresión aberrante (por ejemplo, sobreexpresión, subexpresión, carencia de expresión, etc.) de IL-33. Los ensayos de diagnóstico ejemplares para IL-33 pueden comprender, por ejemplo, poner en contacto una muestra obtenida de un paciente con un anticuerpo anti-IL-33 de la invención, en donde el anticuerpo anti-IL-33 se etiqueta con una etiqueta

detectable o molécula reportera.

Como se utiliza en la presente, "portador farmacéuticamente aceptable " o "excipiente farmacéuticamente aceptable " incluye cualquier material que cuando se combina con el ingrediente activo, permite al ingrediente mantener su actividad biológica y que no sea reactivo con el sistema inmune del sujeto. Ejemplos incluyen pero no se limitan a cualquiera de los portadores farmacéuticos convencionales tales como solución salina regulada por fosfato, agua, emulsiones tales como emulsión de aceite/agua, y diversos tipos de agentes humectantes. Los diluyentes preferidos para un aerosol o administración parenteral son solución salina regulada por fosfato (PBS) o solución salina normal (0.9%). Las composiciones que comprenden tales portadores se formulan por métodos convencionales bien conocidos (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a edición, A. Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990; y Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., Mack Publishing, 2000).

COMPOSICIONES

El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del

mismo de la invención puede formularse como una composición farmacéutica. La composición farmacéutica puede además comprender un portador, excipiente y/o estabilizador farmacéuticamente aceptables (Remington: The Science and practice of Pharmacy 20a Ed., 2000, Lippincott Williams y Wilkins, Ed. K. E. Hoover), en forma de la formulación liofilizada o solución acuosa. Los portadores, excipientes o estabilizadores aceptables no son tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones, y pueden comprender soluciones reguladoras tales como fosfato, citrato, y otros ácidos orgánicos; antioxidantes que incluyen ácido ascórbico y metionina; conservadores (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencílico; alquilparabenos tales como metil o propilparabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de alrededor de 10 residuos); proteínas tales como albúmina de suero, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrofílicos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos, y otros

carbohidratos que incluyen glucosa, manosa o dextranos; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones que forman sal tales como sodio, complejos metálicos (por ejemplo, complejos de Zn-proteína); y/o agentes tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). Los excipientes farmacéuticamente aceptables se describen aún más en la presente.

Dosificación

Como se utiliza en la presente, una "dosificación efectiva", "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" de fármaco, compuesto o composición farmacéutica es una cantidad suficiente para efectuar cualquiera de uno o más resultados benéficos o deseados. Para uso profiláctico, los resultados benéficos o deseados incluyen eliminar o reducir el riesgo, reducción de la severidad o retraso del inicio de la enfermedad, incluyendo síntomas bioquímicos, histológicos y/o conductuales de la enfermedad, sus complicaciones y fenotipos patológicos intermediarios que se presentan durante el desarrollo de la enfermedad. Para uso terapéutico, los resultados benéficos o deseados incluyen resultados clínicos tales como reducción de la inflamación o uno o más síntomas

que resultan de alta expresión de la IL-33 activa, reducir la dosis de otros medicamentos requeridos para tratar la enfermedad, intensificar el efecto de otro medicamento, y/o retrasar el avance de la enfermedad de los pacientes. Una dosificación efectiva puede administrarse en una o más administraciones. Para propósitos de esta invención, una dosificación efectiva de un fármaco, compuesto o composición farmacéutica es una cantidad suficiente para completar el tratamiento profiláctico o terapéutico ya sea directa o indirectamente. Como se entenderá en el contexto clínico, una dosificación efectiva de un fármaco, compuesto o composición farmacéutica puede obtenerse no con otro fármaco, compuesto o composición farmacéutica. De este modo, puede considerarse una “dosificación efectiva” en el contexto de administrar uno o más agentes terapéuticos, y puede considerarse un solo agente para darse en una cantidad efectiva si junto con uno o más agentes diferentes puede tener o lograrse un resultado deseable.

Un “individuo” o un "sujeto" es un mamífero, de mayor preferencia un humano. Los mamíferos también incluyen pero no se limitan a animales de granja, animales deportivos, mascotas, primates, caballos, perros, gatos, ratones y ratas.

En algunas modalidades, el método o uso comprende administrar una dosis inicial de alrededor de 0.025 mg/kg a alrededor de 20 mg/kg de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo o una composición farmacéutica de la invención. La dosis inicial puede seguirse por una o más dosis posteriores. En algunas modalidades, puede administrarse una o más dosis posteriores al menos cualquiera de una vez a la semana, una vez cada dos semanas, cada tres semanas, cada cuatro semanas, cada cinco semanas, cada seis semanas, cada siete semanas, cada ocho semanas, cada nueve semanas, cada diez semanas, cada once semanas o cada doce semanas.

En algunas modalidades, el método o uso comprende administrar una dosis fija de alrededor de 0.25 mg a alrededor de 2000 mg de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de la invención. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, se administra una vez a la semana, cada dos semanas, cada tres semanas, cada cuatro semanas, cada cinco semanas, cada seis semanas, cada siete semanas, cada ocho semanas, cada nueve semanas, cada diez semanas, cada once semanas o cada doce semanas.

KITS

La invención también proporciona kits o u artículo de fabricación que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de la invención, e instrucciones de uso. En consecuencia, en algunas modalidades se proporciona un kit o un artículo de fabricación que comprende un recipiente, una composición dentro del recipiente que comprende un anticuerpo antagonista anti-IL-33, y un inserto de paquete que contiene instrucciones para administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del anticuerpo antagonista anti-IL-33 para el tratamiento de un paciente en necesidad del mismo.

En ciertas modalidades, el kit puede contener tanto un primer recipiente que tiene una proteína seca y un segundo recipiente que tiene una formulación acuosa. En ciertas modalidades, se incluyen kits que contienen jeringas llenadas previamente de simples y múltiples cámaras (por ejemplo, jeringas con líquido y liojeringas).

Las instrucciones relacionadas con el uso de anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de los mismos de la invención generalmente incluyen información como dosificación, esquema de dosificación, y vía de

administración para el tratamiento pretendido. Los recipientes pueden ser dosis unitarias, paquetes por volumen (por ejemplo, paquetes de múltiples dosis) o dosis subunitarias. Las instrucciones suministradas en los kits de la invención típicamente son instrucciones escritas en una etiqueta o inserto de paquete (por ejemplo, una hoja de papel incluida en el kit), pero también son aceptables instrucciones compatibles con máquina (por ejemplo, instrucciones llevadas a cabo en un disco de almacenamiento magnético u óptico).

Los kits de esta invención se encuentran en un embalaje adecuado. El embalaje adecuado incluye pero no se limita a, frascos, botellas, jarras, embalajes flexibles (por ejemplo, bolsas selladas con Mylar o plástico), y similares. También se contemplan paquetes para su uso en combinación con un dispositivo específico, tal como un inhalador, dispositivo de administración nasal (por ejemplo, un atomizador) o un dispositivo de infusión tal como una minibomba. Un kit puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa con solución intravenosa o un frasco que tenga una tapa perforable por una aguja de inyección hipodérmica). El recipiente también puede tener un puerto de

acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa con solución intravenosa o un frasco que tiene una tapa perforable por una aguja de inyección hipodérmica). El recipiente además puede comprender un Segundo agente farmacéuticamente activo.

Los kits pueden proveer opcionalmente componentes adicionales tales como soluciones reguladoras e información de interpretación. Normalmente, el kit comprende un recipiente y una etiqueta o insertos de paquete en o asociados con el recipiente.

DEFINICIONES

Cuando se utiliza "alrededor" o "aproximadamente" junto con una variable numérica que se mide, se refiere al valor indicado de la variable y a todos los valores de la variable que se encuentran dentro del error experimental del valor indicado (por ejemplo, dentro del intervalo de confianza al 95% para la media) o dentro del 10 por ciento del valor indicado, lo que sea mayor. Los márgenes numéricos son inclusivos de los números que definen el margen.

Como se utiliza en la presente, "vector" significa un constructo, que es capaz de suministrar, y de preferencia,

que expresan uno o más genes o secuencias de interés en una célula huésped. Ejemplos de vectores incluyen pero no se limitan a, vectores virales, vectores de expresión de ADN o ARN desnudo, plásmidos, cósmidos o vectores de fagos, vectores de expresión de ADN o ARN asociados con agentes de condensación catiónica, vectores de expresión de ADN o ARN encapsulados en liposomas, y ciertas células eucarióticas, tal como células productoras.

El término "identidad" como se conoce en la técnica, se refiere a una relación entre las secuencias de dos o más moléculas de polipéptidos o dos o más moléculas de ácidos nucleicos, como se determinan al comparar las secuencias. En la técnica, "identidad" también significa el grado de relación de secuencias entre las secuencias de polipéptidos o molécula de ácidos nucleicos, como pueda ser el caso, como se determina por la coincidencia entre las cadenas de secuencias de nucleótidos o aminoácidos. La "identidad" mide el por ciento de coincidencias idénticas entre dos o más secuencias con alineaciones de espacio dirigidas por un modelo matemático particular de programas por computadora (es decir, "algoritmos").

El término "similaridad" es un concepto relacionado

pero en contraste con el de "identidad", se refiere a una medida de similaridad que incluye tanto coincidencias idénticas como coincidencias de sustitución conservadora. Puesto que las sustituciones conservadoras aplican a polipéptidos y no a moléculas de ácidos nucleicos, la similaridad únicamente aplica con comparaciones de secuencias de polipéptidos. Si por ejemplo, dos secuencias de polipéptidos tienen de 10 a 20 aminoácidos idénticos, y las restantes son sustituciones no conservadoras, entonces el por ciento de identidad y similaridad podrían ser de 50%. Si en el mismo ejemplo, hay 5 posiciones más donde existen sustituciones conservadoras, entonces el por ciento de identidad permanecerá en 50%, pero el por ciento de similaridad podría ser de 75% (15 de 20). Por lo tanto, en casos donde existen sustituciones conservadoras, el grado de similaridad entre dos secuencias de polipéptidos será mayor que el por ciento de identidad entre aquellas dos secuencias.

EJEMPLOS

Los métodos y materiales ejemplares se describen en la presente, aunque también pueden utilizarse métodos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en

la presente en la práctica o pruebas de la presente invención. Los materiales, métodos, y ejemplos únicamente son ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

EJEMPLO 1 Aislamiento de anticuerpos monoclonales de rata que se unen a IL-33 humana

Se inmunizaron ratas Sprague-Dawley con múltiples inyecciones subcutáneas con IL-33 humana recombinante (SEQ ID NO:1), aminoácidos S112-T270, R&D Systems, Minneapolis, MN; Cat. No. 3625-IL/CF) en adyuvante de aluminio. Los sueros que mostraron actividad de unión a la IL-33 humana biotinilada se inmovilizaron en una placa ELISA recubierta con estreptavidina que también se seleccionó por bloqueo de la unión de 10 ng/ml de IL-33 humana biotinilada en ST2-Fc humana (SEQ ID NO:2) que se ha capturado por Fc anti-humana inmovilizada en una placa ELISA. Para los ensayos, la actividad de la citocina se mantuvo por la reducción de IL-33 humana de tipo silvestre con ditiotreitol (DTT) o al utilizar una variante mm2 (SEQ ID NO:3) de IL-33 humana, en la cual se hicieron mutar los cuatro residuos de cisteína a serina. A partir de la rata con la mayor titulación, se seleccionaron los hibridomas y células B cultivadas enriquecidas con perlas

recubiertas de IL-33 para anticuerpos con unión a IL-33 humana, bloqueo de IL-33 humana/unión a ST2-Fc, y neutralización de la actividad de IL-33 humana en células HEK-293 que expresaban de forma estable ST2 y un plásmido que expresaba fosfatasa alcalina secretada bajo un promotor sensible a NFkB. Se identificaron doscientos veintisiete anticuerpos que se unían a IL-33, de los cuales 6 anticuerpos (30A1, 30B11, 7E8, 9B3, 12F9, y 14D8) también neutralizaron la unión a IL33-ST2 y la actividad de las células reporteras y se eligieron para su clonación molecular y análisis posterior.

EJEMPLO 2 Clonación de las regiones variables de cadenas pesada y ligera del anticuerpo anti-IL-33 de rata

Las regiones variables de cadenas pesada y ligera de los anticuerpos anti-IL-33 neutralizantes se clonaron utilizando el Sistema de síntesis de ADNc SMART® (Clontech Laboratories Inc. of Mountain View, California) seguida por amplificación de PCR. El ADNc se sintetizó a partir de 1 µg de ARN total aislado de aproximadamente 500,000 células B clonadas (14D8, 12F9) o células de hibridoma 7E8, 9B3, 30A1, 30B11, utilizando el kit RNEasy (Qiagen) y el oligo SMART®

IIA (Clontech Laboratories Inc.) con transcriptasa inversa SuperscriptII™ (Clontech Laboratories Inc.). El ADNc entonces se amplificó por PCR utilizando un cebador que atrae a la secuencia oligo SMART® IIA y a cebador específico de la región constante de rata (Kappa de rata para la cadena ligera e IgG1 de rata para la cadena pesada) con la mezcla maestra de polimerasa verde GoTaq (Promega). Los productos PCR de cadenas pesada y ligera se subclonaron en el vector pCR4-TOPO (Invitrogen) y se determinó la secuencia de ácidos nucleicos. Este método es ventajoso en que no se requiere de un conocimiento previo de la secuencia de ADN. Además, la secuencia de ADN resultante no se altera por el uso de cebadores PCR degenerados.

Las regiones variables pesadas entonces se clonaron en el vector de expresión de mamífero pSMED2 que contenía la región constante de IgG1 humana (SEQ ID NO:9) que se hizo mutar para eliminar su función efectora (Leu234Ala, Leu235Ala y Gly237Ala, numeración EU; Patente de los Estados Unidos No. 5,624,821), produciendo cadenas pesadas quiméricas. Las regiones variables ligeras se clonaron en los vectores de expresión de mamífero pSMEN3 que contenían la región constante kappa de humano (SEQ ID NO:30) para producir

cadenas ligeras quiméricas. En los casos de los anticuerpos 9B3, 14D8, 30A1, y 30B11, los segmentos J más cercanos de la cadena kappa de humano (SEQ ID NOs:12, 82) también se utilizaron para remplazar los segmentos J de la cadena kappa de rata para mejorar la expresión de los anticuerpos quiméricos.

EJEMPLO 3 Neutralización de IL-33 por los anticuerpos anti-IL-33 humana

Los seis anticuerpos quiméricos mostraron unirse a IL-33 humana y neutralizar su actividad en el ensayo de células reporteras basado en células NFkB de St2 de HEK293 descrito en el **Ejemplo 1**, como se muestra en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Inhibición de la actividad de IL-33 (mm2) en el ensayo de células reporteras NFkB de ST2 de HEK293 por anticuerpos progenitores anti-IL-33 de rata y quimeras de rata/humano de los mismos

Anticuerpo	HC SEQ NO	LC SEQ NO	IC_{50} de IL-33 humana(mm2) de NFkB de St2 de HEK293 (nM)	réplicas
Hibridoma 7E8			0.018	3
Hibridoma 9B3			0.076	3
Hibridoma 30A1			0.665	3
Hibridoma 30B11			0.056	3
Quimera 7E8	28	31	0.049	3
Quimera 9B3/hu J	40	83	0.056	3
Quimera 30A1	69	71	0.270	3
Quimera 30B11/hu J	78	89	0.028	3
Quimera 12F9	51	53	2.71	3
Quimera 14D8/hu J	59	85	2.03	3
mAb Enzo ALX-804-728 (IL33026B)			32.8% a 952nM	3
mAb Enzo ALX-804-840 Nessy1			238.74	3
mAb del clon [4E9] Abcam ab-72844			10.6% a 952nM	3

También se probaron los anticuerpos quiméricos para determinar su capacidad de neutralizar IL33 de mono cynomolgus, utilizando el ensayo de NFkB de ST2 de HEK293 con una variante de IL33 de mono cynomolgus en la cual sus tres residuos de cisteína se hicieron mutar a serina (SEQ ID NO:5). 7E8, 30A1, y 30B11 fueron capaces de neutralizar la IL33 de mono cynomolgus a una IC_{50} de 0.21, 2.95, y 0.20 nM, respectivamente, mientras que 12F8 y 14B8 no, y 9B3 únicamente mostró una neutralización débil (**Tabla 5**).

Tabla 5. Inhibición de la actividad de IL33 de mono cynomolgus en el ensayo de células reporteras de ST2-NFkB por **anticuerpos anti-IL-33.** Los anticuerpos se titularon contra 0.1ng/ml de IL33 de mono cynomolgus.

Anticuerpo	No. SEQ de HC	No. SEQ de LC	IC_{50} de IL33 de mono cynomolgus de NFkB de ST2 de HEK293 (nM)	réplicas
7E8 de rata			0.21	3
9B3 de rata			23% a 20nM	3
30A1 de rata			2.95	3

30B11 de rata			0.20	3
9B3_quimera	40	42	35% a 20nM	3
12F9_quimera	51	53	3.6% a 20nM	3
Quimera 30B11/hu J	78	89	0.11	3
Quimera 14D8/hu J	59	85	11% a 20nM	3
ST2-Fc de humano	2		0.045	3

EJEMPLO 4 Agrupación de epítopos de anticuerpo anti-IL-33

Los seis anticuerpos neutralizantes se agruparon en receptores con epítopos basados en un ensayo de competencia utilizando un biosensor Octet. Las puntas Octet recubiertas con estreptavidina se cargaron con 10 ug/ml de biotina-hIL-33 (mm2) durante 150 segundos, se transfirieron a una solución reguladora de bloqueo (BSA al 1% en PBS) durante 50 segundos, después se transfirieron a un pozo que contenía uno de los seis anticuerpos durante 290 segundos para permitir que el primer anticuerpo se una a IL-33. Las puntas se transfirieron después a un Segundo pozo que contenía un segundo anticuerpo durante 290 segundos. Los anticuerpos se clasificaron como no

competidores si el segundo anticuerpo mostró un incremento en la señal del biosensor que se produjo por el primer anticuerpo, y se clasificaron como competidores si el segundo anticuerpo no produjo un incremento adicional en la señal (**Tabla 6**). Basado en estos datos de competencia, los anticuerpos 7E8, 9B3, 30A1, y 30B11 definieron un grupo de epítopos, y 12F9 y 14D8 definieron un segundo epítopo no solapado.

Tabla 6. Agrupación de epítopos de los anticuerpos anti-IL-33 por el biosensor Octet

1^{era} Ab (hileras), 2da Ab (columnas)	7E8	9B3	30A1	30B11	12F9	14D8
7E8	-	-	-	-	+	+
9B3	-	-	-	-	+	+
30A1	-	-	-	-	+	+
30B11	-	-	-	-	+	+
12F9	+	+	+	+	-	-

14D8	+	+	+	+	-	-

Tabla 6. Los anticuerpos se enlazaron secuencialmente a las puntas Octet de Il-33-saturado. Un "+" indica que el segundo anticuerpo (indicado por el encabezado de la columna) enlazado en presencia del primer anticuerpo (indicado por los encabezados de las hileras). Un "-" indica que no se observa un incremento de señal después de la adición del segundo anticuerpo.

EJEMPLO 5 Humanización del anticuerpo anti-IL-33 de rata

Las versiones humanizadas de los anticuerpos de neutralización 7E8, 9B3, 12F9, y 30B11 de rata se generaron al injertar la región determinante de complementariedad (CDR) (denominada en lo sucesivo como "injertadas en CDR"). Las CDR de cadena pesada se injertaron sobre una región de marco de DP-54 de humano (subgrupo de VH3; SEQ ID NO:7) con un segmento de JH4 (SEQ ID NO:8), mientras que las CDR de cadena ligera se injertaron sobre una estructura de DPK9 de humano (subgrupo VKI; SEQ ID NO:11) con un segmento JK4 (SEQ ID NO:12). Las regiones de V_H humanizadas se unieron a la región constante de IgG1 humana mutada en su función efectora (SEQ ID NO:9) y después se subclonaron en un

vector de expresión de propiedad para generar la cadenas pesadas injertadas de CDR SEQ ID NO:92 (injerto de CDR 7E8), 99 (injerto de CDR 9B3), 104 (injerto de CDR 12F9), y 109 (injerto de CDR 30B11). Una segunda versión de 30B11 injertado en CDR incorporó el residuo de rata (valina) en la posición 71 en la cadena pesada en lugar del residuo de arginina de la línea germinal, con la cadena pesada resultante designada SEQ ID NO:112. Las regiones de V_L humanizadas se fusionaron en la región constante kappa de humano (SEQ ID NO:13) y después se subclonaron en un vector de expresión de propiedad para crear las cadenas ligeras injertadas en CDR de SEQ ID NO:93 (injerto de CDR 7E8), 100 (injerto de CDR 9B3), 105 (injerto de CDR 12F8), y 110 (injerto de CDR 30B11). 7E8 también se insertó sobre otros marcos de la línea germinal de VH3 (DP47, acceso CAA78217.1; DP31, acceso CAA78203.1; DP50, acceso CAA78220.1) y tuvieron una actividad basada en células similares y la unión no específica de aquel de 7E8 injertado de CDR (SEQ ID NO:92, 93).

Ejemplo 6 Neutralización de IL-33 humana recombinante y nativa e IL33 recombinante de mono cynomolgus por anticuerpos

IL-33 humanizados

7E8, 9B3, 12F9, y 30B11 injertados de CDR mostraron neutralizar la actividad de IL-33 humana en el ensayo de células reporteras de NFkB de ST2 de HEK293 descrito en el **Ejemplo 1.** En particular, 7E8 injertado de CDR mostró una IC_{50} de 0.019 nM, casi idéntica a la IC_{50} de 0.024 nM mostrada por el hibridoma 7E8 (**Tabla 7**). 12F9 injertado de CDR únicamente mostró una inhibición parcial a una alta concentración (**Tabla 7**) en lugar que la inhibición completa con una IC_{50} de 2.71 nM observada para 12F9 quimérico **(Tabla 4**). 9B3 y 30B11 injertados de CDR tuvieron valores de IC_{50} de 0.520 y 0.368 nM, respectivamente (**Tabla 7**), aproximadamente una actividad reducida de 10 veces en relación con las versiones quiméricas de estos anticuerpos (**Tabla 4**). Una segunda versión de 30B11 injertada de CDR que contenían la mutación inversa r71V del marco de cadena pesada mostraron una reducción similar en potencia comparada con la quimera de una IC_{50} de 0.278 nM contra 0.028 nM (**Tabla 7, Tabla 4**).

Tabla 7: Neutralización de la actividad de IL-33 humana (mm2) por los anticuerpos de iL33 injertados de CDR en el ensayo de células reporteras de NFkB de ST2 de HEK293

Anticuerpo	NO SEQ DE HC	NO SEQ DE LC	IC_{50} (nM)	réplicas
7E8 injertado de CDR	92	93	0.019	3
9B3 injertado de CDR	99	100	0.520	3
12F9 injertado de CDR	104	105	34% a 125nM	3
30B11 injertado de CDR	109	110	0.368	3
R71V de 30B11 injertado de CDR	112	110	0.278	3
ST2-Fc de humano	2		0.043	3
7E8 de rata			0.024	3

El 7E8 injertado de CDR y el hibridoma 7E8 mostraron aún más tener una potencia de neutralización similar en el ensayo de células reporteras ST2-NFkB con IL33 de mono cynomolgus (0.069 nM y 0.032 nM, respectivamente; **Tabla 8**), similar a su actividad en el ensayo de célula reportera ST2-NFkB con IL-33 humana (mm2) (IC_{50} de 0.043 nM para ambos de 7E8 injertado de CDR e hibridoma 7E8; **Tabla 8**). El 7E8 injertado de CDR y el receptor ST2-Fc de IL-33 humana soluble mostró una potencia neutralizante similar en IL-33 humana (mm2) (0.043 nM y 0.056 nM, respectivamente) y en IL-

33 humana que retuvo los residuos de cisteína humana de tipo silvestre (3.21 nM y 1.89 nM, respectivamente; **Tabla 8**).

Tabla 8: Inhibición de la neutralización de IL-33 en el ensayo de NFkB de ST2 de HEK293 por los anticuerpos derivados de hibridoma e injertado de CDR 7E8.

Anticuerpo	NO SEQ DE HC	NO SEQ DE LC	IC_{50} de IL-33 humana (mm2) de NFkB de ST2 de HEK293 (nM)	IC_{50} de IL-33 ciano de NFkB de ST2 de HEK293 (nM)	IC_{50} de IL-33 humana (R&D) de NFkB de ST2 de HEK293 (nM)
7E8			0.043	0.032	ND
9B3			0.17	2.72	ND
30A1			0.47	0.14	ND
30B11			0.038	0.084	ND
7E8 injertado de CDR	92	93	0.043	0.069	3.21
ST2-Fc de humano	2		0.056	0.005	1.89

Tabla 8: Inhibición de la neutralización de IL-33 en el ensayo de NFkB de ST2 de HEK293 por los anticuerpos derivados del hibridoma progenitor y humanizado injertados de CDR 7E8. Las series de dilución de los anticuerpos se probaron contra 0.1 ng/ml de IL-33 (mm2), 0.1 ng/ml de IL33 de mono cynomolgus, y 2 ng/ml de IL-33 humana (R&D). Los ensayos se corrieron por triplicado con un margen de dosis de IL-33 0.0018-30 nM (R&D). ND, no determinado.

EJEMPLO 7 Neutralización de la actividad de IL-33 nativa a partir de los extractos celulares humanos por anticuerpos de IL-33

Se mostró aún más que el 7E8 injertado de CDR neutralizó la actividad de la IL-33 humana nativa producida por fibroblastos cultivados de pulmón humano. Las pasadas iniciales de la línea HRFL-1 de fibroblastos de pulmón de humano (ATCC) se hicieron crecer en DMEM+suero fetal de bovino (FBS) al 10% inactivado por calor +L-glutamina/penicilina/estreptomicina + 1/100 HEPES. Cuando las células alcanzaron 95-100% de confluencia, se eliminó el medio y se remplazó con el mismo medio sin suero y se incubaron durante 24 horas Entonces se eliminó el medio, se

remplazó con 20 ng/ml de TNF-α, y se incubó durante 14 horas adicionales. Las células se cosecharon por tripsinización, se formaron pelotillas y congelaron en un medio libre de suero. Los lisados se prepararon por cinco ciclos de congelación-descongelación a -20°C, se llevaron a DTT 10 mM, y las muestras se centrifugaron y diluyeron para la evaluación de la actividad de IL-33. Los lisados celulares de HFL-1 mostraron activar el gen reportero NFkB en el ensayo de células reporteras de NFkB de ST2 de HEK293, y esta actividad podría bloquearse parcialmente por ST2-Fc de humano soluble (SEQ ID NO:2) y un anticuerpo policlonal neutralizante anti-IL-33. La actividad se bloqueó completamente por los anticuerpos y quimeras 7E8, 9B3, 30A11, y 30B11 de rata y por 14D8 quimérico, indicando que estos anticuerpos pueden reconocer y neutralizar IL-33 endógena producida en células primarias de humano.

Tabla 9. Inhibición de IL-33 humana nativa a partir de lisado de fibroblastos de pulmón de humano por anticuerpos anti-IL-33

Anticuerpo	NO SEQ DE HC	NO SEQ DE LC	% de inhibición del Ab 10 nM	% de inhibición de Ab 1 nM	% de inhibición de Ab 0.1 nM	réplicas
7E8			112.9	110.5	112.1	3
9B3			107.7	99.2	55.1	3
30A1			107.9	77.3	35.4	3
30B11			112.7	108.4	93.5	3
Quimera 9B3	40	42	111.3	96.0	52.5	3
Quimera 12F9	51	53	104.0	82.6	44.3	3
Quimera 30A1/hu J	69	87	107.2	98.5	63.8	3
Quimera 30B11/huJ	78	89	109.8	109.3	101.7	3
Quimera 14D8/ huJ	59	60	107.2	99.6	61.1	3
ST2-Fc de humano	2		53.9	43.4	30.6	3

R&D del Ab policlonal anti-IL-33 Ab (AF3625)			84.6	-2.4	-0.9	3
Isotipo control de IgG1 de rata			-8.2	2.5	1.9	3
Control de Fc de humano			-11.3	-6.9	-3.5	3

Tabla 9. El lisado de fibroblastos de pulmón de humano (HFL-1) en una dilución de 64 veces se incubó con anticuerpos 0.1, 1 o 10 nM en el ensayo de NFkB de ST2 de HEK293. El lisado solo produjo un incremento de 3.9 veces de señal sobre el medio solo. El por ciento de inhibición se calculó como 100 x (1-(muestra de prueba- medio solo)/(lisado solo – medio solo)).

EJEMPLO 8 Los anticuerpos anti-IL-33 neutralizan IL-33 con alta potencia

Para medir la afinidad de unión del anticuerpo a IL-33 en un ensayo que no se afecte por la concentración del

ligando, los experimentos se diseñaron con el sistema de ensayo de célula reportera de NFkB de ST2 de HEK293 en el cual podría realizarse un análisis de Schild para calcular una medida independiente de la concentración del ensayo y ligando de la afinidad de 7E8 para IL-33 (Arunlakshana y Schild, 1959). La EC_{50} de IL-33 se determinó en múltiples concentraciones del injerto de CDR 7E8 (SEQ ID NOs:92, 93) en el ensayo de células reporteras de NFkB ST2, y se calculó una kB de 6.01 pM (**Tabla 10**) para IL-33 (mm2) y de 83.45 pM para IL-33 humana de tipo silvestre (R&D).

IL-33 también es un coestimulador potente de producción de IFNγ, a partir de las células exterminadoras naturales en la sangre, cuando el coestímulo es de IL-12. Se purificaron células mononucleares periféricas humanas (PBMC) a partir de sangre humana heparinizada por Ficoll y después se trataron con IL-12 durante 2 horas, seguidas por el tratamiento con una mezcla de IL-33 a 5 pM y una titulación de dosis de anticuerpos anti-IL-33. El sobrenadante de cultivo se recolectó 20 horas después de la adición de IL-33, y los niveles de IFNα se midieron por un lector de placas MSD (Meso Scale Diagnostics, Rockville, MD). En las PBMC de humano y similar a la observación hecha en el ensayo de

células reporteras de NFkB de ST2 de HEK293, la inhibición de 7E8 en IL-33 (mm2) produjo una kB calculada de 1.04 y 6.64 pM en dos donadores. De este modo, la afinidad aparente del injerto de CDR 7E8 para IL-33 (mm2) es muy alta, en el margen picomolar de un solo dígito y debajo de 100 pM para IL-33 de tipo silvestre.

Tabla 10. Análisis de Schild de la inhibición del injerto de CDR 7E8 en la actividad de IL-33 en células reporteras de NFkB de ST2 de HEK293 y PBMC de humano

Tratamiento	EC_{50} de células reporteras de NFkB de ST2 de HEK293 en IL-33 (mm2) (pM)	EC_{50} de células reporteras de NFkB de ST2 de HEK293 en IL-33 (sistemas de R&D) (pM)	EC_{50} de PBMC de humano en IL-33 (mm2) (pM)	
			donador 149	donador 172
IL-33 sola	1.0	8.4	1.0	19.7
IL-33 + 7E8 20 nM	2826.5	653.4	ND	ND

IL-33 +7E8 2 nM	262.4	102.7	2826.5	1216.1
IL-33 + 7E8 200 pM	29.1	25.8	262.4	399.6
IL-33 + 7E8 20 pM	2.6	10.2	29.1	154.4
IL-33 + 7E8 2 pM	ND	8.0	2.6	23.2
IL-33 + 7E8 0.2 pM	ND	ND	0.9	15.1
$K_{B\ (pM)}$ calculada	6.01	83.45	1.04	6.64

Tabla 10: 0.028pM – 55.5 nM (n = 3 réplicas). ND, no determinado. Análisis de Schild de la neutralización de 7E8 injertada de CDR en IL-33 (mm2) o IL-33 humana de tipo silvestre (sistemas de R&D) a las concentraciones especificadas en las células reporteras de NFkB de ST2 de HEK293 o PBMC de humano. Un gráfico de log([A']/[A])-1) vs –log[B], donde A' es la EC_{50} de IL-33 en presencia de anticuerpo, A es la EC_{50} de IL-33 en ausencia de anticuerpo, y B es la concentración de anticuerpo, produce una intersección X igual a kB, una aproximación de la constante de equilibrio para la unión del anticuerpo a IL-33.

EJEMPLO 9 Afinidad de unión de los anticuerpos IL-33 a IL33 humana y de mono cynomolgus

Se midió la unión a IL33 humana y de mono

cynomolgus por resonancia de plasmón de superficie utilizando un instrumento BIAcore T200. Se inmovilizó un Fc de anticuerpo anti-humano en un chip CM5, y se capturaron anticuerpos anti-IL-33. La IL-33 humana (mm2) o IL33 de mono cynomolgus se hizo fluir sobre el chip at 50 □l/min durante 45 segundos sobre el margen de concentración de 3.9-125 nM y se le dejó disociarse durante 240-1500 segundos. Los valores de afinidad se determinaron como se muestra en la **Tabla 11** siguiente. Todos los anticuerpos enlazados a IL-33 humana con afinidades que oscilaban de 171-540 pM. El 12F9 quimérico y el 14D8 quimérico capturados no se unieron a IL33 de mono cynomolgus 125 nM en solución, mientras que 7E8 injertado de CDR, 9B3 quimérico, 30A1 quimérico, y 30B11 quimérico se enlazaron a una e IL33 humana y de mono cynomolgus en fase de solución.

Tabla 11. Afinidad de unión de IgG anti-IL-33 a IL33 humana y de mono cynomolgus medida por resonancia de plasmón de superficie en un formato de captura de IgG

Anticuerpo	NO SEQ DE HC	NO SEQ DE LC	KD de IL-33 humana (mm2) (pM)	KD de IL33 de mono cynomolgus (pM)
injerto de CDR 7E8	92	93	171 ± 21.8	142.4 ± 4.6
Quimera 9B3	40	42	456.96 ± 56.75	835.9 ± 42.3
Quimera 12F9	51	53	408.15 ± 46.75	sin unión (IL-33 125 nM)
14D8 huJseg	59	85	394.45 ± 30.45	sin unión (IL-33 125 nM)
30A1 hu Jseg	69	87	540.3 ± 52.2	196.5 ± 7.8
30B11 hu Jseg	78	89	366.7 ± 5	148.25 ± 15.95

JEMPLO 10 Evaluación cinética de 7E8 utilizando metodologías de resonancia de plasmón de superficie y KinExA™

A pesar que la afinidad aparente de los anticuerpos medidos como IgG capturada fue significativamente menor que su potencia en la neutralización de IL-33 en fase en solución (**Ejemplo 11**), se consideraron dos procedimientos alternativos de determinación de la afinidad. Para eliminar la influencia

de la presentación bivalente de los dos brazos de unión de la molécula de IgG, se prepararon fragmentos Fab de anticuerpo monovalente anti-IL-33 por escisión de papaína del 7E8 injertado de CDR (SEQ ID NO:92, 93). La afinidad del fragmento Fab se midió por dos métodos, resonancia de plasmón de superficie que utilizaba un instrumento BIAcore con cualquiera de Fab o IL-33 capturado en el chip, y mediciones de afinidad del equilibrio en solución utilizando un instrumento KinExA con Fab e IL-33 en solución.

Los experimentos de resonancia de plasmón de superficie se llevaron a cabo en dos formatos. Cuando se capturó Fab de 7E8 por un kit de captura de Fab anti-humano (GE Healthcare Cat. No. 28958325), se midió la afinidad (**Tabla 12**) a 249.5 pM para IL-33 (mm2) y a 290 pM para IL-33 (R&D), similares a los resultados obtenidos con IgG capturada en un formato similar (**Tabla 11**). Sin embargo, cuando se capturó hIL-33 (mm2) biotinilada en un biosensor BIAcore recubierto con estreptavidina y se inyectó una serie de titulación de Fab de 7E8 sobre la superficie del sensor, se midió la afinidad de Fab de 7E8 en IL-33 (mm2) para ser de 3.06 pM (**Tabla 12**). Sin desear estar limitado por ninguna teoría en particular, la diferencia de resultados entre los

dos formatos puede surgir de los efectos de matriz, por ejemplo, a pH 7.4 se esperaba la atracción de Fab cargado de forma positiva (pI 8.52) en solución en el chip sensor CM5 cargado de forma negativa así como la repulsión de la IL-33 cargada de forma negativa en solución (pI 5.2 para IL-33 mm2, 4.45 para IL-33 WT, y 5.48 para IL-33 biotinilada mm2) en el chip sensor CM5 cargado de forma negativa (Drake et al. 2012, Anal. Biochem. 429(1):58-69). Un procedimiento ortogonal para medición de la afinidad se describe en el **Ejemplo 10** siguiente.

Para evaluar la unión de 7E8 a IL33 de tipo silvestre, se acopló de forma covalente la proteína de IL-33 recombinante con residuos de cisteína humana de tipo silvestre (SEQ ID NO:4) en un chip sensor CM5 (número de catálogo BR100530, GE Healthcare) utilizando un kit de acoplamiento de aminas (número de catálogo BR100050, GE Healthcare) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Se realizaron estudios en paralelo con muestras de IL-33 no reducida y con IL-33 que se redujeron con DTT 3mM durante 3 horas a temperatura ambiente antes de la inmovilización. Se inmovilizaron niveles similares de IL-33 (293 y 370 unidades de resonancia, respectivamente, para IL-33 no reducida y

reducida). El flujo celular 1 se activó y bloqueó para su uso como flujo celular de referencia. Se realizó una serie de titulación del Fab de 7E8 de rata progenitor, utilizando HEPES 10mM a pH 7.4, NaCl 0.15M, EDTA 3mM, P-20 al 0.05% (HBS-EP+) como corrida y solución reguladora de muestra con una tasa de flujo de 50ul por min. La disociación se monitoreó durante 3600 segundos. Los ensayos cinéticos Biacore se llevaron a cabo a 37°C en una tasa de recolección de 1 Hz en un instrumento Biacore T200 (GE Healthcare). Las constantes de tasa y afinidades se determinaron al ajustar los datos del sensograma resultante en un modelo 1:1 en el software de evaluación Biacore T200 versión 1.0 (GE Healthcare). La afinidad de Fab de 7E8 de rata en IL-33 humana de tipo silvestre humana que tuvo que tratarse previamente con DTT se midió para ser de 44.23 pM (**Tabla 12**), mientras que Fab de 7E8 no se unió a IL-33 no reducida (**Figura 1**). Esta observación indica que 7E8 se une de forma selectiva a IL-33 activa y no a IL-33 que se ha inactivado por oxidación y sugiere que en un ajuste terapéutico la presencia de IL-33 inactivada no podría interferir con la capacidad de un anticuerpo derivado de 7E8 que se une a IL-33 activa.

Tabla 12. Afinidad de Fab de 7E8 que se une a IL-33 humana medida por resonancia de plasmón de superficie en el formato de captura de Fab y con IL-33 inmovilizada

	Fab capturado en IL-33 en solución			IL-33 inmovilizada, Fab en solución		
Ligando	ka (1/Ms) ± EEM	kd (1/s) ± EEM	KD (pM) ± EEM (n)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (pM) ± EEM (n)
IL-33 Humm2	1.38E+06 ± 7.00E+05	3.01E-04 ± 6.50E-06	249.5±120.5 (2)	5.47E+06 ± 7.95E+05	1.68E-05 ± 3.20E-06	3.06 ± 0.14 (2)
IL-33 Hu WT Reducida	2.06E+06 ± 1.12E+06	3.77E-04± 3.20E-05	290±143 (2)	2.55E+06 ± 2.22E+05	1.16 E-04 ± 1.18E-05	44.23 ± 5.25 (3)
IL-33 Hu WT No reducida	ND			Sin unión		

Tabla 12. Afinidad de unión de Fab de 7E8 en IL33 humana medida por resonancia de plasmón de superficie. El Fab de fase en solución se probó a 0.78-12.5 nM, y la IL-33 de fase en solución se probó a0.78-25 nM.

Para dirigir las diferencias de afinidad dependientes del formato medidas por resonancia de plasmón de superficie en diferentes orientaciones de reactivos, se utilizó un método ortogonal para evaluar la afinidad de Fab de 7E8 para IL-33, con ambos pares de unión en solución. Se utilizó un instrumento de Análisis de Exclusión Cinética (KinExA) (modelo 3200, Sapidyne) para determinar la afinidad de unión de Fab de 7E8 en IL-33 hu (mm2) (SEQ ID NO:3) e IL33 hu wt (SEQ ID NO:4). La IL33 hu wt se redujo en DTT 3mM durante un mínimo de dos horas antes de su uso. Las determinaciones de afinidad se hicieron a temperatura ambiente utilizando un formato de ensayo de antígenos fijo. La unión en equilibrio se obtuvo por incubación a 25°C durante 72 horas Los análisis de datos se realizaron con un software KinExA Pro versión 3.6.5 (Sapidyne). El modelo "estándar de afinidad" se utilizó para analizar los datos y determinar las KD aparentes y concentraciones activas aparentes de IL33 hu mm2 e IL33 hu wt reducida. La "corrección de la derivación" se utilizó cuando fue apropiada. Se obtuvieron en experimentos independientes

múltiples curvas tanto del receptor como de KD controlada, y se analizaron utilizando la herramienta de "análisis de la curva n" para obtener mejores ajustes de la prueba global para la KD y concentración activa. Cada uno de los valores de ajuste en los reportes de software junto con un intervalo de confianza al 95%. El análisis de KinExA mostró que Fab de 7E8 se une a IL-33 humana con muy alta afinidad, con una KD medida a 0.35 pM para la forma mm2 de IL-33 h y de 4.04 pM para la forma de WT reducida (**Tabla 13**). Estos resultados fueron consistentes con los resultados de los ensayos basados en células por el análisis de Schild (**Ejemplo 8**), el cual mostró que bajo condiciones de equilibrio en solución el injerto de CDR 7E8 se une con baja afinidad picomolar a IL-33 en solución.

Tabla 13. Afinidad de Fab de 7E8 en IL-33 humana (mm2) e IL-33 humana (WT) medida por KinExA

Forma de IL-33	kD (pM)	Por ciento de error
IL-33 hu (mm2)	0.351 (0.202-0.526)	1.36
IL-33 hu (WT + DTT)	4.04 (2.60-5.76)	0.90

afinidad utilizando el formato de ensayo fijo de antígeno. Se

tituló Fab de 7E8 a partir de 15 fM a 0.25 nM en concentraciones fijas de IL-33 hu (mm2) 4 pM y 100 pM, y se tituló a partir de 244 fM a 2 nM en concentraciones fijas de IL-33 hu (WT) 100 pM y 500 pM. El intervalo de confianza al 95% mostrado en paréntesis con la KD, y el por ciento de error se calcularon con el software KinExA basado en un ajuste de mínimos cuadrados de la ecuación teórica de unión en las señales medidas.

EJEMPLO 11 Determinación del parátopo de los anticuerpos anti-IL-33 por sustitución binaria aumentada

Se utilizaron tres métodos para identificar aminoácidos críticos para la función del anticuerpo 7E8. En primer lugar, se llevó a cabo un examen sistemático de los residuos de CDR que difieren entre las secuencias de CDR del mAb de rata y las secuencias de CDR de la línea germinal de humano cuyas posiciones requerían de la secuencia de rata original y que toleraran el cambio. Este método dirigió las secuencias en CDR-H1 y CDR-H2 de cadena pesada y CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 de cadena ligera. Un Segundo método (**Ejemplo 12** dirigió la tolerancia para la variación de secuencias en CDR-H3, el cual no se codificó en la línea germinal. Se determinó

la variación de secuencias presentes en células B esplénicas de la rata inmunizada a partir de la cual se derivó 7E8 progenitor por secuenciación de la siguiente generación (NGS), y se determinó la frecuencia de variación en cada posición de CDR-H3. Se probó la función de un subconjunto de secuencias CDR variantes para determinar el impacto de cambios de secuencia observados. Un tercer método que examine los residuos de CDR funcionales fue el examen de variantes de aminoácidos diseñadas específicas en el transcurso de diseño del anticuerpo (véase **Ejemplos 14-16**).

Se ha descrito un método para determinar los residuos de CDR críticos, por el cual las variantes de anticuerpo funcionales se seleccionan a partir de una biblioteca que contenía ya sea el residuo de la línea germinal humana o el residuo de roedor correspondiente en cada posición de CDR, excepto para CDR-H3 (Townsend *et al.*, 2015). Se construyó una biblioteca de scFv de fago en la cual se aleatorizaron todas las posiciones de CDR de 7E8 que difirieron de la línea germinal de humano (DP54/DPK9) de modo que aproximadamente 50% de los clones codificaron el aminoácido 7E8 de rata y aproximadamente 50% codificaron el aminoácido de la línea germinal de humano después en la

posición (**Tabla 14**). Las bibliotecas se prepararon y sometieron a 3-4 rondas de selección en IL-33 humana (mm2). Los clones que retuvieron la unión a IL-33 se recuperaron y se determinaron sus secuencias. A partir de este experimento, las posiciones en las cuales se observe la secuencia humana en menos de aproximadamente 20% de los clones de unión se definieron como residuos de rata esenciales. Los residuos de rata se retuvieron de preferencia en las 11 posiciones (residuos de cadena pesada Y35, S50, T52, y P53; residuos de cadena ligera H32, D34, F50, N53, Y91, G94, y W95) indicaron que el remplazo de estos residuos por los residuos de la línea germinal humana se desfavorecieron fuertemente. No se observó remplazo de F50 en la cadena ligera con A, indicando que F es el aminoácido fuertemente preferido en esta posición. Se encontraron residuos de rata y humano con frecuencia similar en los residuos de cadena pesada 54 (N/D), 56, (G/S), 57 (N/E), 58 (T/K), y 61 (P/V) y residuos de cadena ligera 24 (K/R), 28 (N/S), 30 (N/S), 31 (K/S), 52 (N/S), 56 (T/S), 89 (F/Q), 92 (N/Y), y 93 (N/S), indicando que la secuencia de rata en estas posiciones no es crítica. La posición 51 en la cadena ligera codificó un residuo de treonina en el clon 7E8 de rata, pero se favoreció la alanina

codificada en la secuencia de línea germinal DPK9 humana, incorporándose en 86% de los clones de unión (**Tabla 14**). Mientras que la frecuencia de inicio de los codones de alanina en la posición 51 en la biblioteca fue de 68%, mayor que la mayoría pero similar a diversos residuos diferentes, otras posiciones con un sesgo similar (por ejemplo, 65% de codones de arginina en la posición L24 y 63% de codones de serina en la posición L30 en la biblioteca de inicio) tuvieron una distribución casi igual de aminoácidos en los clones seleccionados. Esta observación sugiere que la alanina se favorece fuertemente en la posición 51.

Tabla 14. Frecuencia de incorporación de aminoácidos humanos en las posiciones de CDR 7E8 probadas por sustitución binaria aumentada

Sitio	AA 7E8 de rata	AA de la línea germinal humana	% de biblioteca humana de inicio	5 de clones humanos de unión
H35	Y	S	52	5.88

H50	S	N	37	7.84
H52	T	K	51	2.6
H53	P	Q	48	5.22
H54	N	D	56	43.13
H56	G	S	40	49.0
H57	N	E	54	48.36
H58	T	K	53	51.63
H61	P	V	47	48.36
L24	K	R	65	48.36
L28	N	S	52	42.48
L30	N	S	63	49.67
L31	K	S	36	33.98
L32	H	Y	42	16.99
L34	D	N	41	13.72
L50	F	A	55	0
L51	T	A	68	86.27
L52	N	S	47	48.36
L53	N	S	46	20.26
L56	T	S	45	59.48
L89	F	Q	56	54.25
L91	Y	S	43	16.33

L92	N	Y	52	54.9
L93	N	S	65	49.01
L94	G	T	56	20.26
L95	W	L	36	7.10

Tabla 14. Los sitios se numeraron como regiones variables de cadena pesada (H) o de cadena ligera (L) basados en SEQ ID NO:94 y SEQ ID NO:91, respectivamente.

EJEMPLO 12 Variaciones toleradas en las secuencias CDR-H3 del anticuerpo anti-IL-33 en ratas inmunizadas con IL33 humana.

La tolerancia de la variación de la secuencia de CDR H3 por los anticuerpos relacionados a los anticuerpos de neutralización de IL-33 descritos en el **Ejemplo 1** se examinó por secuenciación del repertorio inmune del mismo animal a partir del cual se derivaron los anticuerpos. El ARN se aisló del tejido del bazo de la rata inmunizada, se preparó por PCR de RACE-transcripción inversa como se describe en el **Ejemplo 2,** y se sometió a secuenciación de la siguiente generación en un instrumento Roche FLX+. A partir de 62,484 lecturas de secuencias, se identificaron los conjuntos de genes de VH con

secuencias de CDR3 relacionadas con aquellos anticuerpos de neutralización en el **Ejemplo 1**. Dentro del conjunto de secuencias de CDR3 únicas, se calcularon las frecuencias con las cuales divergieron los aminoácidos de las secuencias de anticuerpo de neutralización en cada posición, si el ajuste de la frecuencia de cada secuencia de CDR3 en la población (**Tabla 15**). Las secuencias fuertemente conservadas en CDR3 de 7E8 y 9B3 (<15% de variación en la muestra no pesada) fueron G99, H100, Y101, Y103, S105, Y106, y S107. Las variaciones en Y106 no se observaron entre las 72 variantes de secuencias identificadas en el repertorio de rata, y se observaron variaciones de Y103, S105, y S107 en menos del 3 por ciento de las secuencias.

Tabla 15: Frecuencia de las diferencias de aminoácidos de CDR-H3 de 7E8 y 9B3 encontrados entre las variantes presentes en el repertorio inmune de la rata inmunizada

CDR H3 de 7E8	G99	H100	Y101	Y102	Y103	T104	S105	Y106	S107	L108	G109	Y110
Frecuencia de las diferencias de 7E8	4.2	6.9	8.3	27.8	1.4	73.6	1.4	0	2. 8	87.5	65.3	30.6
CDR H3 de 9B3	G99	H100	Y101	S102	Y103	S104	S105	Y106	S107	F108	S109	Y110
Frecuencia de diferencias de 9B3	4.2	6.9	8.3	73.6	1.4	31.9	1.4	0	2. 8	25	97.2	30. 6

Tabla 15. Números que representan las frecuencias

de cambio de los aminoácidos observados en cada posición de CDR H3 dentro del conjunto se secuencias de CDR H3 únicas relacionadas con 7E8 y 9B3 identificadas en el repertorio de la rata inmunizada a partir de la cual se obtuvieron estos anticuerpos. No se tomó en cuenta en este cálculo la frecuencia con la cual se observe una secuencia de CDR H3 dada en el repertorio.

Se clonó un subconjunto de secuencias de CDRH3 relacionadas con 9B3 y 7E8 mostradas en la **Tabla 16** en el marco de la cadena pesada 9B3 quimérica, generando cadenas pesadas designadas por SEQ ID NOs: 116, 120, 123, 125, 128, 131, 134, 137, 140, 143, 146, 149, 151, 154, 157, y 160. Estas cadenas pesadas se cotransfectaron con la cadena ligera 9B3 quimérica (SEQ ID NO:117) y los anticuerpos resultantes expresados, se purificaron y analizaron para la tasa de disociación de IL-33 por análisis BIAcore e inhibición de la señalización de IL-33 en el ensayo de células reporteras de NFkB de ST2 de HEK293. Las tasas de disociación se midieron después de la unión a IL-33 125 nM (mm2) utilizando IgG capturada e intacta por un anticuerpo anti-humano Fc como se describe en el **Ejemplo 9**. Ambos ensayos mostraron que la mayoría de las variantes de secuencias de CDRH3 presentes en

el repertorio de rata confirieron poco o ningún cambio en la tasa de disociación o potencia de neutralización comparado con aquel de 9B3 progenitor, indicando que las variaciones de secuencia observados fueron cambios bien tolerados. Las tasas de disociación de los 18 anticuerpos probados estuvieron dentro de 2.5 veces de aquel de 9B3. Se observaron reducciones de la potencia basada en células hasta de cuatro veces en cuatro de los 18 anticuerpos. Los cambios mayores en potencia no podrían atribuirse a cambios simples específicos, puesto que cuatro de estos anticuerpos contenían mutaciones observadas en otras variantes con efectos funcionales mínimos. La sustitución de dos aminoácidos altamente conservados con cadenas laterales químicamente similares (sustitución de la cadena lateral aromática Y101F en el anticuerpo 9B3-22 y la sustitución de la cadena cargada de forma positiva H100R en el anticuerpo 9B3-7) no llevó a cambios significativos en la función del anticuerpo en el contexto de sustituciones adicionales en estos anticuerpos. Tomadas juntas, la variación de las secuencias de aminoácidos observada en el repertorio inmunizado sugiere que los residuos G99, H100, Y101, Y103, S105, Y106, y S107 o los residuos con cadenas laterales químicamente similares se

favorecieron en la CDR H3 del anticuerpo 9B3 y su cierre relativo en 7E8.

Tabla 16. Actividad de neutralización de IL-33 y tasas de disociación de las variantes de quimera 9B3 que contenía CDR-H3 identificadas a partir del repertorio de la rata inmunizado.

Anticuerpo	NO SEQ DE HC	NO SEQ DE LC	frecuencia	FW3 terminal (letras minúsculas) + CDR H3	IC_{50} estimada del ensayo de NFkB de ST2 de HEK293 (nM)	Tasa de disociación (kd; 1/s)
9B3-1	116	117	1	cakGHY**Y**YSSYS**LG**Y	0.039	5.69E-04
9B3-2A	120	117	2	cakGHYSYSSYSF**G**Y	0.056	4.37E-04
9B3-2B	123	117	2	c**v**kGHYSYSSYS**ID**Y	0.048	5.06E-04
9B3-3	125	117	3	cakGHYSYSSYS**ID**Y	0.048	4.24E-04
9B3-5	128	117	5	cakGHYSY**T**SYSF**G**Y	0.106	3.25E-04
9B3-7	131	117	7	cakG**R**Y**Y**YSSYSF**A**Y	0.069	5.89E-04
Quimera 9B3 huJseg	40	83	8	cakGHYSYSSYSFSY	0.061	4.51E-04
9B3-13	134	117	13	ca**r**GHY**Y**Y**N**SYSF**AH**	0.175	3.26E-04
9B3015	137	117	15	cakGHYSYSSYSF**AN**	0.101	4.79E-04
9B3-17	140	117	17	ca**e**GHY**Y**YSSYSF**GS**	0.040	5.09E-04
9B3-22	143	117	22	cakGHFSYTSYSFAN	0.153	5.31E-04
9B3-31v2	146	117	31	cakGHYYYSSYSFAF	0.202	7.06E-04

9B3-36	149	117	36	cakGHY**Y**Y**T**SYSF**A**Y	0.251	2.89E-04
9B3-79	151	117	79	ca**r**GHY**Y**Y**T**SYSF**A**Y	0.063	5.43E-04
9B3-124	154	117	124	cakGHY**Y**Y**T**SYS**LGF**	0.081	3.98E-04
9B3-162	157	117	162	cakGHY**Y**YSSYSF**G**Y	0.067	6.42E-04
7E8H/9B3K	28	117	234	cakGHY**Y**Y**T**SYS**LG**Y	0.015	3.85E-04
9B3-563	160	117	563	cakGHY**Y**YSSYSF**A**Y	0.177	1.09E-03

Tabla 16. Actividad de neutralización de IL-33 y tasa de disociación de las variantes de quimera 9B3 que contenían CDR-H3 identificadas a partir del repertorio de la rata inmunizada. La frecuencia se refiere al número de veces que se obtuvo la secuencia de CDR3 en una corrida de secuenciación de la siguiente generación a partir del repertorio de la rata inmunizada. Las secuencias que divergieron de 9B3 se muestran en texto subrayado y en negritas. Las secuencias en el extremo C-terminal del Marco 3 se muestran en texto en letras minúsculas.

EJEMPLO 13 Evaluación de la unión no específica del anticuerpo anti-IL-33

Se ha propuesto la unión no específica de anticuerpos a moléculas diferentes que sus objetivos para ser un mecanismo de eliminación rápida *in vivo* (Hötzel et al.,

2010, MAbs 4(6):753-760). La evidencia de tal unión polirreactiva sin objetivo puede obtenerse a través de la medición de la unión en preparaciones de membrana (Xu et al., 2013, Protein Eng. Des. Select. 26(10):663-70;), partículas de baculovirus (Hötzel et al., 2012, mAbs 4:753-60) o sustratos cargados de forma negativa tales como ADN, insulina, y heparina (Tiller et al., 2008,J. Immunol. Methods 329(1-2):112-124).

El análisis ELISA para ADN e insulina utilizó un protocolo de baja astringencia desarrollado originalmente para la detección de autoanticuerpos de baja afinidad a partir de pacientes con lupus (Tiller et al., 2008). Se recubrió insulina en 5 µg/ml o se recubrió ADN de una sola hebra o de doble hebra en 10 µg/ml de PBS sobre placas ELISA Nunc Maxisorp ELISA durante la noche. Los pozos se lavaron 3x con agua, después se bloquearon con solución reguladora ELISA (PBS/Tween al .05%/EDTA 1 mM) durante 1 hora a temperatura ambiente. Los anticuerpos en 3-10 µg/ml de solución reguladora ELISA se incubaron en los pozos durante 1 hora a temperatura ambiente, y los pozos se lavaron 3x con agua, se incubaron con IgG antihumana de cabra conjugada con HRP 1:5000 en solución reguladora ELISA durante 1 hora a

temperatura ambiente. Después de 3 lavados con agua, se desarrolló un color con TMB durante 5 min y se detuvo la reacción con ácido sulfúrico 0.1M. El análisis ELISA para la unión a partículas de baculovirus (BV) se basó en el método descrito en Hotzel, 2012. El antígeno se inmovilizó en placas ELISA Nunc Maxisorp al agregar una suspensión al 4% en solución reguladora de carbonato de sodio 50 mM a pH 9.6 en cada pozo y se dejó que las partículas se adsorbieran en las placas durante la noche a 4°C. Los pozos se bloquearon con solución reguladora de bloqueo (PBS/ BSA al 0.5%) durante 1 h a temperatura ambiente. Después de 3 lavados con PBS, los anticuerpos en 10 µg/ml de solución reguladora de bloqueo se agregaron a los pozos con ELISA y se incubaron durante 1 h a temperatura ambiente. Las placas se lavaron 6 veces con PBS y se incubaron con 20 ng/ml de anticuerpo anti-humano de cabra con HRP (Jackson ImmunoResearch Cat No. 109-035-008) durante 1 h a temperatura ambiente. Las placas se lavaron 6 veces en PBS, y se agregaron 25 µl de sustrato TMB en cada pozo y se les permitió desarrollarse durante 15 min y después se detuvieron al agregar ácido fosfórico 1 M en cada pozo. En ninguna etapa se agregaron detergentes a las soluciones reguladoras. Las señales de A450 en 10 µg/ml de Ab se

normalizaron a la señal a partir de un pozo blanco para la comparación de muestras.

Se encontró que el 7E8 quimérico e injertado de CDR tuvo una unión moderada al ADN e insulina en los ELISAS de polirreactividad de baja astringencia, mientras que 9B3 quimérico mostró una unión a ADN e insulina cerrada a aquella de un anticuerpo de control negativo a pesar de la similaridad de secuencias a 7E8 (**Tabla 17**). El remplazo de CDR-H2 de 7E8 por su contraparte 9B3 produjo una reducción parcial de la polirreactividad, mientras que el remplazo de CDR H1 o CDR H3 tuvo un efecto mínimo.

La actividad de bloqueo de IL-33 humana (mm2) de 9B3 fue menor que aquella de 7E8 (0.264 nM en el ensayo de NFkB de ST2 de HEK293 para 9B3 contra 0.059 nM para 7E8). La diferencia fue más pronunciada en la inhibición de IL33 de mono cynomolgus: EL 7E8 se inhibió con una potencia (0.131 nM) similar a su potencia en IL-33 humana, mientras que el bloqueo únicamente de modo parcial a 20 nM de 9B3 fue sustancialmente más débil en IL-33 de cynomolgus. El remplazo de la CDR H2 de 7E8 con la CDR H2 de 9B3 llevó a una gran pérdida de potencia contra la IL33 de mono cynomolgus (IC_{50} de 0.131 nM reducida a 3.46 nM), y de forma similar, el remplazo

de la CDR H3 de 7E8 con la CDR H3 de 9B3 llevó a un pérdida de la potencia de IL33 de mono cynomolgus (7.65 nM). De este modo, la CDR H2 porta determinantes de actividad específica y no específica de la familia 7E8/9B3 de anticuerpos neutralizantes de IL-33, y CDR H3 porta determinantes de actividad específica.

Tabla 17. Actividad de unión al ADN y neutralización de IL33 humana y de mono cynomolgus por variantes de injerto de CDR de 7E8

Anticuerpo	NO SEQ DE HC	NO SEQ DE LC	Descripción de VH	Descripción de VL	Ab 2.2 nM de ADN de unión normalizado al blanco ± EEM (n)	Ab 6.7nM de ADN de unión normalizado al blanco ± EEM (n)	Ab 20 nM de ADN de unión normalizado al blanco ± EEM (n)	IC_{50} de NFkB de ST2 de HEK293 IL-33 humana (mm2) (nM) ± EEM (n)	IC_{50} de NFkB de ST2 de HEK293 IL-33 de cyno (nM) ± EEM (n)
Quimera 7E8	28	31	Qui-mera 7E8	quimera de 7E8	20.12	20.39	26.82		
Quimera 9B3	40	42	Qui-mera 9B3	9B3 quimera	6.26	7.64	11.98		

Quimera 9B3/hu J	40	83	Qui-mera 9B3	quimera de 9B3/ segmento J humano	3.19	5.91	9.54	0.264 ± 0.029 (2)	71.6%@ 20 nM
injerto de CDR de 7E8	92	93	Injer-to de CDR de 7E8	injerto de CDR de 7E8	23.54	24.68	27.19	0.059 ± 0.001 (2)	0.131 ± 0.008 (2)
IL33-10	95	93	Injer-to de CDR de 7E8	injerto de CDR de 7E8	25.40	25.16	27.51	0.017	0.132
IL33-11	162	93	VH de 7E8 con 9B3 H1	injerto de CDR de 7E8	24.02	24.29	26.71	0.090	0.204
IL33-12	164	93	VH de 7E8 con 9B3 H2	injerto de CDR de 7E8	12.64	19.21	24.68	0.144	3.460
IL33-13	166	93	7E8 con 9B3 H3	injerto de CDR de 7E8	23.14	22.50	25.89	0.220	7.651
Control de polirreacti-vidad negativa (8.8)					2.52 ± 0.11 (2)	4.49 ± 0.81 (2)	8.08 ± 0.46 (2)		
Control de polirreac-tividad positiva (scFv-Fc)					15.69	20.84	26.22		

EJEMPLO 14 Evaluación de la unión no específica y actividad de variantes de CDR de 7E8

La polirreactividad se ha vinculado con el desequilibrio de la carga positiva en las CDR (Datta-Mannan et al., 2015, MAbs 7(3):483-493). No existieron diferencias de carga entre las cadenas ligeras de 7E8 y 9B3. La inspección de las secuencias de CDR-H2 y CDR-H3 de 7E8 y 9B3 (SEQ ID NO:17, 34, 18, y 35) mostraron cuatro diferencias de CDR-H2 y cuatro de CDR-H3 de las cuales solamente una (en la posición 54, N en 7E8 y D en 9B3) podrían llevar a una diferencia de carga. La modificación de 7E8 con la mutación N54D para generar IL33-45 (cadena pesada SEQ ID NO:169) solamente tuvo efectos significativamente leves sobre la polirreactividad reducida en la neutralización de IL33 de mono cynomolgus, de manera similar a la que se observó con la sustitución de CDR H2 de 7E8 que aquella de 9B3 (**Tabla 18**). Por esta razón, se requirieron variantes de secuencia adicionales para identificar los cambios de secuencia que pudieran permitir la retención de la actividad de 7E8 tanto en IL33 humana como de mono cynomolgus mientras que se reducía la polirreactividad de 7E8.

Tabla 18. Actividad de unión al ADN y neutralización de IL33 humana y de mono cynomolgus por variantes de 7E8 que incorporan secuencias de CDR H2 a partir de 9B3

Anti-cuerpo	NO SEQ DE HC	NO SEQ DE LC	Descrip-ción de VH	Descripción de VL	Ab 2.22 nM de ADN de unión norma-lizado en el blanco	Ab 6.67 nM de ADN de unión norma-lizado en el blanco	Ab 20 nM de ADN de unión norma-lizado al blanco	IC_{50} de NFkB de ST2 de HEK293 mm2 (nM)	IC_{50} de NFkB de ST2 de HEK293 IL-33 cyno (nM)
7E8 injertado de CDR	92	93	Parental injerto de CDR 7E8	injerto de CDR 7E8	28.20	30.33	30.66	0.057	0.077
Quimera 9B3/hu J	40	83	9B3 quimera	9B3 quimera/ segmento J humano	8.40	13.40	18.48	ND	ND
IL33-12	164	93	7E8 VH con 9B3 H2	injerto de CDR 9B3	25.47	29.34	29.03	0.140	0.943
IL33-45	169	93	N54D	injerto de CDR 7E8	17.36	24.44	29.20	0.325	0.535
Control de polirreac-tividad negativa (8.8)					1.95	4.41	7.17		

Control de polirreac-tividad positiva (MJ4-2 v1.1/P33)					28.09	35.44	35.43		

EJEMPLO 15 Optimización del anticuerpo anti-IL-33 7E8

Se hizo una serie de mutaciones en 7E8 para identificar los cambios que pudieran reducir la polirreactividad sin pérdida de la actividad. Mientras que la sustitución de N54 en CDR H2 con ácido aspártico redujo ligeramente la polirreactividad pero llevó a una actividad reducida a base de células, el remplazo de N54 con otros aminoácidos (I, L, V, W, Y) incrementó la unión no específica de unión a baculovirus mientras que llevó a una actividad intacta a base de células.

El remplazo del residuo N57 de CDR H2 con cualquiera de los dos residuos cargados de forma negativa, ácido aspártico o ácido glutámico, llevó a reducciones significativa de la polirreactividad cuando se midió por la unión a las partículas de baculovirus, ADN o insulina, pero estas mutaciones no redujeron la actividad de neutralización

(Tabla 19). De forma sorpresiva, la adición de una carga negativa a CDR3 de la cadena pesada (S105D) llevó a cambios indeseados tanto de polirreactividad como de actividad basada en células, y a la adición de cargas negativas en la cadena ligera (mutaciones N30D, K31D, T56D o T56E) que incrementaron la polirreactividad. Por lo tanto, las variantes N57D y N57E fueron inusuales en las que la polirreactividad mejoró sin dañar la neutralización de IL33 humana o de mono cynomolgus. Estos resultados sugieren que la posición de las cargas negativas y no simplemente la carga total en el dominio variable es significativa.

Tabla 19. Actividad de unión a baculovirus y neutralización de IL33 humana y de mono cynomolgus por simples variantes de aminoácido injertadas de CDR de 7E8

Anticuerpo	NO SEQ DE HC	NO SEQ DE LC	Descripción de VH	Descripción de VL	Baculovirus de unión normalizado en el blanco	IC_{50} de NFkB de ST2 de HEK293 IL-33 humana (mm2) (nM)	IC_{50} de NFkB de ST2 de HEK293 IL-33 cyno (nM)
injerto de CDR de 7E8	92	93	injerto de CDR de 7E8	injerto de CDR de 7E8	1.27	0.040	0.054

IL33-12	164	93	7E8 VH con 9B3 H2	injerto de CDR de 7E8	0.51		
IL33-55	172	93	N57D	injerto de CDR de 7E8	0.97	0.084	0.19
IL33-56	175	93	N57E	injerto de CDR de 7E8	1.00	0.053	0.104
IL33-57	178	93	S105D	injerto de CDR de 7E8	3.17	0.310	
IL33-58	181	93	N54L	injerto de CDR de 7E8	5.04	0.027	
IL33-61	183	93	N57E S105D	injerto de CDR de 7E8	2.48	0.595	
IL33-62	185	93	N57D S105D	injerto de CDR de 7E8	2.48	0.885	
IL33-68	188	93	S105A	injerto de CDR de 7E8	1.73	0.046	0.062
IL33-74	95	191	injerto de CDR de 7E8	K31D	4.02	0.174	
IL33-75	95	194	injerto de CDR de 7E8	N30D	5.14	0.156	
IL33-80	95	197	injerto de CDR de 7E8	T56D	3.49	0.161	
IL33-81	95	200	injerto de CDR de 7E8	T56E	4.68	0.168	
Control de polirreactividad negativa (bevacizumab)					0.52		
Control de polirreactividad positiva (MJ4-2 VH1.1/P33)					5.83		

Se examinó una serie de mutaciones adicionales de CDR de cadena pesada predichas para introducir carga negativa, eliminar residuos hidrofóbicos o modificar residuos en proximidad a la posición 57 junto con N57E. La polirreactividad de 7E8 con la mutación N57E permaneció generalmente baja con la incorporación de mutaciones individuales en CDR-H2 (S50A, T58D; **Tabla 20**), y en el ensayo basado en células de NFkB de ST2 de HEK293 (**Tabla 21)**, la potencia de 7E8 con la mutación N57E no cambió en gran medida por la incorporación de S50A o T58D. De forma similar, la polirreactividad de 7E8 con la mutación N57E permaneció generalmente baja con la incorporación de mutaciones individuales adicionales en CDR H1 (T28E), H2 (G56H, T58D, D62E, S63A o K65Q) o H3 (H100Y, Y102H, Y103H, Y103W, T104N o T104S). de forma similar, en el ensayo basado en células de NFkB de ST2 de HEK293, la potencia de 7E8 con la mutación N57E no cambió en gran medida por la incorporación de mutaciones individuales adicionales en CDR H1 (T28E), H2 (K65Q) o H3 (H100Y, T104N o T104S).

IL-33 puede estimular la producción de IFNα en sangre completa humana con la coestimulación por IL-12 en un formato casi idéntico a aquel utilizado por el ensayo de PBMC

descrito en el **Ejemplo 8**, excepto que se requiera una alta concentración de IL-33 (100 pM) para la respuesta de la sangre completa, comparada con IL-33 5 pM para las PBMC. Similar a los resultados observados en el ensayo de NFkB de ST2 de HEK293, la potencia en sangre completa de 7E8 con la mutación N57E no cambió en gran medida por la incorporación de las mutaciones individuales S50A o T58D (**Tabla 21**). De forma similar, la potencia de 7E8 con la mutación N57E no cambió en gran medida por la incorporación de mutaciones individuales adicionales en CDR H1 (T28E), H2 (S63A o K65Q) o H3 (Y103H, T104N o T104S).

Una mutación designada para eliminar un sitio potencial de modificación post-traductorial (N93Q de cadena ligera, que elimina un sitio de desamidación potencial de asparagina NG (Chelius et al., 2005, Anal. Chem. 77(18):6004-6011) se combinó con la mutación N57E de cadena pesada en el anticuerpo IL33-136 y se encontró que lleva a la retención de la actividad basada en células (**Tabla 21**) con una retención parcial de polirreactividad mejorada (**Tabla 20**).

Tabla 20. Unión a baculovirus, ADN, e insulina por variantes de CDR H2 y CDR L3 de 7E8 injertado de CDR

Anticuerpo	NO SEQ DE HC	NO SEQ DE LC	Descripción de VH	Descripción de VL	Unión de ADN normalizada al blanco ± EEM (n)	Unión de insulina normalizada al blanco ± EEM (n)	unión de baculovirus normalizada al blanco ± EEM (n)
IL33-10	95	93	injerto de CDR de 7E8	injerto de CDR de 7E8	13.22 ± 2.06 (4)	16.6 ± 1.77 (4)	2.32 ± 0.29 (5)
IL33-12	164	93	7E8 VH con 9B3 H2	injerto de CDR de 7E8	5.76 ± 0.44 (4)	7.79 ± 0.47 (4)	1.57 ± 0.29 (5)
IL33-45	169	93	N54D	injerto de CDR de 7E8	6.91 ± 0.7 (4)	8.6 ± 1.69 (4)	3.93 ± 0.61 (5)
IL33-55	172	93	N57D	injerto de CDR de 7E8	4.94 ± 0.67 (4)	6.96 ± 0.68 (4)	1.14 ± 0.09 (5)
IL33-56	175	93	N57E	injerto de CDR de 7E8	6.13 ± 0.96 (4)	8.81 ± 0.87 (4)	1.5 ± 0.34 (5)
IL33-103	203	93	N57E S50A	injerto de CDR de 7E8	6.09 ± 1.01 (4)	9.1 ± 0.64 (4)	1.44 ± 0.24 (5)
IL33-117	206	93	N57E T58D	injerto de CDR de 7E8	6.46 ± 0.99 (4)	8.96 ± 1.5 (4)	1.47 ± 0.18 (5)
IL33-136	175	209	N57E	N93Q	11.33 ± 2.14 (4)	13.9 ± 1.4 (4)	4.34 ± 1.59 (5)
Control de polirreactividad negativa(8.8)					5.71 ± 1.12 (4)	7.17 ± 0.87 (4)	2.19 ± 0.21 (5)
Control de polirreactividad positiva (MJ4-2 VH1.1/P33)					35.06 ± 4.1 (4)	39.06 ± 1.33 (4)	10.54 ± 1.68 (5)

Tabla 21. Actividad de variantes de CDR H2 y CDR L3 basada en células injertadas de CDR de 7E8

Anticuerpo	NO SEQ DE HC	NO SEQ DE LC	Descripción de VH	Descripción de VL	IC_{50} de NFkB de ST2 de HEK293 mm2 (nM)	IC_{50} de NFkB de ST2 de HEK293 IL-33 cyno (nM)	IC_{50} de NFkB de ST2 de HEK293 IL-33 de WT (nM)	IC_{50} de sangre complete (nM)
IL33-10	95	93	injerto de CDR de 7E8	injerto de CDR de 7E8	0.031	0.059	0.117	0.121 ± 0.025 (4)
IL33-103	203	93	N57E S50A	injerto de CDR de 7E8	0.028	0.07	0.178	0.104 ± 0.008 (4)
IL33-117	206	93	N57E T58D	injerto de CDR de 7E8		0.052	0.155	0.106 ± 0.014 (2)
IL33-136	175	209	N57E	N93Q			0.037	0.098 ± 0.033 (4)

Las combinaciones de estas mutaciones y dos mutaciones adicionales de cadena pesada (G55A, que permite el retiro de un sitio de desaminadación potencial de asparagina NG y D62E, que elimina un sitio de isomerización potencial de ácido aspártico DS; (Chelius, D., et al. (2005) se examinaron para actividad y polirreactividad, y un conjunto de clones con actividad basada en células (en el ensayo de células reporteras de NFkB de ST2 de HEK293, sangre completa humana, y ensayos de PBMC humanas) se identificaron dentro de aproximadamente dos veces injerto de CDR de 7E8 del clon de

inicio y polirreactividad dentro de dos veces el anticuerpo de control negativo i (Tabla 22, Tabla 23).

Tabla 22. Unión a baculovirus, ADN, e insulina por variantes de 7E8 injertado de CDR que contienen múltiples mutaciones de CDR H2 y CDR L3

Anticuerpo	NO SEQ DE HC	NO SEQ DE LC	Descripción de VH	Descripción de VL	Unión de ADN normalizada al blanco ± EEM (n)	Unión de insulina normalizada al blanco ± EEM (n)	unión de baculovirus normalizada al blanco ± EEM (n)
IL33-153	212	209	G55A N57E T58D	N93Q	4.6 ± 0.4 (2)	6.67 ± 1.14 (2)	1.42 (1)
IL33-154	215	209	G55A N57E T58D D62E	N93Q	4.94 ± 0 (2)	6.21 ± 1.65 (2)	1.25 (1)
IL33-155	218	209	S50A N57E T58D	N93Q	4.05 ± 0.29 (2)	5.18 ± 0.9 (2)	1.25 (1)
IL33-156	221	209	S50A N57E T58D D62E	N93Q	4.32 ± 0.04 (2)	5.75 ± 1.32 (2)	1.15 (1)
IL33-157	224	209	S50A G55A N57E T58D	N93Q	4.74 ± 0.16 (2)	5.71 ± 1.67 (2)	1.55 (1)
IL33-158	227	209	S50A G55A N57E T58D D62E	N93Q	5.25 ± 0.09 (2)	6.42 ± 1.82 (2)	1.43 (1)
IL33-167	212	93	G55A N57E T58D	injerto de CDR de 7E8	5.71 ± 0.8 (2)	8.01 ± 2.63 (2)	1.47 (1)
IL33-168	215	93	G55A N57E T58D D62E	injerto de CDR de 7E8	4.58 ± 0.07 (2)	6.26 ± 0.95 (2)	1.03 (1)
IL33-169	218	93	S50A N57E T58D	injerto de CDR de 7E8	5.71 ± 1.63 (2)	6.34 ± 1.84 (2)	1.24 (1)
IL33-170	221	93	S50A N57E T58D D62E	injerto de CDR de 7E8	5.91 ± 0.89 (2)	6.35 ± 2.29 (2)	0.96 (1)
IL33-171	224	93	S50A G55A N57E T58D	injerto de CDR de 7E8	5.4 ± 0.83 (2)	5.45 ± 0.99 (2)	1.15 (1)
IL33-172	227	93	S50A G55A N57E T58D D62E	injerto de CDR de 7E8	5.4 ± 1.16 (2)	6.2 ± 1.4 (2)	1.51 (1)
IL33-175	230	93	S50A G55A N57E D62E	injerto de CDR de 7E8	6.2 ± 0.28 (2)	8.55 ± 2.19 (2)	1.57 (1)
IL33-186	233	209	S50A N57E D62E	N93Q	4.92 ± 0.11 (2)	7.77 ± 1.63 (2)	1.01 (1)

IL33-187	236	209	S50A G55A N57E	N93Q	6.43 ± 0.53 (2)	7.21 ± 1.59 (2)	0.96 (1)
IL33-188	230	209	S50A G55A N57E D62E	N93Q	5.52 ± 0.04 (2)	7.28 ± 1.35 (2)	0.92 (1)
Control de polirreactividad negativa (8.8)					3.42 ± 1.07 (2)	3.44 ± 0.86 (2)	1.36 (1)
Control de polirreactividad positiva (MJ4-2 v1.1/P33)					18.19 ± 8.12 (2)	15.37 ± 3.16 (2)	4.77 (1)

Tabla 23. Actividad basada en células de las variantes de 7E8 injertado de CDR que contienen múltiples mutaciones de CDR H2 y CDR L3

Anticuerpo	NO SEQ DE HC	NO SEQ DE LC	Descripción de VH	Descripción de VL	IC_{50} de NFkB de ST2 de HEK293 (nM) ± EEM (n)	IC_{50} de NFkB de ST2 de HEK293 IL-33 cyno (nM) ± EEM (n)	IC_{50} de sangre completa mm2 (nM) ± EEM (n)	IC_{50} de PBMC mm2 (nM) ± EEM (n)
injerto de CDR de 7E8	92	93	injerto de CDR de 7E8	injerto de CDR de 7E8	0.114 ± 0.042 (3)	0.18 ± 0.015 (2)	0.009 ± 0.002 (8)	0.004 ± 0.001 (2)
IL33-153	212	209	G55A N57E T58D	N93Q	0.087 (1)	0.122 (1)	0.014 ± 0.004 (4)	

IL33-154	215	209	G55A N57E T58D D62E	N93Q	0.188 ± 0.061 (3)	0.133 ± 0.018 (2)	0.01 ± 0.003 (6)	0.007 ± 0.002 (2)
IL33-155	218	209	S50A N57E T58D	N93Q	0.171 (1)	0.239 (1)	0.025 ± 0.008 (4)	
IL33-156	221	209	S50A N57E T58D D62E	N93Q	0.116 ± 0.038 (3)	0.087 ± 0.015 (2)	0.004 ± 0.001 (6)	0.004 ± 0.001 (2)
IL33-157	224	209	S50A G55A N57E T58D	N93Q	0.118 (1)	0.161 (1)	0.016 ± 0.007 (4)	
IL33-158	227	209	S50A G55A N57E T58D D62E	N93Q	0.131 ± 0.033 (3)	0.125 ± 0.033 (2)	0.007 ± 0.002 (6)	0.004 ± 0.001 (2)
IL33-167	212	93	G55A N57E T58D	injerto de CDR de 7E8	0.049 ± 0.014 (3)	0.062 ± 0.01 (2)	0.008 ± 0.004 (6)	0.001 ± 0 (2)
IL33-168	215	93	G55A N57E T58D D62E	injerto de CDR de 7E8	0.109 (1)	0.264 (1)	0.014 ± 0.005 (4)	
IL33-169	218	93	S50A N57E T58D	injerto de CDR de 7E8	0.071 (1)	0.176 (1)	0.009 ± 0.003 (4)	
IL33-170	221	93	S50A N57E T58D D62E	injerto de CDR de 7E8	0.176 ± 0.091 (2)	0.218 ± 0.033 (2)	0.005 ± 0.001 (4)	
IL33-171	224	93	S50A G55A N57E T58D	injerto de CDR de 7E8	0.145 (1)	0.216 (1)	0.012 ± 0.004 (4)	

IL33-172	227	93	S50A G55A N57E T58D D62E	injerto de CDR de 7E8	0.201 ± 0.105 (2)	0.222 ± 0.07 (2)	0.012 ± 0.004 (4)	
IL33-175	230	93	S50A G55A N57E D62E	injerto de CDR de 7E8	0.059 ± 0.011 (2)	0.086 (1)	0.006 ± 0.002 (6)	0.004 ± 0 (2)
IL33-186	233	209	S50A N57E D62E	N93Q	0.109 (1)	0.144 (1)	0.012 ± 0.006 (4)	
IL33-187	236	209	S50A G55A N57E	N93Q	0.15 (1)	0.282 (1)	0.006 ± 0.002 (3)	
IL33-188	230	209	S50A G55A N57E D62E	N93Q	0.147 (1)	0.351 (1)	0.017 ± 0.01 (3)	

EJEMPLO 17 Adición de ´mutaciones con extensión de la vida media para variantes de anticuerpo 7E8 optimizadas

Se generaron dos versiones de variantes de cadena pesada de anticuerpos IL33-158 e IL33-167, uno de una variante Fc (SEQ ID NO:237) que contenía las mutaciones L234A L235A y G237A en el Fc para reducir la función efectora (descrita en la Patente de los Estados Unidos No. 5,624,821) y supresión del residuo lisina en el c-término para reducir la heterogeneidad del producto, y el otro (SEQ ID NO:238) que contenía las mutaciones L234A L235A, y G237A, la supresión de lisina C-terminal, y la doble mutación M432L N438S para intensificar la unión en el receptor FcRn de Fc neonatal a un

pH ácido, se esperó que llevaran a una vida media prolongada *in vivo* (Zalevsky et al., 2010, Nature Biotechnol. 28(2):157-159). Cada constructo se construyó en el vector pRY19 y se transfectó de forma estable en células de CHO. Los anticuerpos resultantes fueron IL33-158-152 (SEQ ID NO:241, SEQ NO: 209), IL33-167-153 (SEQ ID NO:242, SEQ ID NO:93), IL33-158LS (SEQ ID NO:244 SEQ ID NO:209), e IL33-167LS (SEQ ID NO:245, SEQ ID NO:93). Las alineaciones de secuencias de las regiones variables de los anticuerpos optimizados con las secuencias de la línea germinal humana correspondiente se muestran en la **Figura 2**.

EJEMPLO 18 Reducción de la polirreactividad en moléculas optimizadas

Los anticuerpos L33-158LS (SEQ ID NO:244 SEQ ID NO:209) e IL33-167LS (SEQ ID NO:245, SEQ ID NO:93) producidos a partir de células de CHO transfectadas de forma estable mostraron niveles de polirreactividad comparables con aquellos del anticuerpo monoclonal de control negativo bevacizumab (**Tabla 24**). Estos niveles fueron comparables con aquellos de IL33-158 (SEQ ID NO:227, SEQ ID NO:209) e IL33-167 (SEQ ID NO:212, SEQ ID NO:93), mostrados en la **Tabla 22**,

indicando que la adición de las mutaciones L234A L235A, G237A, M432L de la región constante y las mutaciones N438S y la supresión de la lisina C-terminal no alteraban sustancialmente la polirreactividad de la molécula resultante.

Tabla 24. Unión al ADN e insulina por variantes optimizadas de 7E8 injertado de CDR

Anticuerpo	NO SEQ DE HC	NO SEQ DE LC	Descripción de VH	Descripción de VL	Unión de ADN normalizada al blanco ± EEM (n)	Unión de insulina normalizada al blanco ± EEM (n)
IL33-158LS	244	209	S50A G55A N57E T58D D62E	N93Q	7.45 ± 0.10 (8)	8.08 ± 0.48 (8)
IL33-167LS	245	93	G55A N57E T58D	injerto de CDR de 7E8	6.23 ± 0.31 (8)	5.33 ± 1.05 (8)
injerto de CDR de 7E8	92	93	injerto de CDR de 7E8	injerto de CDR de 7E8	25.42 ± 0.36 (8)	14.58 ± 1.93 (8)
IL33-10	95	93	injerto de CDR de 7E8	injerto de CDR de 7E8	26.92 ± 0.77 (8)	12.26 ± 0.38 (8)
Control de polirreactividad positiva (MJ4-2 v1.1/P33)					39.62 ± 0.24 (8)	42.20 ± 0.34 (8)
Control de polirreactividad negativa (bevacizumab)					7.66 ± 0.36 (8)	9.87 ± 0.27 (8)

Control de polirreactividad negativa (8.8)					1.50 ± 0.06 (6)	4.47 ± 0.09 (6)

EJEMPLO 19 Actividad de neutralización de IL33 humana y de mono cynomolgus de Anticuerpos Anti-IL-33 Optimizados en ensayos basados en células

Los anticuerpos IL33-158-152 (SEQ ID NO:241, SEQ ID NO:209), IL33-167-153 (SEQ ID NO:242, SEQ ID NO: 93), IL33-158LS (SEQ ID NO:244 SEQ ID NO:209), e IL33-167LS (SEQ ID NO:245, SEQ ID NO:93) producidos a partir de las células de CHO transfectadas de forma estable mostraron la neutralización de IL-33 en el ensayo de células reporteras de NFkB de ST2 de HEK293 similar a aquel del injerto de CDR de 7E8 de anticuerpo progenitor (SEQ ID NO:92, SEQ ID NO:93) para IL-33 humana (mm2), IL-33 humana (WT) e IL33 de mono cynomolgus (cys mut).

Tabla 25. Actividad de neutralización de las variantes optimizadas de 7E8 injertado de CDR en el ensayo de células reporteras de NFkB de ST2 de HEK293

Anticuerpo	NO SEQ DE HC	NO SEQ DE LC	IC_{50} de NFkB de ST2 de HEK293 hIL-33 (mm2) (nM) ± EEM (n)	IC_{50} de NFkB de ST2 de HEK293 hIL-33 (R&D) (nM) ± EEM (n)	IC_{50} de NFkB de ST2 de HEK293 IL33 de mono cynomolgus (cys mut) IC_{50} (nM) ± EEM (n)

IL33-158LS	244	209	0.162 ± 0.058 (3)	0.983 ± 0.149 (2)	0.198 ± 0.068 (3)
IL33-167LS	245	93	0.13 ± 0.035 (3)	0.685 ± 0.089 (2)	0.162 ± 0.071 (3)
IL33-158-152	241	209	0.095 ± 0.032 (3)	0.62 ± 0.103 (2)	
IL33-167-153	242	93	0.129 ± 0.042 (3)	0.749 ± 0.227 (2)	
injerto de CDR de 7E8	92	93	0.093 ± 0.029 (3)	0.322 ± 0.011 (2)	0.184 ± 0.056 (3)

EJEMPLO 20 Actividad de neutralización de IL-33 de los anticuerpos anti-IL-33 optimizados en PBMC y sangre completa

Los anticuerpos IL33-158LS (SEQ ID NO:244 SEQ ID NO:209) e IL33-167LS (SEQ ID NO:245, SEQ ID NO:93) producidos a partir de células de CHO transfectadas de forma estable mostraron la neutralización de IL-33 (mm2) en PBMC humanas similar a aquel del injerto de CDR de 7E8 del anticuerpo progenitor (SEQ ID NO:92, SEQ ID NO:93).

Tabla 26. Actividad de neutralización de las variantes optimizadas de 7E8 injertado de CDR en PBMC humanas

Anticuerpo	NO SEQ DE HC	NO SEQ DE LC	IC_{50} (nM) ± EEM (n)
IL33-158LS	244	209	0.0014 ± 0.0001 (4)
IL33-167LS	245	93	0.0011 ± 0.0002 (4)
injerto de CDR de 7E8	92	93	0.0014 ± 0.0004 (4)

Tabla 26: neutralización de la producción de IFN-α en PBMC. Las PBMC humanas se cebaron con IL-12 16.67pM, después se trataron con IL-33 humana (mm2) 5 pM.

Los anticuerpos IL33-158LS (SEQ ID NO:244 SEQ ID NO:209) e IL33-167LS (SEQ ID NO:245, SEQ ID NO:93) producidos a partir de células de CHO transfectadas de forma estable mostraron la neutralización de IL-33-que estimulaba la producción de IFNα en sangre completa humana similar a aquel del injerto de CDR de 7E8 del anticuerpo progenitor (SEQ ID NO:92, SEQ ID NO:93) para IL-33 humana (mm2) e IL-33 humana (WT).

Tabla 27. Actividad de neutralización de variantes optimizadas de 7E8 injertado de CDR en sangre completa humana

Anticuerpo	NO SEQ DE HC	NO SEQ DE LC	IC_{50} de IL-33 humana (mm2) (nM) ± EEM (n)	IC_{50} de IL-33 humana (R&D) (nM) ± EEM (n)
IL33-158LS	244	209	0.021 ± 0.003 (6)	0.868 ± 0.235 (2)
IL33-167LS	245	93	0.013 ± 0.001 (6)	0.451 ± 0.154 (2)
injerto de CDR de 7E8	92	93	0.014 ± 0.002 (6)	0.387 ± 0.216 (2)

Tabla 27: la sangre completa se estimuló con IL-12, seguida por IL-33 humana 125nM (mm2 o de investigación y desarrollo).

El anticuerpo IL33-158LS (SEQ ID NO:244 SEQ ID NO:209) producido a partir de células de CHO transfectadas de forma estable mostró la neutralización de IL-33 humana (mm2) e IL33 humana (de investigación y desarrollo), mientras que el Nessy-1 comercialmente disponible no mostró una neutralización significativa. El anticuerpos monoclonal 19G8 comercialmente disponible mostró una neutralización más débil de IL-33 humana (mm2) que IL33-158LS y la neutralización comparable de IL-33 humana (de investigación y desarrollo) (**Tabla 28**). De este modo, la neutralización fuertemente selectiva de la forma activa de IL-33 humana representada por IL-33 (mm2) es una propiedad característica de IL33-158LS.

Tabla 28. Actividad de neutralización de IL33-158LS en el ensayo de NFkB de ST2 de HEK293 comparado con aquel del anticuerpo anti-IL-33 comercial

Anticuerpo	NO SEQ DE HC	NO SEQ DE LC	IC_{50} de IL-33 (mm2) (nM) ± EEM (n)	IC_{50} de IL-33 (R&D) (nM) ± EEM (n)
IL33-158LS	244	209	0.079 ± 0.029 (2)	2.658 ± 1.243 (2)
ALX-804-840-C100 (Nessy-1)			sin neutralización (1)	sin neutralización (1)
mabg-hIL-33 (19G8)			0.283 ± 0.001 (2)	1.952 ± 0.94 (2)

Conclusiones:

Los anticuerpos IL33-158-152, IL33-167-153, IL33-158LS, e IL33-167LS de anti-IL-33 humana humanizados optimizados son neutralizadores potentes de la bioactividad de IL-33 en un margen de bioanálisis que utiliza líneas celulares, monocitos primarios de humano y sangre completa humana.

EJEMPLO 21 Evaluación cinética de anticuerpos anti-IL-33 optimizados utilizando resonancia de plasmón de superficie

Se llevaron a cabo los ensayos cinéticos Biacore a 37°C a una tasa de recolección de 1 Hz en un instrumento Biacore T200 (GE Healthcare). Se acoplaron de forma covalente IL33 humana (mm2), IL33 de mono cynomolgus, e huIL33wt reducida en un chip sensor CM5 (número de catálogo BR100530, GE Healthcare) utilizando un kit de acoplamiento de aminas (número de catálogo BR100050, GE Healthcare) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Los niveles de inmovilización fueron de 260 RU de IL-33 humana (mm2), 85 RU de IL33 de mono cynomolgus, y 108-225 RU de IL-33 humana (WT) reducida, El flujo celular 1 se activó y bloqueó para su uso como flujo celular de referencia. La serie de titulación de los Fab

anti-IL-33 líderes 158LS, 167LS y Fab de 7E8 progenitor se inyectaron a una tasa de flujo de 50ul por min y se monitoreó la disociación durante 3600 segundos. La solución reguladora de las corridas y de dilución fue HBS-EP+ (HEPES 10 Mm a pH 7.4, NaCl 0.15 M, EDTA 3 mM, P-20 al 0.05%). Las constantes de tasa y afinidades se determinaron al ajustar los datos del sensograma resultante en un modelo 1 en el software de Evaluación Biacore T200 versión 1.0 (GE Healthcare).

La afinidad de los fragmentos Fab de los anticuerpos optimizados IL33-158LS e IL33-167LS se midió por resonancia de plasmón de superficie como se describe en el **Ejemplo 10**, con IL-33 inmovilizada en el chip sensor y fragmentos Fab en fase en solución. Ambos anticuerpos optimizados mostraron afinidades de unión para IL-33 humana (mm2), IL33 humana (WT), e IL33 de mono cynomolgus comparables con las afinidades mostradas por el Fab de 7E8 injertado de CDR progenitora (**Tabla 29**).

Tabla 29. Parámetros cinéticos de fragmentos Fab del injerto de CDR de 7E8, IL33-158LS, y unión de IL33-167LS a IL33 humana y de mono cynomolgus medios por resonancia de plasmón de superficie

Fab	Forma de IL-33	ka (1/Ms) ± EEM	kd (1/s) ± EEM	kD (pM) ± EEM (n)
injerto de CDR de 7E8	IL-33 hu (mm2)	2.74E+06 ± 1.15E+05	4.17E-05 ± 3.82E-06	15.48 ± 2.10 (4)
injerto de CDR de 7E8	IL-33 hu (WT + DTT)	3.05E+06 ± 2.15E+05	5.79E-05 ± 5.10E-06	19.05 ± 0.35 (2)
injerto de CDR de 7E8	IL-33 cyno (cys mut)	2.81E+06 ± 2.50E+04	4.07E-05 ± 5.25E-06	14.45 ± 1.75 (2)
IL33-158LS	IL-33 hu (mm2)	2.42E+06 ± 3.75E+05	3.09E-05 ± 2.20E-06	13.00 ± 1.10 (2)
IL33-158LS	IL-33 hu (WT + DTT)	1.86E+06 ± 2.65E+04	1.29E-04 ± 2.73E-06	69.57 ± 2.46 (3)
IL33-158LS	IL-33 cyno (cys mut)	1.64E+06 ± 4.50E+04	1.71E-05 ± 7.00E-07	10.45 ±0.15 (2)
IL33-167LS	IL-33 hu (mm2)	4.75E+06 ± 3.00E+04	4.80E-05 ± 7.90E-06	10.11 ± 1.59 (2)
IL33-167LS	IL-33 hu (WT + DTT)	1.45E+06 ± 3.00E+04	6.56E-05 ± 2.50E-07	45.25 ± 0.85 (2)
IL33-167LS	IL-33 cyno (cys mut)	1.57E+06 ± 6.00E+04	2.09E-05 ± 1.00E-07	13.35 ± 0.45 (2)

EJEMPLO 22 Especificidad de la citocina de anti-IL-33

Para evaluar la actividad de la citocina de los anticuerpos anti-IL-33 7E8 e IL33-158LS, se evaluó un panel de citocinas sin objetivo para unirse a esos anticuerpos por resonancia de plasmón de superficie con un BIAcore T-200. El panel de citocinas incluyó IL-1α, IL-1β, IL-18, IL-36α, e IL-

36γ. Los resultados (**Tabla 30, Figura 3**) mostraron que no hubo unión de las citocinas no relacionadas a 100 nM, mientras que los anticuerpos anti-IL-33 7E8 e IL33-158LS se unieron a IL-33 mm2 y redujeron la IL-33 WT en valores de % Rmax muy pequeños. No se observó unión a IL-33 en ausencia de la reducción.

Tabla 30. Selectividad de citocinas de 7E8 e IL33-158LS

Citocina	**%Rmax de Fab de 7E8**	**%Rmax de Fab de IL33-158LS**
IL-33 mm2	61	65
IL-33 WT	NB	NB
IL-33 WT + DTT	52	52
IL-1α	NB	NB
IL-1β	NB	NB
IL-18	NB	NB
IL-36 α	NB	NB
IL-36γ	NB	NB

Tabla 30. Se midió la unión del Fab indicado en una citocina 100 nM por resonancia de plasmón de superficie. Los Fab se capturaron utilizando el Kit de captura de Fab humano (GE Healthcare) y cada citocina se inyectó sobre el Fab capturado a 100 nM. La unión se indicó por el valor de % Rmax. El % Rmax es la relación de Rmax observado experimentalmente en Rmax teórico (suponiendo 100% de unión), expresado como un porcentaje, y el Rmax teórico son las Unidades de Resonancia de Fab capturado multiplicadas por la relación de los pesos moleculares de la citocina y el Fab. NB, sin unión.

EJEMPLO 23 Competencia con ST2 de humano para la unión a IL33

La capacidad de IL33-158LS para bloquear la unión del receptor ST2 a IL-33 se probó en un ensayo de unión Octet. Los anticuerpos o ST2-Fc de humano (SEQ ID NO:6) se capturaron en las puntas Octet recubiertas con Fc anti-humano, los sitios de unión libre se bloquearon con un exceso de anticuerpo de control de IgG1 humana, y una mezcla de IL-33 (R&D) y se aplicó un segundo anticuerpo o ST2-Fc en las puntas. El complejo de IL33-158LS e IL-33 humana fue capaz de unirse a un anticuerpo anti-IL-33 de control no neutralizado, la IL33-271 (SEQ ID NO:254, SEQ ID NO:256) capturada en la punta Octet, de forma inversa, un complejo de IL33-271 e IL-33 humana fue capaz de unirse a IL33-158LS humana. De forma similar, ST2-Fc de humano e IL33-271 fueron capaces de unirse a IL-33 humana de forma simultánea en cualquier orientación. Sin embargo, la IL33-158LS inmovilizada no fue capaz de unirse a un complejo de IL-33 y ST2-Fc, y de forma inversa, ST2-Fc inmovilizado no fue capaz de unirse a un complejo de IL-33 e IL33-158LS. Estos resultados indican que IL33-158LS y ST2-Fc compiten para superponerse en los sitios de unión de IL-33.

Tabla 31. Competencia de IL33-158LS con el receptor ST2 en IL-33 para unirse a IL-33

Molécula capturada sobre una punta anti-Fc			Mezcla aplicada a la molécula capturada			
	NO SEQ DE HC	NO SEQ DE LC	IL33-158LS + IL-33	hST2-Fc + IL-33	IL33-271 + IL-33	IL-33 sola
IL33-158LS	244	209	-	-	+	+
hST2-Fc	2		-	-	+	+
IL33-271	256	256	+	+	-	+

Tabla 31: A (+) indica el complejo del segundo anticuerpo y el enlace a IL-33 en el primer anticuerpo que se capturó en la punta Octet. A (-) indica que no se observe un incremento de señal después de la adición de la mezcla de IL-33 y el segundo anticuerpo.

EJEMPLO 24 Estabilidad térmica de anticuerpos anti-IL-33 optimizados

Se utilizó la calorimetría por barrido diferencial para determinar la estabilidad de IL33-158-152, IL33-158LS, IL33-167-153, e IL33-167LS. Para este análisis, se distribuyeron muestras en 0.3 mg/ml en la bandeja de muestras de un MicroCal VP-Capillary DSC con automuestreador (Malvern Instruments, Inc.), equilibrado durante 5 min a 10°C y después se escaneó hasta 110°C a una tasa de 100°C por hora.

Se seleccionó un período de filtración de A 16 seg. Los datos sin procesar se corrigieron en el valor de referencia y se normalizó la concentración de proteínas. Se utilizó el software Origin 7.0 (OriginLab Corporation, Northampton, MA) para ajustar los datos en un Modelo de Estado MN2 con un número apropiado de transiciones. La **Tabla 32** siguiente muestra las temperaturas de fusión (T_m1-T_m3) de las moléculas en histidina 20mM a pH5.8, sacarosa al 8.5%, 0.05 mg/ml de EDTA. Las cuatro moléculas mostraron Buena estabilidad con la primera transición en el dominio CH2 (T_m1) de mayor que 65 ^{0}C. Adicionalmente, la introducción de la mutación LS tuvo un impacto muy pequeño (≤ 1 ^{0}C) sobre la estabilidad de las moléculas.

Tabla 32. Estabilidad térmica para variantes de 7E8 optimizadas

Anticuerpo	NO SEQ DE HC	NO SEQ DE LC	T_m1	T_m2	T_m3
IL33-158-152	241	209	71.35±0.09	83.58±0.61	85.93±0.15
IL33-167-153	242	93	71.13±0.03	82.71±0.08	84.31±0.04
IL33-158LS	244	209	70.26±0.11	82.20±0.38	85.81±0.06
IL33-167LS	245	93	70.45±0.10	81.38±0.43	84.03±0.10

Tabla 32: Las transiciones térmicas para moléculas

derivadas de IL33-158 e IL33-167 en histidina 20mM a pH5.8, sacarosa al 8.5%, 0.05 mg/ml de EDTA se determinaron por calorimetría de barrido diferencial.

EJEMPLO 25 Captura de IL33 de mono cynomolgus por anticuerpos anti-IL-33 administrados in vivo

Se probó IL33-158LS para su capacidad de capturar IL33 nativa de mono cynomolgus. Después de la dosificación intravenosa de monos cynomolgus a 0.14 o 14 mg/kg de IL33-158LS, se administró hidróxido de aluminio (alumbre) por inyección intraperitoneal (1 mg en 0.1 ml). Se extrajeron muestras de sangre hasta las 72 horas después del alumbre. Se midió el enlace total de IL33 de mono cynomolgus a IL33-158LS utilizando un método de inmunoafinidad LC\MS\MS. Los anticuerpos de Fc anti-humano conjugados con biotina se incubaron con cada muestra plasmática y se incubaron durante la noche a 4°C para unir todos los enlaces de citocina con el anticuerpo anti-IL-33. Se agregaron perlas de estreptavidina en cada muestra y se incubaron durante 30 min, se lavaron y después se liberó la citocina de los anticuerpos utilizando una solución reguladora de elución de bajo pH, seguida por la neutralización con solución reguladora Tris. Entonces se

agregaron a cada muestra los péptidos etiquetados con el isótopo estable extendido con secuencias de firma para IL-33, y después todas las muestras se redujeron con DTT, se alquilaron con yodoacetamida y se sometieron a digestión con tripsina. Los péptidos trípticos se identificaron después con un sistema de espectrómetro de masas en tándem 2D nano UPLC. El límite de cuantificación para este ensayo fue de 50 pg/mL para IL33 de mono cynomolgus utilizando 20 µL de plasma. Las mediciones de IL-33 enlazada a IL33-158LS se incrementaron con el tiempo después de la administración de 14.3 mg/kg y exposición a alumbre cuando se compararon con la baja dosis de 0.14 mg/kg de IL33-158LS (**Tabla 33**). Estos resultados indicaron que IL33-158LS se unió a IL33 nativa de mono cynomolgus de una manera dependiente de la dosis y produjo efectos medibles que podrían utilizarse para el modelo de farmacodinámica en humanos.

La vida media de suero terminal de IL33-158LS en monos cynomolgus fue de 18 días, lo cual permitió la parametrización de un modelo de PK de dos compartimentos. La escalación alométrica de las constantes de velocidad con un exponente alométrico de 0.75 para eliminación resultó en una vida media terminal predicha en suero humano de 41 días. Esto

fue significativamente más prolongado comparado con la vida media típica observada de 20 días para anticuerpos en humanos (Brekke y Sandlie (2003), Nature Reviews, Vol 2, pp 52-62) y de 17 días para anticuerpos de IgG bioterapéuticos humanos o humanizados (derivados de los parámetros PK reportados en Singh, et al. (Capítulo 5. Aplicación del modelado farmacocinético-farmacodinámico mecánico hacia el desarrollo de biológicos. en: Kumar S, Kumar Singh S, editores. Capacidad de desarrollo de la Bioterapéutica: Procedimientos por computadora. CRC Press; 2015: p. 109-34).

De forma sorpresiva, la evaluación preliminar en voluntarios humanos saludables indicó que la vida media de eliminación de suero (fase β) de IL33-158LS fue al menos de 50 días. En algunos aspectos de la invención, la vida media terminal del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno fue por lo tanto de al menos alrededor de 50 días. En algunos aspectos de la invención la vida media terminal del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno fue por lo tanto de al menos alrededor de 55 días. En algunos aspectos de la invención la vida media terminal del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno fue por lo tanto de al menos alrededor de 60 días. En algunos aspectos de la invención la vida media

terminal del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno fue por lo tanto de al menos alrededor de 65 días. En algunos aspectos de la invención la vida media terminal del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno fue por lo tanto de al menos alrededor de 70 días. En algunos aspectos de la invención la vida media terminal del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno fue por lo tanto de al menos alrededor de 75 días. En algunos aspectos de la invención la vida media terminal del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno fue por lo tanto de al menos alrededor de 80 días. En algunos aspectos de la invención la vida media terminal del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno fue por lo tanto de al menos alrededor de 85 días. En algunos aspectos de la invención la vida media terminal del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno fue por lo tanto de al menos alrededor de 90 días. La inesperadamente alta vida media puede ser debido a modificaciones in la variable y regiones de CDR, así como el dominio de Fc.

Tabla 33. Transcurso de tiempo de la concentración total de IL-33 circulante en monos cynomolgus dosificados con IL33-158LS y expuestos a hidróxido de aluminio (Alumbre)

	Dosis de 0.14 mg/kg	Dosis de 14.3 mg/kg
Tiempo después de la exposición con alumbre (horas)	Promedio del enlace de IL-33 a IL33-158LS (pg/ml) (n=3 +/- EEM)	Promedio del enlace de IL-33 a IL33-158LS (pg/ml) (n=3 +/- EEM)
0	52.0 ± 12.7	64.5 ± 12.7
1	62.5 ± 3.6	52.5 ± 8.4
2	61 ± 4.0	59.1 ± 11.5 (n=2)
4	71.3 ± 8.9	45.5 ± 2.0
8	84 ± 23.3	63.5 ± 4.7
10	48 ± 10.7 (n=2)	84.2 ± 11.9 (n=2)
24	61.7 ± 18.7	137.3 ± 16.0
48	47.8 ± 17.8	217 ± 22.8
72	54.8 ± 11.0	311.3 ± 10.4

EJEMPLO 26 Generación y pruebas de los anticuerpos IL-33 comparadores

Se generaron versiones de IgG1 de un número de anticuerpos de hIgG4 descritos en WO2014164959 (Tabla 35) (las propiedades de unión del fragmento Fab aislado fueron independientes de la región Fc, y se esperó que las propiedades de unión de la IgG4 intacta fueran esencialmente idénticas en la IgG1). Se describen H4H9675P (que corresponde a IL33-265), H4H9659P (que corresponde a IL33-266), y H4H9665P (que corresponde a IL33-267) are como que tienen la

mayor afinidad contra IL-33 humana a 37°C o IL-33 de mono (Tablas 3 y 6 de WO2014164959). La evaluación inicial funcional mostró a IL33-267 por ser menos potente que IL33-265 e IL-33-266. Una evaluación más detallada mostró que IL33-265 fue de 8-10 veces más potente que IL33-266 (Tabla 36). El análisis BIAcore de IgG unida a IL-33 humana de tipo silvestre inmovilizada mostró que IL33-265 se unía solamente a la forma reducida de IL-33 y no a la IL-33 no reducida.

Tabla 35

Anticuerpo (IgG1)	SEQ ID		Anticuerpo (IgG4)	SEQ ID de WO2014164959			
	HC	VL		VH	VL	ADN DE VH	ADN DE VL
IL33-265	282	283	H4H9675P	274	282	273	281
IL33-266			H4H9659P	98	106	97	105
IL33-267			H4H9665P	178	186	177	185

Tabla 36

	Titulación contra 0.1ng/ml de mm2 puro			Titulación contra 0.1ng/ml de rhIL-33 de investigación y desarrollo		
IL33-265	0.061	0.021	3	0.128	0.018	3
IL33-266	0.719	0.159	2	0.998	0.076	2

Se generó el anticuerpo IL33-310 de IgG1 (SEQ ID NO:287 (HC) y SEQ ID NO:288 (LC)), y se derivó de 10C12.38.H6. 87Y.581 de IgG4 de WO2016077381, el cual se describe que tiene la alta afinidad a IL33 humana y de mono cynomolgus.

10C12.38.H6. 87Y.581 consistió de SEQ ID NO: 306 (HC) y SEQ ID NO: 307 (LC) de WO2016077381. Para obtener secuencias de nucleótidos para su uso en la expresión, las secuencias de región variable se tradujeron de forma inversa utilizando el software de Vector NTI. La secuencia de nucleótidos de una región kappa constante convencional, que codifica una secuencia de aminoácidos idéntica a aquella de SEQ ID NO:307 de WO2016077381, se utilizó para el constructo de expresión. La secuencia de nucleótidos de una región de IgG4 constante convencional codificó una secuencia de aminoácidos con tres diferencias a partir de aquella de SEQ ID NO: 306 de WO2016077381 y se modificó en estos tres codones para codificar la región constante de SEQ ID NO: 306 de WO2016077381. Una secuencia de nucleótidos que codificaba una secuencia líder de SEQ ID NO:402 se colocó corriente arriba en el marco de las secuencias de codificación de VH y VL. La Tabla 37 muestra los datos del ensayo basado en

células que comparan IL-167/LS, IL-158/LS, IL33-265, e IL33-310.

Tabla 37

	Titulación contra 0.1ng/ml de IL-33 humana CYS mm2			Titulación contra 0.1ng/ml de cyIL33_3cys			Relación de IC50 de cyno: humana: cys mutante	Titulación contra 0.1ng/ml de rhIL-33 (+ tratamiento previo de DTT 10 mM) investigación y desarrollo			Titulación contra 0.1ng/ml de IL-33 pfe cyno WT (+ tratamiento previo de DTT 10 mM)			Relación de IC50 de cyno:humana: WT
	IC50 (nM)	EEM	n	IC50 (nM)	EEM	n		IC50 (nM)	EEM	n	IC50 (nM)	EEM	n	
IL33-167/LS	0.037	0.012	2	0.036	0.006	3	1.0	0.250	0.019	4	1.560	0.317	7	6.2
IL33-158/LS	0.019	0.004	3	0.034	0.009	3	1.8	0.331	0.085	5	1.391	0.331	7	4.2
IL33-265	0.014	0.003	5	1.562	0.243	4	108.9	0.050	0.010	6	12.691	2.484	5	255.7
IL33-310	0.018	0.002	3	0.590	0.041	3	32.5	0.061	0.011	3	1.644	0.421	4	27.1

El anticuerpo IL33-244 de IgG1 se basó en APE04909 descrito como SEQ ID NO:136 y SEQ ID NO: 171 de WO2015/106080. El APE04909 es un anticuerpo neutralizante descrito en detalle, por ejemplo en el ejemplo 2 (análisis basado en células *in vitro*) y en el ejemplo 5 (estudio *in vivo* de proliferación de IL-33 humana dependiente de eosinófilos en ratones, ejemplo 5). Sin embargo, cuando se generó un anticuerpo de acuerdo con SEQ ID NOs:136/171 de WO2015/106080, se expresó pobremente y tuvo un perfil SEC heterogéneo. Para eliminar la posibilidad de que una mala utilidad del codón contribuyera a una mala expresión, se

utilizaron secuencias de ADN de anticuerpos similares bien expresados como un punto de partida y se ajustaron para codificar las secuencias por encima de la alta frecuencia de los codones humanos donde fueron necesarios los cambios. Sin embargo, la expresión aún fue deficiente después de esta etapa, y los patrones SEC aún mostraron heterogeneidad (Tabla 38).

Tabla 38

Nombre de anticuerpo	VH SEQ ID NO:	VL SEQ ID NO:	Producción de proteínas (mg/L)	% de área (SEC)	IC50 contra 0.1 ng/ml de IL33 humana mm2 en el ensayo NFkB de st2 239 expt rts16-42
IL33-244	136	171	9	Muy lento para integrarse	10.9

IL33-248 se describe en WO2015/099175 como 3H04 y A25 (véase Figura 8), e IL33-247 se describe en WO2015/099175 como 1C04 y A10 (véase Figura 9). Las secuencias de nucleótidos de la región variable de WO 2015/099175 se sintetizaron y clonaron en IgG1 humana y los vectores de expresión lambda de humano (véase Tabla 39 para las secuencias de WO2015/099175). IL33-247 e IL33-248 tuvieron un epítopo distinto IL-158/LS e IL33-167/LS, y produjeron 90.75

mgL de CM y un área bajo la curva de 100% para IL33-247 y 36 mg/L de CM y un área bajo la curva de 85.3% para IL33-248, que también mostró un pico asimétrico con un amplio tiempo de retención.

Tabla 39

Anticuerpo (IgG1)	Anticuerpo (IgG4)	SEQ ID de WO2015/099175			
		VH	VL	ADN DE VH	VL-DNA
IL33-247	1C04/ A10	105	79	254	228
IL33-248	3H04/ A25	115	92	264	241

El anticuerpo IL33-312 de IgG1 se basó en 33_640087-7B de WO16156440 (SEQ ID NO: 615 y SEQ ID NO: 617) (véase por ejemplo, Figura 52, y Ejemplos 11-12). El anticuerpo IL33-313 de IgG1 se basó en 33 640237-2B de WO16156440 (SEQ ID NO: 623 y SEQ ID NO: 625).

EJEMPLO 27 Actividad de neutralización de anticuerpos de IL33 humana y de mono cynomolgus anti-IL-33 optimizados y anticuerpos comparadores en ensayos basados en células

Los anticuerpos IL33-158LS (SEQ ID NO:244 SEQ ID NO:209), IL33-167LS (SEQ ID NO:245, SEQ ID NO:93), IL33-265 (SEQ ID NO:403 SEQ ID NO:404), e IL33-310 (SEQ ID NO:405 SEQ ID NO:406), se probaron en el sayo de células reporteras de

NFkB de ST2 de HEK293 para la neutralización de IL33 humana y de mono cynomolgus (Tabla 40). El IL33-158LS (SEQ ID NO:244 SEQ ID NO:209) mostró una potencia de neutralización similar contra las formas mutantes de cisteína de IL-33 humana y de cynomolgus -33 (con una relación IC50 de mono:humana de 1.8). De forma similar, la potencia de neutralización de IL33-158LS (SEQ ID NO:244 SEQ ID NO:209) contra e IL33 de humana de tipo silvestre y de mono cynomolgus (SEQ ID NO:397) fue similar (con una relación IC50 de mono:IC50 de humano de 4.2). El IL33-167LS (SEQ ID NO:245, SEQ ID NO:93) mostró una neutralización cerrada de forma similar en IL-33 humana y de mono. Otros dos anticuerpos, IL33-265 (SEQ ID NO:403 SEQ ID NO:404), e IL33-310 (SEQ ID NO:405 SEQ ID NO:406) mostraron una diferencia más amplia entre la neutralización de IL33 humana y de mono cynomolgus (relaciones IC50 de mono:IC50 de humano que oscilaron de 28.7 a casi 250).

En un segundo experimento, IL33-158LS (SEQ ID NO:244, SEQ ID NO:209), IL33-310 (SEQ ID NO:405, SEQ ID NO:406), IL33-312 (SEQ ID NO:407, SEQ ID NO:408), e IL33-313 (SEQ ID NO:409, SEQ ID NO:410), se probaron en el ensayo de células reporteras de NFkB de ST2 de HEK293 para la neutralización de IL33 humana y de mono cynomolgus (Tabla

41). IL33-158LS e IL33-312 tuvieron una neutralización relativa cerrada de forma similar de il-33 de mono y cisteína humana mutante (relaciones de IC50 de mono cynomolgus: IC de humano de 1.4, y 1.1, respectivamente). La neutralización relativa de IL33 humana de tipo silvestre y de mono cynomolgus también fue similar para IL33-158LS e IL33-312 (relaciones de IC50 de mono cynomolgus: IC de humano de 9.2 y 5.4, respectivamente). Las IL33-310 e IL33-313 mostraron una diferencia más amplia entre las IC50 de humano y mono cynomolgus (relaciones de IC50 de mono cynomolgus: IC de humano que oscilaban de 29.2 a 528.1; Tabla 41). Juntos los datos mostraron que IL33-158LS (SEQ ID NO:244 SEQ ID NO:209) estuvo entre la neutralización similar más alta de IL-33 humana de tipo silvestre y de mono cynomolgus dentro de este panel de anticuerpos anti-IL-33 humanos de alta potencia comparables con IL33-312.

Tabla 40. Neutralización de IL33 humana y de mono cynomolgus en el ensayo de células reporteras de NFkB de ST2 de HEK293

Anticuerpo	NO SEQ DE HC	NO SEQ DE LC	IC_{50} de NFkB de ST2 de HEK293 de hIL-33 (mm2) (nM) ± EEM (n)	IC_{50} de NFkB de ST2 de HEK293 de IL33 de mono cynomolgus (cys mut) (nM) ± EEM (n)	IC_{50} de la relación de mono Cynomolgus: humano: IL-33 mutante de cisteína	IC_{50} de NFkB de ST2 de HEK293 hIL-33 (R&D) (nM) ± EEM (n)	IC_{50} de NFkB de ST2 de HEK293 IL33 de mono cynomolgus (tipo silvestre) (nM) ± EEM (n)	IC_{50} de la relación de mono Cynomolgus: humano: IL-33 de tipo silvestre
IL33-158LS	244	209	0.019 ± 0.004(3)	0.034 ± 0.009(3)	1.8	0.331 ± 0.085(5)	1.391 ± 0.331(7)	4.2
IL33-167LS	245	93	0.037 ± 0.012(2)	0.036 ± 0.006(3)	1.0	0.250 ± 0.019(4)	1.560± 0.317(7)	6.2
IL33-265	403	404	0.014 ± 0.003(5)	1.562 ± 0.243(4)	108.9	0.050 ± 0.010(6)	12.691 ± 2.484(5)	255.7
IL33-310	405	406	0.018 ± 0.002(3)	0.590 ± 0.041(3)	32.5	0.061 ± 0.011(3)	1.644 ± 0.421(4)	27.1

Tabla 41. Neutralización de IL33 humana y de mono cynomolgus en el ensayo de células reporteras de NFkB de ST2 de HEK293

Anticuerpo	NO SEQ DE HC	NO SEQ DE LC	IC_{50} de NFkB de ST2 de HEK293 de hIL-33 (mm2) (nM)	IC_{50} de NFkB de ST2 de HEK293 IL33 de mono cynomolgus (cys mut) (nM)	IC_{50} de la relación de mono Cynomolgus: humano: iL33 mutante de cisteína	IC_{50} de NFkB de ST2 de HEK293 de hIL-33 (R&D) (nM)	IC_{50} de NFkB de ST2 de HEK293 IL33 de mono cynomolgus (tipo silvestre) (nM)	IC_{50} de la relación de mono Cynomolgus: humano: IL-33 de tipo silvestre
IL33-158LS	244	209	0.009	0.013	1.4	0.061	0.562	9.2
IL33-310	405	406	0.007	0.213	29.2	0.021	2.185	103.5
IL33-312	407	408	0.003	0.003	1.1	0.008	0.043	5.4
IL33-313	409	410	0.006	1.197	206.2	0.027	14.131	528.1
n=1								

EJEMPLO 28 **Evaluación cinética de anticuerpos anti-IL-33 que utilizan resonancia de plasmón de superficie**

Se llevaron a cabo ensayos cinéticos de Biacore a 37°C en una tasa de recolección de 1 Hz en un instrumento Biacore T200 (GE Healthcare). La IL-33 de tipo silvestre humana reducida y no reducida e IL33 de mono cynomolgus de tipo silvestre reducida se acoplaron de forma covalente en un chip sensor CM5 (número de catálogo BR100530, GE Healthcare) utilizando un kit de acoplamiento de aminas (número de catálogo BR100050, GE Healthcare) de acuerdo con el protocolo del fabricante. El flujo celular 1 se activó y bloqueó para su uso como flujo celular de referencia. En un experimento, los niveles de inmovilización fueron de 218 RU de IL-33 humana de tipo silvestre reducida y de 248 RU de IL33 de mono cynomolgus de tipo silvestre reducida. En este experimento, la serie de titulación de los Fab 158LS y 167LS anti-IL-33 se inyectaron a una tasa de flujo de 50 ul por min y se monitoreó la disociación durante 3600 segundos. En un segundo experimento, los niveles de inmovilización fueron de 130 RU e IL-33 humana de tipo silvestre reducida, de 97 RU de IL-33 humana de tipo silvestre no reducida, y de 88 RU de IL33 de mono cynomolgus de tipo silvestre reducida. En este

experimento, la serie de titulación de los Fab 158LS, 167LS, e IL33-265 anti-IL-33 se inyectaron a una tasa de flujo de 50 ul por min y se monitoreó la disociación durante 900 segundos. La solución reguladora de las corridas y de dilución fue HBS-EP+ (HEPES 10 Mm a pH 7.4, NaCl 0.15 M, EDTA 3 mM, P-20 al 0.05%). Las constantes de tasa y afinidades se determinaron al ajustar los datos del sensograma resultante en un modelo 1:1 en el software de Evaluación Biacore T200 versión 1.0 (GE Healthcare). También se probó la IgG de IL33-0310 intacta en este formato y se observe que se unió con una rápida asociación y una disociación muy lenta a IL-33 humana reducida e IL33 de mono cynomolgus reducida, pero no se unió a IL-33 humana no reducida (Tabla Y). Las propiedades cinéticas de la IgG bivalente no se compararon directamente con aquellas de los fragmentos Fab monovalentes y no se presentan aquí.

Todos los Fab de 158LS, 167LS, IL33-265 anti-IL-33, y la IG de IL33-310 anti-IL33 se enlazaron fuertemente a IL33 humana de tipo silvestre y de mono cynomolgus tratadas con DTT. En contraste, ninguno de estos anticuerpos se enlazó a IL-33 humana de tipo silvestre no reducida (Tabla 42).

Las afinidades del Fab de IL33-158LS (SEQ ID NO:244

SEQ ID NO:209) a IL33 humana de tipo silvestre y de mono cynomolgus (SEQ ID NO:397) fueron similares con una relación K_D de mono:humano de 1.3 y 2.3 en dos experimentos independientes). IL33-167LS (SEQ ID NO:245, SEQ ID NO:93) mostró de forma similar una afinidad cercana a IL-33 humana y de mono. La IL33-265 (SEQ ID NO:403 SEQ ID NO:1003) mostró una diferencia más amplia entre la afinidad a IL33 humana de tipo silvestre y de mono cynomolgus, con una relación KD de mono:KD de humano de 57.8 (Tabla 42).

Tabla 42. Parámetros cinéticos de los fragmentos Fab de los Fab de 158LS, 167LS, e IL33-265 de unión a IL33 humana de tipo silvestre y de mono cynomolgus medidos por resonancia de plasmón de superficie

Fab	Forma de IL-33	ka (1/Ms) ± EEM	kd (1/s) ± EEM	kD (pM) ± EEM (n)	Relación de KD de mono cynomolgus /KD de humano
Experimento 1					
IL33-158LS	IL-33 hu (WT + DTT)	3.13E+06 ± 3.00E+05	3.30E-04 ± 5.00E-07	106 ± 11	1.3
IL33-158LS	cyno IL-33 (WT + DTT)	4.50E+06 ± 5.05E+05	6.20E-04 ± 3.65E-05	139 ± 8	
IL33-167LS	IL-33 hu (WT + DTT)	3.03E+06 ± 8.50E+04	2.76E-04 ± 1.50E-05	91 ± 2	1.5

IL33-167LS	cyno IL-33 (WT + DTT)	4.81E+06 ± 2.80E+05	6.65E-04 ± 3.20E-05	139 ± 2	
Experimento 2					
IL33-158LS	IL-33 hu (WT no DTT)			(sin unión)	
IL33-158LS	IL-33 hu (WT + DTT)	4.11E+06 ± 5.00E3	4.17E-04 ± 3.30E-05	101 ± 8	2.3
IL33-158LS	cyno IL-33 (WT + DTT)	5.32E+06 ± 4.82E+05	1.21E-03 ± 1.01E-04	228 ± 2	
IL33-167LS	IL-33 hu (WT no DTT)			(sin unión)	
IL33-167LS	IL-33 hu (WT + DTT)	3.96E+06 ± 5.00E+03	3.50E-04 ± 1.30E-05	89 ± 3	2.5
IL33-167LS	cyno IL-33 (WT + DTT)	5.50E+06 ± 5.30E+05	1.19E-03 ± 1.04E-04	218 ± 2	
IL33-265	IL-33 hu (WT no DTT)			(sin unión)	
IL33-265	IL-33 hu (WT + DTT)	2.89E+06 ± 6.00E+04	8.07E-05 ± 1.27E-05	28 ± 5	57.8
IL33-265	cyno IL-33 (WT + DTT)	2.58E+06 ± 5.59E+05	3.80E-03 ± 1.60E-04	1618 ± 342	
IL33-310 IgG	IL-33 hu (WT no DTT)			(sin unión)	

EJEMPLO 29 Autointeracción y polirreactividad de anticuerpos anti-IL-33 optimizados y anticuerpos comparadores

Los anticuerpos IL33-158 (SEQ ID NO:227 SEQ ID NO:209), IL33-158LS (SEQ ID NO:244 SEQ ID NO:209), e IL33-312 (SEQ ID NO: 407 SEQ ID NO: 408) se probaron para su unión a

ADN e insulina, y además se probaron para la autointeracción en un ensayo AC-SINS (autointeracción de captura de afinidad por espectroscopia de nanopartículas; Liu et al., 2014, mAbs 6:483-92). En el ensayo AC-SINS, los mAb capturados en nanoesferas de oro inducirán un cambio en la absorbancia máxima si se unen entre sí y de este modo provocarán que se agrupen las perlas, y las altas puntuaciones en este ensayo han sugerido correlacionarse con interacciones de solubilidad y de membrana no específicas (Liu et al., 2014, mAbs 6:483-92). Las IL33-158 e IL33-158LS tuvieron puntuaciones AC-SINS muy bajas, comparables con aquellas del control negativo, mientras que IL33-312 tuvo una puntuación comparable con el control positivo (**Tabla 43**). La IL33-312 también tuvo una alta puntuación de unión a ADN, comparable con el control positivo, mientras que IL33-158 e IL33-158LS mostraron puntuaciones más moderadas. Tomados juntos, estos resultados indicaron que IL33-158 e IL33-158LS tuvieron sustancialmente menores indicadores de unión no específica que IL33-312.

Tabla 43. Autointeracción y la unión no específica de anticuerpos IL-33

Anticuerpo	NO SEQ DE HC	NO SEQ DE LC	AC-SINS (longitud de onda de máxima absorbancia en relación con el blanco, nm)	Unión de ADN normalizada al blanco	Unión de insulina normalizada al blanco
IL33-158	227	209	0	5.25 ± 0.09 (2)	6.42 ± 1.82 (2)
L33-158LS	244	209	0	7.45 ± 0.10 (8)	8.08 ± 0.48 (8)
IL33-312	407	408	18 ± 0.22	19.93	8.83
Control de polirreac-tividad negativa (8.8)			1 ± 0.07	2.14	3.22
Control de polirreac-tividad positiva (MJ4-2 v1.1/P33)			22 ± 1.11	21.78	14.77

De este modo la invención se ha descrito e ilustrado ampliamente con referencia a las modalidades representativas descritas en lo anterior. Aquellos con experiencia en la técnica reconocerán que pueden hacerse diversas modificaciones a la presente invención sin apartarse del espíritu y alcance de la misma. Todas las publicaciones, solicitudes de patente, y patentes emitidas se incorporan en la presente para referencia en el mismo grado como si cada publicación individual, solicitud de patente o patente emitida se indicaran específica e individualmente para

incorporarse para referencia en su totalidad. Las definiciones que se encuentran contenidas en el texto incorporadas para referencia se excluyen en el grado en que las definiciones se contradigan en esta descripción.

Se apreciará que ciertas características de la invención, las cuales se describen para claridad en el contexto de las modalidades separadas, también pueden proveerse en combinación con una sola modalidad. Inversamente, diversas características de la invención las cuales se describen para brevedad en el contexto de una sola modalidad, también pueden proveerse por separado en cualquier subcombinación adecuada.

Se contempla específicamente que cualquier limitación discutida con referencia a una modalidad de la invención puede aplicarse a cualquier otra modalidad de la invención. Además, cualquier composición de la invención puede utilizarse en cualquier método de la invención, y cualquier método de la invención puede utilizarse para producir o utilizar cualquier composición de la invención. En particular, cualquier aspecto de la invención descrita en las reivindicaciones, sola o en combinación con una o más reivindicaciones adicionales y/o aspectos de la descripción,

deberá entenderse como que puede combinarse con otros aspectos de la invención establecido en cualquier parte en las reivindicaciones y/o descripción y/o listados de secuencias y/o dibujos.

Hasta ahora como ejemplos específicos encontrados en la presente que no caen dentro del alcance de una invención, el ejemplo específico puede negarse explícitamente.

El uso del término "o" en las reivindicaciones se utiliza para significar "y/o" a menos que se indique explícitamente para referirse únicamente a alternativas o las alternativas son mutuamente exclusivas, aunque la descripción soporta una definición que se refiere únicamente a las alternativas y a "y/o". Como se utiliza en la presente, la especificación de "un" o "uno" puede significar uno o más a menos que se indique claramente lo contrario. Como se utiliza en la presente en las reivindicaciones, cuando se utiliza junto con la palabra "que comprende", las palabras de "un" o "uno" pueden significar uno o más de uno. Como se utiliza en la presente "otro" puede significar al menos un segundo o más. A menos que se defina en la presente lo contrario, los términos científicos y técnicos utilizados junto con la

presente invención deberán tener los significados que se entenderán comúnmente por aquel con experiencia ordinaria en la técnica. Además, a menos que se requiera lo contrario por el contexto, los términos en singular deberán incluir pluralidades y los términos en plural deberán incluir el singular. Cuando se utilizan las palabras "comprende/que comprende" y las palabras "tiene/que incluye" en la presente con relación a la presente invención se utilizan para especificar la presencia de características, números enteros, etapas o componentes establecidos pero no excluye la presencia o adición de una o más características, números enteros, etapas, componentes o grupos establecidos de los mismos.

Aunque las enseñanzas descritas se han descrito con referencia a diversas aplicaciones, métodos, y composiciones, se apreciará que pueden hacerse diversos cambios y modificaciones sin apartarse de las enseñanzas de la presente y de la invención reivindicada siguiente. Se proporcionan ejemplos para ilustrar mejor las enseñanzas descritas y no pretenden limitar el alcance de las enseñanzas presentadas en la presente. Mientras que se han descrito las presentes enseñanzas en términos de estas modalidades ejemplares, serán

posibles numerosas variaciones y modificaciones de estas modalidades ejemplares sin experimentación indebida. Todas de tales variaciones y modificaciones se encuentran dentro del alcance de las enseñanzas actuales.

Cuando los aspectos o modalidades de la invención se describen en términos de un grupo de Markush u otra agrupación de alternativas, la presente invención abarca no solamente todo el grupo listado como un total, sino cada miembro del grupo de forma individual y todos los posibles subgrupos del grupo principal, pero también el grupo principal ausente de uno o más de los miembros del grupo. La presente invención también visualiza la exclusión explícita de uno o más de cualquiera de los miembros del grupo en la invención reivindicada.

Todas las referencias citadas en la presente, incluyendo patentes, aplicaciones de patente, documentos, libros de texto, y similares, y las referencias citadas en la presente en el grado en que no están listas se incorporan en la presente para referencia en su totalidad. En el caso de que uno o más materiales incorporados en la literatura y similares difieran de o contradigan esta solicitud, incluidos pero no limitados a los términos definidos, utilidad del

término, técnicas descritas o similares, controlará esta solicitud.

La descripción y ejemplos detallan ciertas modalidades de la invención y describen el mejor modo contemplado por la invención. Sin embargo, se apreciará que no importa qué tan detallado parezca lo anterior en el texto, la invención puede practicarse de muchas maneras y la invención deberá interpretarse de acuerdo con las reivindicaciones anexas y cualesquier equivalentes de las mismas.

TABLA 34 RESUMEN DE LAS SEQ ID DEL ANTICUERPO

	Cadena pesada (HC)										Cadena ligera (LC)						
Anticuerpo	HC	HC	HC	JH	V_H	CH1	BISAGRA	CH2	CH3	HC	LC	LC	LC	JK	V_L	CL	LC
	CDR1	CDR2	CDR3								CDR1	CDR2	CDR3				
7E8_quimera	16	17	18	23	14	24	25	26	27	28	20	21	22	29	19	30	31
9B3_quimera	33	34	35	39	32	24	25	26	27	40	37	21	38	41	36	30	42
12F9_quimera	44	45	46	8	43	24	25	26	27	51	48	49	50	52	47	30	53
14D8_quimera	44	55	46	8	54	24	25	26	27	59	57	58	50	41	56	30	60
30A1_quimera	62	63	64	8	61	24	25	26	27	69	66	67	68	70	65	30	71
30B11_quimera	73	74	75	8	72	24	25	26	27	78	77	67	68	79	76	30	80
9B3_quimera _huJseg	33	34	35	39	32	24	25	26	27	40	37	21	38	82	81	30	83
14D8_ quimera _huJseg	44	55	46	8	54	24	25	26	27	59	57	58	50	82	84	30	85
30A1_ quimera _huJseg	62	63	64	8	61	24	25	26	27	69	66	67	68	12	86	30	87
30B11_ quimera _huJseg	73	74	75	8	72	24	25	26	27	78	77	67	68	12	88	30	89
Injerto de CDR de 7E8	16	17	18	8	90	24	25	26	27	92	20	21	22	12	91	30	93
IL33-10	16	17	18	8	94	24	25	96	27	95	20	21	22	12	91	30	93
Inserto de cdR de 9B3	33	34	35	8	97	24	25	26	27	99	37	21	38	12	98	30	100
inserto de CDR de 12F9	102	45	46	8	101	24	25	26	27	104	48	49	50	12	103	30	105
Inserto de CDR de 30B11	107	74	75	8	106	24	25	26	27	109	77	67	68	12	108	30	110
Inserto de CDR de 30B11_R71V	107	74	75	8	111	24	25	26	27	112	77	67	68	12	108	30	110
9B3_1	33	34	114	39	113	24	25	26	27	116	37	21	38	82	115	30	117
9B3_2A	33	34	119	39	118	24	25	26	27	120	37	21	38	82	115	30	117
9B3_2B	33	34	122	39	121	24	25	26	27	123	37	21	38	82	115	30	117
9B3_3	33	34	122	39	124	24	25	26	27	125	37	21	38	82	115	30	117
9B3_5	33	34	127	39	126	24	25	26	27	128	37	21	38	82	115	30	117
9B3_7	33	34	130	39	129	24	25	26	27	131	37	21	38	82	115	30	117
9B3_13	33	34	133	39	132	24	25	26	27	134	37	21	38	82	115	30	117
9B3_15	33	34	136	39	135	24	25	26	27	137	37	21	38	82	115	30	117
9B3_17	33	34	139	39	138	24	25	26	27	140	37	21	38	82	115	30	117
9B3_22	33	34	142	39	141	24	25	26	27	143	37	21	38	82	115	30	117
9B3_31V2	33	34	145	39	144	24	25	26	27	146	37	21	38	82	115	30	117

	Cadena pesada (HC)										Cadena ligera (LC)						
Anticuerpo	HC	HC	HC	JH	V_H	CH1	BISAGRA	CH2	CH3	HC	LC	LC	LC	JK	V_L	CL	LC
	CDR1	CDR2	CDR3								CDR1	CDR2	CDR3				
9B3_36	33	34	148	39	147	24	25	26	27	149	37	21	38	82	115	30	117
9B3_79	33	34	148	39	150	24	25	26	27	151	37	21	38	82	115	30	117
9B3_124	33	34	153	39	152	24	25	26	27	154	37	21	38	82	115	30	117
9B3_162	33	34	156	39	155	24	25	26	27	157	37	21	38	82	115	30	117
7E8H/9B3K	16	17	18	23	14	24	25	26	27	28	37	21	38	82	115	30	117
9B3_563	33	34	159	39	158	24	25	26	27	160	37	21	38	82	115	30	117
IL33-11	33	17	18	8	161	24	25	96	27	162	20	21	22	12	91	30	93
IL33-12	16	34	18	8	163	24	25	96	27	164	20	21	22	12	91	30	93
IL33-13	16	17	35	8	165	24	25	96	27	166	20	21	22	12	91	30	93
IL33-45	16	168	18	8	167	24	25	96	27	169	20	21	22	12	91	30	93
IL33-55	16	171	18	8	170	24	25	96	27	172	20	21	22	12	91	30	93
IL33-56	16	174	18	8	173	24	25	96	27	175	20	21	22	12	91	30	93
IL33-57	16	17	177	8	176	24	25	96	27	178	20	21	22	12	91	30	93
IL33-58	16	180	18	8	179	24	25	96	27	181	20	21	22	12	91	30	93
IL33-61	16	174	177	8	182	24	25	96	27	183	20	21	22	12	91	30	93
IL33-62	16	171	177	8	184	24	25	96	27	185	20	21	22	12	91	30	93
IL33-68	16	17	187	8	186	24	25	96	27	188	20	21	22	12	91	30	93
IL33-74	16	17	18	8	94	24	25	96	27	95	190	21	22	12	189	30	191
IL33-75	16	17	18	8	94	24	25	96	27	95	193	21	22	12	192	30	194
IL33-80	16	17	18	8	94	24	25	96	27	95	20	196	22	12	195	30	197
IL33-81	16	17	18	8	94	24	25	96	27	95	20	199	22	12	198	30	200
IL33-103	16	202	18	8	201	24	25	96	27	203	20	21	22	12	91	30	93
IL33-117	16	205	18	8	204	24	25	96	27	206	20	21	22	12	91	30	93
IL33-136	16	174	18	8	173	24	25	96	27	175	20	21	208	12	207	30	209
IL33-153	16	211	18	8	210	24	25	26	27	212	20	21	208	12	207	30	209
IL33-154	16	214	18	8	213	24	25	26	27	215	20	21	208	12	207	30	209
IL33-155	16	217	18	8	216	24	25	26	27	218	20	21	208	12	207	30	209
IL33-156	16	220	18	8	219	24	25	26	27	221	20	21	208	12	207	30	209

	Cadena pesada (HC)										Cadena ligera (LC)						
Anticuerpo	HC	HC	HC	JH	V_H	CH1	BISAGRA	CH2	CH3	HC	LC	LC	LC	JK	V_L	CL	LC
	CDR1	CDR2	CDR3								CDR1	CDR2	CDR3				
IL33-157	16	223	18	8	222	24	25	26	27	224	20	21	208	12	207	30	209
IL33-158	16	226	18	8	225	24	25	26	27	227	20	21	208	12	207	30	209
IL33-167	16	211	18	8	210	24	25	26	27	212	20	21	22	12	91	30	93
IL33-168	16	214	18	8	213	24	25	26	27	215	20	21	22	12	91	30	93
IL33-169	16	217	18	8	216	24	25	26	27	218	20	21	22	12	91	30	93
IL33-170	16	220	18	8	219	24	25	26	27	221	20	21	22	12	91	30	93
IL33-171	16	223	18	8	222	24	25	26	27	224	20	21	22	12	91	30	93
IL33-172	16	226	18	8	225	24	25	26	27	227	20	21	22	12	91	30	93
IL33-175	16	229	18	8	228	24	25	26	27	230	20	21	22	12	91	30	93
IL33-186	16	232	18	8	231	24	25	26	27	233	20	21	208	12	207	30	209
IL33-187	16	235	18	8	234	24	25	26	27	236	20	21	208	12	207	30	209
IL33-188	16	229	18	8	228	24	25	26	27	230	20	21	208	12	207	30	209
IL33-158-152	16	226	18	8	225	24	25	26	240	241	20	21	208	12	207	30	209
IL33-167-153	16	211	18	8	210	24	25	26	240	242	20	21	22	12	91	30	93
IL33-158LS	16	226	18	8	225	24	25	26	243	244	20	21	208	12	207	30	209
IL33-167LS	16	211	18	8	210	24	25	26	243	245	20	21	22	12	91	30	93
IL33-271	247	248	249	8	246	24	25	26	27	254	251	252	253	255	250	30	256

LISTA DE SECUENCIAS

SEQ	Descripción	Secuencia
1	La IL-33 humana WT (R&D) C208, C227, C232, y C259, que corresponde con C208, C227, C232 y C259 de SEQ ID NO:396 se encuentra subrayada y en negritas	SITGISPITE YLASLSTYND QSITFALEDE SYEIYVEDLK KDEKKDKVLL SYYESQHPSN ESGDGVDGKM LMVTLSPTKD FWLHANNKEH SVELHK**C**EKP LPDQAFFVLH NMHSN**C**VSFE **C**KTDPGVFIG VKDNHLALIK VDSSENL**C**TE NILFKLSET
2	ST2-Fc de humano-His (R&D)	KFSKQSWGLE NEALIVRCPR QGKPSYTVDW YYSQTNKSIP TQERNRVFAS GQLLKFLPAE VADSGIYTCI VRSPTFNRTG YANVTIYKKQ SDCNVPDYLM YSTVSGSEKN SKIYCPTIDL YNWTAPLEWF KNCQALQGSR YRAHKSFLVI DNVMTEDAGD YTCKFIHNEN GANYSVTATR SFTVKDEQGF SLFPVIGAPA QNEIKEVEIG KNANLTCSAC FGKGTQFLAA VLWQLNGTKI TDFGEPRIQQ EEGQNQSFSN GLACLDMVLR IADVKEEDLL LQYDCLALNL HGLRRHTVRL SRKNPSKECF IEGRMDPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGKHHH HHH
3	Los residuos de IL-33 humana (mm2) Que corresponden con C208, C227, C232 y C259 de SEQ ID NO:396 se encuentran subrayados y en negritas	MSITGISPIT EYLASLSTYN DQSITFALED ESYEIYVEDL KKDEKKDKVL LSYYESQHPS NESGDGVDGK MLMVTLSPTK DFWLHANNKE HSVELHK**S**EK PLPDQAFFVL HNMHSN**S**VSF E**S**KTDPGVFI GVKDNHLALI KVDSSENL**S**T ENILFKLSET HHHHHH

4	Los residuos FlAg de IL-33 humana WT que corresponden con C208, C227, C232 y C259 de SEQ ID NO:396 se encuentran subrayados y en negritas	SITGISPITE YLASLSTYND QSITFALEDE SYEIYVEDLK KDEKKDKVLL SYYESQHPSN ESGDGVDGKM LMVTLSPTKD FWLHANNKEH SVELHK**C**EKP LPDQAFFVLH NMHSN**C**VSFE **C**KTDPGVFIG VKDNHLALIK VDSSENL**C**TE NILFKLSETL EDYKDDDDK
5	Los residuos de IL33 de mono cynomolgus (CID42) Que corresponden con C208, C227, C232 de SEQ ID NO:396 subrayados y en negritas	MSITGISPIT ESLASLSTYN DQSITFALED ESYEIYVEDL KKDKKKDKVL LSYYESQHPS SESGDGVDGK MLMVTLSPTK DFWLQANNKE HSVELHK**S**EK PLPDQAFFVL HNRSFN**S**VSF E**S**KTDPGVFI GVKDNHLALI KVDYSENLGS ENILFKLSEI HHHHHH
6	ST2-hIgG2Fc de humano	KFSKQSWGLENEALIVRCPRQGKPSYTVDWYYSQTNKSIP TQERNRVFASGQLLKFLPAAVADSGIYTCIVRSPTFNRTG YANVTIYKKQSDCNVPDYLMYSTVSGSEKNSKIYCPTIDL YNWTAPLEWFKNCQALQGSRYRAHKSFLVIDNVMTEDAGD YTCKFIHNENGANYSVTATRSFTVKDEQGFSLFPVIGAPA QNEIKEVEIGKNANLTCSACFGKGTQFLAAVLWQLNGTKI TDFGEPRIQQEEGQNQSFSNGLACLDMVLRIADVKEEDLL LQYDCLALNLHGLRRHTVRLSRKNPSKECFVECPPCPAPP VAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQ FNWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
7	Región de marco DP-54 (subgrupo de VH3) con un segmento JH4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQA PGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARYFDYWGQGTLVTVSS
8	JH4	WGQGTLVTVSS
9	Función efectora de IgG1 humana nula en la región constante	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGA PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK

		EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
10	Región constante de IgG1 humana de tipo silvestre	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
11	Marco DPK9 (subgrupo de VKI) con un segmento JK4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKVEIK
12	JK4	FGGGTKVEIK
13	Dominio constante kappa de humano	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
14	V_H de quimera de 7E8	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCKTSGFTFSSYWMYWIRQA PGKGLEWVSSITPNGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAENTIY LQMSSLRSEDTATYFCAKGHYYYTSYSLGYWGQGSLVTVS S
15	Líder de secreción de la V_H de quimera de 7E8	MGWSCIILFLVATATGAHS
16	CDRH1 de quimera de 7E8	GFTFSSYWMY
17	CDRH2 de quimera de 7E8	SITPNGGNTYYPDSVKG
18	CDRH3 de quimera de 7E8	GHYYYTSYSLGY
19	V_L de quimera de 7E8	EIQMTQSPSVLSASVGDRVTLSCKASQNINKHLDWYQQKL GEAPKLLIYFTNNLQTGIPSRFSGSGSGTDCTLTINSLQP GDVATYFCFQYNNGWTFGGGTKLELD
20	CDRL1 de quimera de 7E8	KASQNINKHLD
21	CDRL2 de quimera de 7E8	FTNNLQT
22	CDRL3 de quimera	FQYNNGWT

	de 7E8	
23	JH de quimera de 7E8	WGQGSLVTVSS
24	CH1 de hIgG1 de WT	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKV
25	Bisagra de IgG1 humana	EPKSCDKTHTCPPCP
26	Función efectora nula de CH2 hIgG1	APEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
27	CH3 de hIgG1 de WT	GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
28	HC de quimera de 7E8	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCKTSGFTFSSYWMYWIRQA PGKGLEWVSSITPNGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAENTIY LQMSSLRSEDTATYFCAKGHYYYTSYSLGYWGQGSLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
29	JK de quimera de 7E8	FGGGTKLELD
30	CL	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
31	LC de quimera de 7E8	EIQMTQSPSVLSASVGDRVTLSCKASQNINKHLDWYQQKL GEAPKLLIYFTNNLQTGIPSRFSGSGSGTDCTLTINSLQP GDVATYFCFQYNNGWTFGGGTKLELDRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
32	V_H de quimera de 9B3	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFSNYWMYWIRQA PGMGLEWVSSINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRNNAENTVY LQMNSLRSEDTATYYCAKGHYSYSSYSFSYWGQGTLVTVS S
33	CDRH1 de quimera de 9B3	GFTFSNYWMY

34	CDRH2 de quimera de 9B3	SINNDGGNTYYLDSVKG
35	CDRH3 de quimera de 9B3	GHYSYSSYSFSY
36	V_L de quimera de 9B3	DIQMTQSPSVLSASVGDRVTLSCKASHNINKHLDWCQQKV GEAPKLLIYFTNNLQTGIPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQP EDVATYFCFQYNSGWTFGGGTKLELK
37	CDRL1 de quimera de 9B3	KASHNINKHLD
38	CDRL3 de quimera de 9B3	FQYNSGWT
39	JH de quimera de 9B3	WGQGTLVTVSS
40	HC de quimera de 9B3	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFSNYWMYWIRQA PGMGLEWVSSINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRNNAENTVY LQMNSLRSEDTATYYCAKGHYSYSSYSFSYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
41	JK de quimera de 9B3	FGGGTKLELK
42	LC de quimera de 9B3	DIQMTQSPSVLSASVGDRVTLSCKASHNINKHLDWCQQKV GEAPKLLIYFTNNLQTGIPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQP EDVATYFCFQYNSGWTFGGGTKLELKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
43	V_H de quimera de 12F9	EVQLVESGGDLVQPGRSLKLSCVTSGFIFKNYWMTWIRQV PGKGLEWVASITNTGGATYYPDSVKGRFTISRDNSENTLY LQMNSLRSEDTATYYCARDRRYNSGSPFAYWGQGTLVTVS S
44	CDRH1 de quimera de 12F9	GFIFKNYWMT
45	CDRH2 de quimera de 12F9	SITNTGGATYYPDSVKG
46	CDRH3 de quimera de 12F9	DRRYNSGSPFAY

47	VL de quimera de 12F9	DIQLTQSPSTLAASLGERVTISCRASQSISNSLIWFQQKP DGTIKRLIYSSSTLESGVPSRFSGSGSGTDYSLSISSLES EDFAMYYCLQYATYPWTFGGGTKLELR
48	CDRL1 de quimera de 12F9	RASQSISNSLI
49	CDRL2 de quimera de 12F9	SSSTLES
50	CDRL3 de quimera de 12F9	LQYATYPWT
51	HC de quimera de 12F9	EVQLVESGGDLVQPGRSLKLSCVTSGFIFKNYWMTWIRQV PGKGLEWVASITNTGGATYYPDSVKGRFTISRDNSENTLY LQMNSLRSEDTATYYCARDRRYNSGSPFAYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
52	JK de quimera de 12F9	FGGGTKLELR
53	LC de quimera de 12F9	DIQLTQSPSTLAASLGERVTISCRASQSISNSLIWFQQKP DGTIKRLIYSSSTLESGVPSRFSGSGSGTDYSLSISSLES EDFAMYYCLQYATYPWTFGGGTKLELRRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
54	VH de quimera de 14D8	EVQLVDSGGDQVQPGRSLKLSCVASGFIFKNYWMTWIRQV PGKGLEWIASITNSGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKDTLY LQMNSLRSEDTATYYCARDRRYNSGSPFAYWGQGTLVTVS S
55	CDRH2 de quimera de 14D8	SITNSGGNTYYPDSVKG
56	VL de quimera de 14D8	DIQLTQSPSTLPASLGERVTISCRTSQSINNNLCWYQQKP DGTVKRLIYSTSTLESGVPSRFSGSGSGTDYSLSISSLES QDFAMYYCLQYATYPWTFGGGTKLELK
57	CDRL1 de quimera de 14D8	RTSQSINNNLC
58	CDRL2 de quimera de 14D8	STSTLES
59	HC de quimera de	EVQLVDSGGDQVQPGRSLKLSCVASGFIFKNYWMTWIRQV

	14D8	PGKGLEWIASITNSGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKDTLY LQMNSLRSEDTATYYCARDRRYNSGSPFAYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
60	LC de quimera de 14D8	DIQLTQSPSTLPASLGERVTISCRTSQSINNNLCWYQQKP DGTVKRLIYSTSTLESGVPSRFSGSGSGTDYSLSISSLES QDFAMYYCLQYATYPWTFGGGTKLELKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
61	VH de quimera de 30A1	QVNLLQSGATLVKPGASMKMSCKASGYSFTDYWVSWVKQS HGKSLEWIGEIYPNSGANNFNKEFKDKATLTVDKSTSTAY MELTRLTSEDSAVYYCTRGPYYYSSQIIFAYWGQGTLVTV SS
62	CDRH1 de quimera de 30A1	GYSFTDYWVS
63	CDRH2 de quimera de 30A1	EIYPNSGANNFNKEFKD
64	CDRH3 de quimera de 30A1	GPYYYSSQIIFAY
65	VL de quimera de 30A1	IIVMTQSPKSMSISVGDRVTMNCKASQNVGNNIAWYRQKP GQSPELLIYYASNRYTGVPDRFTGGGYGTDFTLTINSVQA EDAAFYYCQRIYNSPPTFGGGTKVELK
66	CDRL1 de quimera de 30A1	KASQNVGNNIA
67	CDRL2 de quimera de 30A1	YASNRYT
68	CDRL3 de quimera de 30A1	QRIYNSPPT
69	HC de quimera de 30A1	QVNLLQSGATLVKPGASMKMSCKASGYSFTDYWVSWVKQS HGKSLEWIGEIYPNSGANNFNKEFKDKATLTVDKSTSTAY MELTRLTSEDSAVYYCTRGPYYYSSQIIFAYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF

		NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
70	JK de quimera de 30A1	FGGGTKVELK
71	LC de quimera de 30A1	IIVMTQSPKSMSISVGDRVTMNCKASQNVGNNIAWYRQKP GQSPELLIYYASNRYTGVPDRFTGGGYGTDFTLTINSVQA EDAAFYYCQRIYNSPPTFGGGTKVELKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
72	VH de quimera de 30B11	QVKLLQSGAALVKPGASVKMSCATSGFSFTDYWVSWVKQS HGKGLEWIGEIYPNSGADNFNENFKGKATLTVDKSTSTAY MELSRLTSEDSAIYYCTRGPYYYSTQIIFAYWGQGTLVTV SS
73	CDRH1 de quimera de 30B11	GFSFTDYWVS
74	CDRH2 de quimera de 30B11	EIYPNSGADNFNENFKG
75	CDRH3 de quimera de 30B11	GPYYYSTQIIFAY
76	VL de quimera de 30B11	NIVMTQSPKSMSISVGDRVTMNCKASQNVGNNLAWYQQKP GQSPKLLIYYASNRYTGVPDRFTGGGYGTDFTLTINSVQA EDAAFYYCQRIYNSPPTFGGGTKVELR
77	CDRL1 de quimera de 30B11	KASQNVGNNLA
78	HC de quimera de 30B11	QVKLLQSGAALVKPGASVKMSCATSGFSFTDYWVSWVKQS HGKGLEWIGEIYPNSGADNFNENFKGKATLTVDKSTSTAY MELSRLTSEDSAIYYCTRGPYYYSTQIIFAYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
79	JK de quimera de 30B11	FGGGTKVELR
80	LC de quimera de	NIVMTQSPKSMSISVGDRVTMNCKASQNVGNNLAWYQQKP

	30B11	GQSPKLLIYYASNRYTGVPDRFTGGGYGTDFTLTINSVQA EDAAFYYCQRIYNSPPTFGGGTKVELRRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
81	Quimera 9B3/hu J VL	DIQMTQSPSVLSASVGDRVTLSCKASHNINKHLDWCQQKV GEAPKLLIYFTNNLQTGIPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQP EDVATYFCFQYNSGWTFGQGTKVEIK
82	Quimera 9B3/hu J JK	FGQGTKVEIK
83	Quimera 9B3 /hu J LC	DIQMTQSPSVLSASVGDRVTLSCKASHNINKHLDWCQQKV GEAPKLLIYFTNNLQTGIPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQP EDVATYFCFQYNSGWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
84	Quimera 14D8 /hu J VL	DIQLTQSPSTLPASLGERVTISCRTSQSINNNLCWYQQKP DGTVKRLIYSTSTLESGVPSRFSGSGSGTDYSLSISSLES QDFAMYYCLQYATYPWTFGQGTKVEIK
85	Quimera 14D8/hu J LC	DIQLTQSPSTLPASLGERVTISCRTSQSINNNLCWYQQKP DGTVKRLIYSTSTLESGVPSRFSGSGSGTDYSLSISSLES QDFAMYYCLQYATYPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
86	Quimera 30A1 /hu J VL	IIVMTQSPKSMSISVGDRVTMNCKASQNVGNNIAWYRQKP GQSPELLIYYASNRYTGVPDRFTGGGYGTDFTLTINSVQA EDAAFYYCQRIYNSPPTFGGGTKVEIK
87	Quimera 30A1/hu J LC	IIVMTQSPKSMSISVGDRVTMNCKASQNVGNNIAWYRQKP GQSPELLIYYASNRYTGVPDRFTGGGYGTDFTLTINSVQA EDAAFYYCQRIYNSPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
88	Quimera 30B11/hu J VL	NIVMTQSPKSMSISVGDRVTMNCKASQNVGNNLAWYQQKP GQSPKLLIYYASNRYTGVPDRFTGGGYGTDFTLTINSVQA EDAAFYYCQRIYNSPPTFGGGTKVEIK
89	Quimera 30B11/hu J LC	NIVMTQSPKSMSISVGDRVTMNCKASQNVGNNLAWYQQKP GQSPKLLIYYASNRYTGVPDRFTGGGYGTDFTLTINSVQA EDAAFYYCQRIYNSPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC

90	injerto de CDR de V_H de 7E8	HSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVR QAPGKGLEWVASITPNGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNS LYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVT VSS
91	injerto de CDR de V_L de 7E8	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNINKHLDWYQQKP GKAPKLLIYFTNNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCFQYNNGWTFGGGTKVEIK
92	injerto de CDR de HC de 7E8	HSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVR QAPGKGLEWVASITPNGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNS LYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA AGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
93	injerto de CDR de LC de 7E8	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNINKHLDWYQQKP GKAPKLLIYFTNNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCFQYNNGWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
94	V_H de IL33-10	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVASITPNGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS S
95	HC de IL33-10	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVASITPNGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
96	CH2 de hIgG1 de WT	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH

		QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
97	injerto de CDR de V_H de 9B3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMYWVRQA PGKGLEWVASINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYSYSSYSFSYWGQGTLVTVS S
98	injerto de CDR de V_L de 9B3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASHNINKHLDWYQQKP GKAPKLLIYFTNNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCFQYNSGWTFGGGTKVEIK
99	injerto de CDR HC de 9B3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMYWVRQA PGKGLEWVASINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYSYSSYSFSYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
100	injerto de CDR de LC de 9B3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASHNINKHLDWYQQKP GKAPKLLIYFTNNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCFQYNSGWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
101	Injerto de CDR de V_H de 12F9	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKNYWMTWVRQA PGKGLEWVASITNTGGATYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARDRRYNSGSPFAYWGQGTLVTVS S
102	CDRH1 de injerto de CDR de 12F9	GFTFKNYWMT
103	Injerto de CDR de V_L de 12F9	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNSLIWYQQKP GKAPKLLIYSSSTLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCLQYATYPWTFGGGTKVEIK
104	HC de injerto de CDR de 12F9	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKNYWMTWVRQA PGKGLEWVASITNTGGATYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARDRRYNSGSPFAYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG

		KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
105	LC de injerto de CDR de 12F9	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNSLIWYQQKP GKAPKLLIYSSSTLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCLQYATYPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
106	V_H de injerto de CDR de 30B11	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYWVSWVRQA PGKGLEWVAEIYPNSGADNFNENFKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGPYYYSTQIIFAYWGQGTLVTV SS
107	CDRH1 de injerto de CDR de 30B11	GFTFTDYWVS
108	V_L de injerto de CDR de 30B11	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGNNLAWYQQKP GKAPKLLIYYASNRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQRIYNSPPTFGGGTKVEIK
109	HC de injerto de CDR de 30B11	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYWVSWVRQA PGKGLEWVAEIYPNSGADNFNENFKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGPYYYSTQIIFAYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
110	LC de injerto de CDR de 30B11	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGNNLAWYQQKP GKAPKLLIYYASNRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQRIYNSPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
111	Injerto de V_H de CDR de 30B11_R71V	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYWVSWVRQA PGKGLEWVAEIYPNSGADNFNENFKGRFTISVDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGPYYYSTQIIFAYWGQGTLVTV SS
112	Injerto de HC de CDR de	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYWVSWVRQA PGKGLEWVAEIYPNSGADNFNENFKGRFTISVDNAKNSLY

	30B11_R71V	LQMNSLRAEDTAVYYCARGPYYYSTQIIFAYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
113	V_H de 9B3-1	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFSNYWMYWIRQA PGMGLEWVSSINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRNNAENTVY LQMNSLRSEDTATYYCAKGHYYYSSYSLGYWGQGTLVTVS S
114	CDRH3 de 9B3-1	GHYYYSSYSLGY
115	V_L de 9B3-1	DIQMTQSPSVLSASVGDRVTLSCKASHNINKHLDWYQQKV GEAPKLLIYFTNNLQTGIPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQP EDVATYFCFQYNSGWTFGQGTKVEIK
116	HC de 9B3-1	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFSNYWMYWIRQA PGMGLEWVSSINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRNNAENTVY LQMNSLRSEDTATYYCAKGHYYYSSYSLGYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
117	LC de 9B3-1	DIQMTQSPSVLSASVGDRVTLSCKASHNINKHLDWYQQKV GEAPKLLIYFTNNLQTGIPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQP EDVATYFCFQYNSGWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
118	V_H de 9B3-2A	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFSNYWMYWIRQA PGMGLEWVSSINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRNNAENTVY LQMNSLRSEDTATYYCAKGHYSYSSYSFGYWGQGTLVTVS S
119	CDRH3 de 9B3-2A	GHYSYSSYSFGY
120	HC de 9B3-2A	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFSNYWMYWIRQA PGMGLEWVSSINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRNNAENTVY

		LQMNSLRSEDTATYYCAKGHYSYSSYSFGYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
121	V_H de 9B3-2B	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFSNYWMYWIRQA PGMGLEWVSSINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRNNAENTVY LQMNSLRSEDTATYYCVKGHYSYSSYSIDYWGQGTLVTVS S
122	CDRH3 de 9B3-2B	GHYSYSSYSIDY
123	HC de 9B3-2B	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFSNYWMYWIRQA PGMGLEWVSSINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRNNAENTVY LQMNSLRSEDTATYYCVKGHYSYSSYSIDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
124	V_H de 9B3-2B	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFSNYWMYWIRQA PGMGLEWVSSINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRNNAENTVY LQMNSLRSEDTATYYCAKGHYSYSSYSIDYWGQGTLVTVS S
125	HC de 9B3-2B	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFSNYWMYWIRQA PGMGLEWVSSINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRNNAENTVY LQMNSLRSEDTATYYCAKGHYSYSSYSIDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK

126	V_H de 9B3-5	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFSNYWMYWIRQA PGMGLEWVSSINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRNNAENTVY LQMNSLRSEDTATYYCAKGHYSYTSYSFGYWGQGTLVTVS S
127	CDRH3 de 9B3-5	GHYSYTSYSFGY
128	HC de 9B3-5	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFSNYWMYWIRQA PGMGLEWVSSINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRNNAENTVY LQMNSLRSEDTATYYCAKGHYSYTSYSFGYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
129	V_H de 9B3-7	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFSNYWMYWIRQA PGMGLEWVSSINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRNNAENTVY LQMNSLRSEDTATYYCAKGRYYYSSYSFAYWGQGTLVTVS S
130	CDRH3 de 9B3-7	GRYYYSSYSFAY
131	HC de 9B3-7	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFSNYWMYWIRQA PGMGLEWVSSINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRNNAENTVY LQMNSLRSEDTATYYCAKGRYYYSSYSFAYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
132	V_H de 9B3-13	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFSNYWMYWIRQA PGMGLEWVSSINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRNNAENTVY LQMNSLRSEDTATYYCARGHYYYNSYSFAHWGQGTLVTVS S
133	CDRH3 de 9B3-13	GHYYYNSYSFAH
134	HC de 9B3-13	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFSNYWMYWIRQA PGMGLEWVSSINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRNNAENTVY LQMNSLRSEDTATYYCARGHYYYNSYSFAHWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV

		SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
135	V_H de 9B3-15	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFSNYWMYWIRQA PGMGLEWVSSINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRNNAENTVY LQMNSLRSEDTATYYCAKGHYSYSSYSFANWGQGTLVTVS S
136	CDRH3 de 9B3-15	GHYSYSSYSFAN
137	HC de 9B3-15	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFSNYWMYWIRQA PGMGLEWVSSINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRNNAENTVY LQMNSLRSEDTATYYCAKGHYSYSSYSFANWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
138	V_H de 9B3-17	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFSNYWMYWIRQA PGMGLEWVSSINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRNNAENTVY LQMNSLRSEDTATYYCARGHYYYSSYSFGSWGQGTLVTVS S
139	CDRH3 de 9B3-17	GHYYYSSYSFGS
140	HC de 9B3-17	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFSNYWMYWIRQA PGMGLEWVSSINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRNNAENTVY LQMNSLRSEDTATYYCARGHYYYSSYSFGSWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
141	V_H de 9B3-22	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFSNYWMYWIRQA

		PGMGLEWVSSINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRNNAENTVY LQMNSLRSEDTATYYCAKGHFSYTSYSFAYWGQGTLVTVS S
142	CDRH3 de 9B3-22	GHFSYTSYSFAY
143	HC de 9B3-22	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFSNYWMYWIRQA PGMGLEWVSSINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRNNAENTVY LQMNSLRSEDTATYYCAKGHFSYTSYSFAYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
144	V_H de 9B3-31V2	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFSNYWMYWIRQA PGMGLEWVSSINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRNNAENTVY LQMNSLRSEDTATYYCAKGHYYYSSYSFAFWGQGTLVTVS S
145	CDRH3 de 9B3-31V2	GHYYYSSYSFAF
146	HC de 9B3-31V2	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFSNYWMYWIRQA PGMGLEWVSSINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRNNAENTVY LQMNSLRSEDTATYYCAKGHYYYSSYSFAFWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
147	V_H de 9B3-36	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFSNYWMYWIRQA PGMGLEWVSSINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRNNAENTVY LQMNSLRSEDTATYYCAKGHYYYTSYSFAYWGQGTLVTVS S
148	CDRH3 de 9B3-36	GHYYYTSYSFAY
149	HC de 9B3-36	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFSNYWMYWIRQA PGMGLEWVSSINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRNNAENTVY LQMNSLRSEDTATYYCAKGHYYYTSYSFAYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV

		SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
150	V_H de 9B3-79	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFSNYWMYWIRQA PGMGLEWVSSINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRNNAENTVY LQMNSLRSEDTATYYCARGHYYYTSYSFAYWGQGTLVTVS S
151	HC de 9B3-79	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFSNYWMYWIRQA PGMGLEWVSSINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRNNAENTVY LQMNSLRSEDTATYYCARGHYYYTSYSFAYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
152	V_H de 9B3-124	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFSNYWMYWIRQA PGMGLEWVSSINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRNNAENTVY LQMNSLRSEDTATYYCAKGHYYYTSYSFGYWGQGTLVTVS S
153	CDRH3 de 9B3-124	GHYYYTSYSFGY
154	HC de 9B3-124	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFSNYWMYWIRQA PGMGLEWVSSINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRNNAENTVY LQMNSLRSEDTATYYCAKGHYYYTSYSFGYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
155	V_H de 9B3-162	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFSNYWMYWIRQA PGMGLEWVSSINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRNNAENTVY

		LQMNSLRSEDTATYYCAKGHYYYSSYSFGYWGQGTLVTVS S
156	CDRH3 de 9B3-162	GHYYYSSYSFGY
157	HC de 9B3-162	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFSNYWMYWIRQA PGMGLEWVSSINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRNNAENTVY LQMNSLRSEDTATYYCAKGHYYYSSYSFGYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
158	V_H de 9B3-563	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFSNYWMYWIRQA PGMGLEWVSSINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRNNAENTVY LQMNSLRSEDTATYYCAKGHYYYSSYSFAYWGQGTLVTVS S
159	CDRH3 de 9B3-563	GHYYYSSYSFAY
160	HC de 9B3-563	EVQLVETGGGLVQPGRSLKLSCVASGFTFSNYWMYWIRQA PGMGLEWVSSINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRNNAENTVY LQMNSLRSEDTATYYCAKGHYYYSSYSFAYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
161	V_H de IL33-11	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMYWVRQA PGKGLEWVASITPNGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS S
162	HC de IL33-11	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMYWVRQA PGKGLEWVASITPNGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN

		WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
163	V_H de IL33-12	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVASINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS S
164	HC de IL33-12	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVASINNDGGNTYYLDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
165	V_H de IL33-13	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVASITPNGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYSYSSYSFSYWGQGTLVTVS S
166	HC de IL33-13	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVASITPNGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYSYSSYSFSYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
167	IL33-45 V_H	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVASITPDGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS S
168	CDRH2 de IL33-45	SITPDGGNTYYPDSVKG
169	HC de IL33-45	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA

		PGKGLEWVASITPDGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
170	V_H de IL33-55	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVASITPNGGDTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS S
171	CDRH2 de IL33-55	SITPNGGDTYYPDSVKG
172	HC de IL33-55	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVASITPNGGDTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
173	V_H de IL33-56	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVASITPNGGETYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS S
174	CDRH2 de IL33-56	SITPNGGETYYPDSVKG
175	HC de IL33-56	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVASITPNGGETYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP

		VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
176	V_H de IL33-57	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVASITPNGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTDYSLGYWGQGTLVTVS S
177	CDRH3 de IL33-57	GHYYYTDYSLGY
178	HC de IL33-57	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVASITPNGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTDYSLGYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
179	V_H de IL33-58	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVASITPLGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS S
180	CDRH2 de IL33-58	SITPLGGNTYYPDSVKG
181	HC de IL33-58	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVASITPLGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
182	V_H de IL33-61	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVASITPNGGETYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTDYSLGYWGQGTLVTVS S
183	HC de IL33-61	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVASITPNGGETYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTDYSLGYWGQGTLVTVS

		SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
184	V_H de IL33-62	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVASITPNGGDTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTDYSLGYWGQGTLVTVS S
185	HC de IL33-62	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVASITPNGGDTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTDYSLGYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
186	V_H de IL33-68	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVASITPNGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTAYSLGYWGQGTLVTVS S
187	CDRH3 de IL33-68	GHYYYTAYSLGY
188	HC de IL33-68	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVASITPNGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTAYSLGYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
189	V_L de IL33-74	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNINDHLDWYQQKP

		GKAPKLLIYFTNNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCFQYNNGWTFGGGTKVEIK
190	CDRL1 de IL33-74	KASQNINDHLD
191	LC de IL33-74	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNINDHLDWYQQKP GKAPKLLIYFTNNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCFQYNNGWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
192	V_L de IL33-75	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNIDKHLDWYQQKP GKAPKLLIYFTNNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCFQYNNGWTFGGGTKVEIK
193	CDRL1 de IL33-75	KASQNIDKHLD
194	LC de IL33-75	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNIDKHLDWYQQKP GKAPKLLIYFTNNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCFQYNNGWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
195	V_L de IL33-80	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNINKHLDWYQQKP GKAPKLLIYFTNNLQDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCFQYNNGWTFGGGTKVEIK
196	CDRL2 de IL33-80	FTNNLQD
197	LC de IL33-80	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNINKHLDWYQQKP GKAPKLLIYFTNNLQDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCFQYNNGWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
198	V_L de IL33-81	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNINKHLDWYQQKP GKAPKLLIYFTNNLQEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCFQYNNGWTFGGGTKVEIK
199	CDRL2 de IL33-81	FTNNLQE
200	LC de IL33-81	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNINKHLDWYQQKP GKAPKLLIYFTNNLQEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCFQYNNGWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
201	V_H de IL33-103	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVAAITPNGGETYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS S

202	CDRH2 de IL33-103	AITPNGGETYYPDSVKG
203	HC de IL33-103	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVAAITPNGGETYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
204	V_H de IL33-117	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVASITPNGGEDYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS S
205	CDRH2 de IL33-117	SITPNGGEDYYPDSVKG
206	HC de IL33-117	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVASITPNGGEDYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
207	V_L de IL33-136	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNINKHLDWYQQKP GKAPKLLIYFTNNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCFQYNQGWTFGGGTKVEIK
208	CDRL3 de IL33-136	FQYNQGWT
209	LC de IL33-136	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNINKHLDWYQQKP GKAPKLLIYFTNNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCFQYNQGWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC

210	V_H de IL33-153	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVASITPNAGEDYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS S
211	CDRH2 de IL33-153	SITPNAGEDYYPDSVKG
212	HC de IL33-153	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVASITPNAGEDYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
213	V_H de IL33-154	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVASITPNAGEDYYPESVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS S
214	CDRH2 de IL33-154	SITPNAGEDYYPESVKG
215	HC de IL33-154	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVASITPNAGEDYYPESVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
216	V_H de IL33-155	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVAAITPNGGEDYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS S
217	CDRH2 de IL33-155	AITPNGGEDYYPDSVKG
218	HC de IL33-155	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA

		PGKGLEWVAAITPNGGEDYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
219	V_H de IL33-156	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVAAITPNGGEDYYPESVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS S
220	CDRH2 de IL33-156	AITPNGGEDYYPESVKG
221	HC de IL33-156	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVAAITPNGGEDYYPESVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
222	V_H de IL33-157	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVAAITPNAGEDYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS S
223	CDRH2 de IL33-157	AITPNAGEDYYPDSVKG
224	HC de IL33-157	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVAAITPNAGEDYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG

		KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
225	V_H de IL33-158	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYWMYWVRQA PGKGLEWVAA ITPNAGEDYY PESVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCARGH YYYTSYSLGY WGQGTLVTVS S
226	CDRH2 de IL33-158	AITPNAGEDYYPESVKG
227	HC de IL33-158	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVAAITPNAGEDYYPESVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
228	V_H de IL33-175	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVAAITPNAGETYYPESVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS S
229	CDRH2 de IL33-175	AITPNAGETYYPESVKG
230	HC de IL33-175	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVAAITPNAGETYYPESVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
231	V_H de IL33-186	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVAAITPNGGETYYPESVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS

		S
232	CDRH2 de IL33-186	AITPNGGETYYPESVKG
233	HC de IL33-186	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVAAITPNGGETYYPESVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
234	V_H de IL33-187	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVAAITPNAGETYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS S
235	CDRH2 de IL33-187	AITPNAGETYYPDSVKG
236	HC de IL33-187	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVAAITPNAGETYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
237	Región nula constante de la función efectora de IgG1 humana, lisina suprimida	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGA PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG
238	Región nula	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS

	constante de la función efectora de IgG1 humana, lisina suprimida, LS	WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGA PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYT QKSLSLSPG
239	Líder de secreción de V_H de IL33-158-152	MGWSCIILFLVATATGVHS
240	CH3 de hIgG1 delta K	GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
241	HC de IL33-158-152	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVAAITPNAGEDYYPESVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG
242	HC de IL33-167-153	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVASITPNAGEDYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG
243	CH3 de hIgG1 LS	GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG
244	HC de IL33-158LS	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVAAITPNAGEDYYPESVKGRFTISRDNAKNSLY

		LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHY TQKSLSLSPG
245	HC de IL33-167LS	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWVASITPNAGEDYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGHYYYTSYSLGYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHY TQKSLSLSPG
246	V_H de IL33-271	QVLLVQSGAEVKKPGATVKVSCKASGSTFTGYYMHWVRQA PGQGLEWMGWINPNNGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAY MELSRLRSDDTAVYYCARELRYNWKSWGQGTLVTVSS
247	CDRH1 de IL33-271	GSTFTGYYMH
248	CDRH2 de IL33-271	WINPNNGGTNYAQKFQG
249	CDRH3 de IL33-271	ELRYNWKS
250	V_L de IL33-271	EIVLTQSPGTLSLSPGERVTLSCRASQSVGRPYLAWYQQI PGQAPRLLIYGASSRATDIPDRFSGNGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQYDNSPYTFGQGTRLEIK
251	CDRL1 de IL33-271	RASQSVGRPYLA
252	CDRL2 de IL33-271	GASSRAT
253	CDRL3 de IL33-271	QQYDNSPYT
254	HC de IL33-271	QVLLVQSGAEVKKPGATVKVSCKASGSTFTGYYMHWVRQA PGQGLEWMGWINPNNGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAY MELSRLRSDDTAVYYCARELRYNWKSWGQGTLVTVSSAST

		KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
255	JK de IL33-271	FGQGTRLEIK
256	LC de IL33-271	EIVLTQSPGTLSLSPGERVTLSCRASQSVGRPYLAWYQQI PGQAPRLLIYGASSRATDIPDRFSGNGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQYDNSPYTFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
257	CDR L1 de consenso amplio	(K/S/H/T/Q/W/Y/F/R)(A/S/G)(S/A/D)(Q/H/S/ E/D/T)(N/S/D/R/K/Y/E/G)(I/V)(N/F/K/H/R/L /M/I/E/S)(K/Q/ E/R/W/F/Y/N/A/S/H)(H/F/R/W)(L/I/V/A)(D/S /A)
258	Mutagénesis de ABS de la línea germinal 7E8 9B3 de la CDR L1 de consenso	(K/R)AS(Q/H)(N/S)(I/V)(N/S)(K/S/N)HLD
259	Mutagénesis de ABS de la línea germinal 7E8 9B3 de la CDR L1 de consenso	(K/R)AS(Q/H)(N/S)I(N/S)(K/S)HLD
260	ABS de 7E8 de CDR L1 de consenso	(K/R)ASQ(N/S)I(N/S)(K/S)HLD
261	CDR L2 de consenso amplio	(F/W/Y/D/E/G/S)(T/G/R/A/N/V)(N/W/Y/R/F/K /Q/E/D/H/S)(N/F/Y/I/M/Q/L/A/R/G/P/S)(L/I /V/R)(Q/R/K/F/H/L/W/Y/A/E)(T/S/N/Y)
262	Mutagénesis de ABS de la línea germinal 7E8 9B3 de la CDR L2 de consenso	(F/Y)(A/T)(N/S)(N/S)L(Q/E)(T/S)
263	Mutagénesis de	F(T/A)(N/S)(N/S)LQ(T/S)

	ABS de la línea germinal 7E8 9B3 de la CDR L2 de consenso	
264	ABS de 7E8 de CDR L2 de consenso	F(A/T)(N/S)NLQ(T/S)
265	CDR L3 de consenso amplio	(F/Q/W/H/A)(Q/S/T/A)(Y/H/F)(N/W/F/Y/R/K/H/D)(N/S/Q/W/K/R/H/Y/D/G/T/V)(G/R/P/K/W/F/I/N/Q)(W/H)(T/S/Q)
266	Mutagénesis de ABS de la línea germinal 7E8 9B3 de la CDR L3 de consenso	(F/Q)Q(Y/F)(N/Y)(N/S/Q/R/Y)GWT
267	ABS de 7E8 9B3 de CDR L3 de consenso	(F/Q)QY(N/Y)(N/S/Q/R)GWT
268	ABS de 7E8 de CDR L3 de consenso	(F/Q)QY(N/Y)(N/S/Q)GWT
269	CDR H1 de consenso amplio	G(F/Y/H)(T/Q/N/S/E/D/R/Y)(F/Y/H)(S/E/D/T/W)(N/S/T/E/D/H/L/I/Y/R/K/G)(Y/F/H)(W/H/Y/A/G)(M/E/Q/I)(Y/F/H/N)
270	Mutagénesis de ABS de 7E8 9B3 de la CDR H1 de consenso	GF(T/E)F(S/E)(N/S)YWMY
271	ABS de 7E8 9B3 de CDR H1 de consenso	GFTFS(N/S)YWMY
272	CDR H2 de consenso amplio	(S/A/T)(I/V)(T/H/N/S)(P/N/F/M)(N/I/D/Y/W)(G/A)(G/H/D/E/R/K/Y/S)(N/Y/D/E/Q/H)(T/K/E/S/I/A/D)(Y/H/W)(Y/F/H)(P/V/L/D/S)(D/E/Q/A)(S/A/N/D)(V/D/T)(K/N/D/S/E/Q)G
273	Mutagénesis de ABS de 7E8 9B3 de la CDR H2 de consenso	(S/A)I(T/N)(P/N)(N/D)(G/A)(G/S/H)(N/D/E)(T/K/D/E)YY(P/V/L)(D/E)SV(K/Q)G
274	ABS de 7E8 9B3 de CDR H2 de consenso	(S/A)I(T/N)(P/N)(N/D)(G/A)(G/S)(N/E)(T/K/D)YY(P/V/L)(D/E)SVKG
275	ABS de 7E8 de	(S/A)ITP(N/D)(G/A)(G/S)(N/E)(T/K/D)YY(P/

	CDR H1 de consenso	V)(D/E)SVKG
276	CDR H3 de consenso amplio	(G/S/A/T/D)(H/K/R/Y)(Y/H/F/S)(Y/H/R/S)(Y/H/W/F/R/S)(T/N/V/I/S/A/G/Y)(S/N/A/Q/D/G/R/Y)(Y/W/H/F/G/D/N)(S/A/G)(L/M/F/I)(G/A/Y/S/D)(Y/N/S/F/E/D/H/I/V)
277	Mutagénesis y repertorio de 7E8 9B3 de CDR H3 de consenso	G(H/R/Y)(Y/F)(Y/S)(Y/H)(T/S/N)(S/A)YS(L/F/I)(G/S/A)(Y/H/N/S/F)
278	Mutagénesis de ABS de 7E8 9B3 de la CDR H3 de consenso	G(H/Y)Y(Y/S)(Y/H)(T/S/N)(S/A)YS(L/F)(G/S)Y
279	7E8 9B3 de CDR H3 de consenso	GHY(Y/S)Y(T/S)SYS(L/F)(G/S)Y
Véanse tablas 2 y 3 para SEQ ID NOs 280-352 y 353-395 respectivamente.		
396	IL-33 humana de longitud completa Swiss Prot **O95760-1.** Los residuos C208, C227, C232, y C259 están en negritas y subrayados	MKPKMKYSTN KISTAKWKNT ASKALCFKLG KSQQKAKEVC PMYFMKLRSG LMIKKEACYF RRETTKRPSL KTGRKHKRHL VLAACQQQST VE**C**FAFGISG VQKYTRALHD SSITGISPIT EYLASLSTYN DQSITFALED ESYEIYVEDL KKDEKKDKVL LSYYESQHPS NESGDGVDGK MLMVTLSPTK DFWLHANNKE HSVELHK**C**EK PLPDQAFFVL HNMHSN**C**VSF E**C**KTDPGVFI GVKDNHLALI KVDSSENL**C**T ENILFKLSET
397	IL33 de mono cynomolgus de tipo silvestre	SITGISPITE SLASLSTYND QSITFALEDE SYEIYVEDLK KDKKKDKVLL SYYESQHPSS ESGDGVDGKM LMVTLSPTKD FWLQANNKEH SVELHKCEKP LPDQAFFVLH NRSFNCVSFE CKTDPGVFIG VKDNHLALIK VDYSENLGSE NILFKLSEIH HHHHH
398	Secuencia de ADN que codifica IL33-158LS de cadena ligera	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCTTCTCTGTCTGCCT CTGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTAAAGCAAGTCA GAATATTAATAAACACTTAGACTGGTATCAGCAGAAGCCT GGCAAGGCTCCCAAGCTGCTGATCTACTTTACAAACAATT TACAAACTGGCGTGCCTTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTC TGGCACCGATTTCACCCTGACCATCTCCTCCCTCCAGCCT GAGGATTTCGCCACCTACTACTGCTTTCAGTATAACCAGG GGTGGACCTTTGGCGGCGGAACAAAGGTGGAGATCAAGCG TACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCT

		GATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCC TGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAG AGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCC TCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAA ACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTG AGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
399	Secuencia de ADN que codifica IL33-158LS de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGCGGCGGACTGGTGCAGC CTGGCGGCTCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCCGGCTT CACCTTCAGTTCCTACTGGATGTACTGGGTGAGGCAGGCC CCTGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCGCCATTACTCCTA ATGCCGGTGAGGACTACTATCCAGAGTCTGTGAAAGGCCG GTTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAC CTCCAGATGAACTCCCTGAGGGCCGAGGATACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGAGGCCATTATTACTATACCAGCTATTC GCTTGGATACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCC TCTGCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGG CTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTG TCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCT TCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAG CAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAG ACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCA AGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAAC TCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGCTGGG GCACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACA CCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGT CAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAG CCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCC CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAG GAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCA AAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAG CAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGC TCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTT CTCATGCTCCGTGTTGCATGAGGCTCTGCACTCCCACTAC ACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGA
400	Secuencia de ADN que codifica IL33-167LS de	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCTTCTCTGTCTGCCT CTGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTAAAGCAAGTCA GAATATTAATAAACACTTAGACTGGTATCAGCAGAAGCCT

	cadena ligera	GGCAAGGCTCCCAAGCTGCTGATCTACTTTACAAACAATT TACAAACTGGCGTGCCTTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTC TGGCACCGATTTCACCCTGACCATCTCCTCCCTCCAGCCT GAGGATTTCGCCACCTACTACTGCTTTCAGTATAACAATG GGTGGACCTTTGGCGGCGGAACAAAGGTGGAGATCAAGCG TACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCT GATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCC TGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAG AGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCC TCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAA ACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTG AGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
401	Secuencia de ADN que codifica IL33-167LS de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGCGGCGGACTGGTGCAGC CTGGCGGCTCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCCGGCTT CACCTTCAGTTCCTACTGGATGTACTGGGTGAGGCAGGCC CCTGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCTCCATTACTCCTA ATGCCGGTGAGGACTACTATCCAGACTCTGTGAAAGGCCG GTTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAC CTCCAGATGAACTCCCTGAGGGCCGAGGATACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGAGGCCATTATTACTATACCAGCTATTC GCTTGGATACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCC TCTGCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGG CTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTG TCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCT TCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAG CAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAG ACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCA AGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAAC TCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGCTGGG GCACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACA CCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGT CAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAG CCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCC CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAG GAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCA AAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAG CAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGC

		TCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTT CTCATGCTCCGTGTTGCATGAGGCTCTGCACTCCCACTAC ACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGA
402	Secuencia líder	MGWSCIILFL VATATGAHS
403	IL33-265 de cadena pesada, basada en H4H9675P en US 2014/0271658, SEQ ID NO: 274	EVQLVESGGN LEQPGGSLRL SCTASGFTFS RSAMNWVRRA PGKGLEWVSG ISGSGGRTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLSAED TAAYYCAKDS YTTSWYGGMD VWGHGTTVTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT QTYICNVNHK PSNTKVDKKV EPKSCDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK
404	IL33-265 de cadena ligera, basada en H4H9675P en US 2014/0271658, SEQ ID NO: 282	DIQMTQSPSS VSASVGDRVT ITCRASQGIF SWLAWYQQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFAIYYCQQ ANSVPITFGQ GTRLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC
405	IL33-310 de cadena pesada, basada en 10C12.38.H6. 87Y.581 IgG4 en US 2016/0168242, SEQ ID NO: 306	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SFSMSWVRQA PGKGLEWVAT ISGGKTFTDY VDSVKGRFTI SRDDSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCTRAN YGNWFFEVWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APCSRSTSES TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTKTY TCNVDHKPSN TKVDKRVESK YGPPCPPCPA PEFLGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLSCAVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD GSFFLVSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSLG
406	IL33-310 de cadena ligera, basada en 10C12.38.H6. 87Y.581 IgG4 en US 2016/0168242, SEQ ID NO: 307	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVA KYGLSLLNWF QQKPGQPPRL LIFAASNRGS GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKEVPF TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
407	IL33-312 de cadena pesada, basada en 33_640087-7B en WO16156440,SEQ ID NO: 615	EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYAMSWVRQA PGKGLEWVSG ISAIDQSTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARQK FMQLWGGGLR YPFGYWGQGT MVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKRVEPKSCD KTHTCPPCPA PEFEGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAS IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK
408	IL33-312 de cadena ligera, basada en 33_640087-7B en	SYVLTQPPSV SVSPGQTASI TCSGEGMGDK YAAWYQQKPG QSPVLVIYRD TKRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISGTQAM DEADYYCGVI QDNTGVFGGG TKLTVLGQPK AAPSVTLFPP SSEELQANKA TLVCLISDFY PGAVTVAWKA DSSPVKAGVE TTTPSKQSNN KYAASSYLSL TPEQWKSHRS YSCQVTHEGS TVEKTVAPTE CS

	WO16156440,SEQ ID NO: 617	
409	IL33-313 de cadena pesada, basada en 33 640237-2B en WO16156440,SEQ ID NO: 623	EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYAMSWVRQA PGKGLEWVSG IADDFTSTYY ADPVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDL WMMNYAGGLR YPFGYWGQGT MVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKRVEPKSCD KTHTCPPCPA PEFEGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAS IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK
410	IL33-313 de cadena ligera, basada en 33 640237-2B en WO16156440,SEQ ID NO: 625	SYVLTQPPSV SVSPGQTASI TCSGERMGDK YAAWYQQKPG QSPVLVIYRD TKRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISGTQAM DEADYYCGVL KQDTGVFGGG TKLTVLGQPK AAPSVTLFPP SSEELQANKA TLVCLISDFY PGAVTVAWKA DSSPVKAGVE TTTPSKQSNN KYAASSYLSL TPEQWKSHRS YSCQVTHEGS TVEKTVAPTE CS

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente a IL-33 humana, caracterizado porque comprende cualquiera de (i)-(vi):

(i) una CDR-L1 seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO:20, 37, 190, 193, 257, 258, 259, y 260 de acuerdo con la numeración de Kabat,

(ii) una CDR-L2 seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO:21, 196, 199, 261, 262, 263, y 264 de acuerdo con la numeración de Kabat,

(iii) una CDR-L3 seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO:22, 38, 208, 265, 26, 267, y 268, de acuerdo con la numeración de Kabat,

(iv) una CDR-H1 seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO:16, 33, 269, 270, y 271 de acuerdo con la numeración de Kabat,

(v) una CDR-H2 seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO:17, 34, 168, 171, 174, 180, 202, 205, 211, 214, 217, 220, 223, 226, 229, 232, 235, 272, 273, 274, y 275 de acuerdo con la numeración de Kabat, y

(vi) una CDR-H3 seleccionada del grupo

que consiste de SEQ ID NO:18, 35, 114, 119, 122, 127, 130, 133, 136, 139, 142, 145, 148, 153, 156, 159, 177, 187, 276, 277, 278, y 279 de acuerdo con la numeración de Kabat.

2. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende las secuencias de CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 de SEQ ID NO: 225, y las secuencias de CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 de SEQ ID NO:207.

3. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, caracterizado porque comprende

(i) una CDR-L1 que comprende SEQ ID NO:20 de acuerdo con la numeración de Kabat,

(ii) una CDR-L2 que comprende SEQ ID NO:21 de acuerdo con la numeración de Kabat,

(iii) una CDR-L3 que comprende SEQ ID NO:208 de acuerdo con la numeración de Kabat,

(iv) una CDR-H1 que comprende SEQ ID NO:16 de acuerdo con la numeración de Kabat,

(v) una CDR-H2 que comprende SEQ ID NO:226 de acuerdo con la numeración de Kabat,

(vi) una CDR-H3 que comprende SEQ ID NO: 18 de acuerdo con la numeración de Kabat.

4. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque comprende una secuencia de marco de VL y una secuencia de marco de VH, y en donde una o ambas de la secuencia de marco de VL o la secuencia de marco de VH es al menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la secuencia de la línea germinal de humano a partir de la cual se deriva, y en donde la secuencia VL de la línea germinal humana a partir de la cual se deriva la secuencia de marco de VL, se selecciona del grupo que consiste de DPK9, DPK12, DPK18, DPK24, HK102_V1, DPK1, DPK8, DPK3, DPK21, Vg_38K, DPK22, DPK15, DPL16, DPL8, V1-22, consenso de Vλ, consenso de Vλ1, consenso de Vλ3, consenso de Vκ, consenso de Vκ1, consenso de Vκ2, y Vκ3, y en donde la VH de la secuencia de la línea germinal humana a partir de la cual se deriva la secuencia de marco de VH, se selecciona del grupo que consiste de DP54, DP47, DP50, DP31, DP46, DP71, DP75, DP10, DP7, DP49, DP51, DP38, DP79, DP78, DP73, VH3, VH5, VH1, y VH4.

5. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno

del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90% idéntica a SEQ ID NO:225, y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90% idéntica a SEQ ID NO:207.

6. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:225 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:207.

7. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque comprende un dominio Fc, y en donde el dominio Fc es el dominio Fc de una IgA_1 IgA_2, IgD, IgE, IgM, IgG_1, IgG_2, IgG_3 o IgG_4.

8. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque el Fc es IgG_1.

9. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1-8, caracterizado porque comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90% idéntica a SEQ ID NO:244, y una LC que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90% idéntica a SEQ ID NO:209.

10. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, caracterizado porque comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:244, y una LC que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:209.

11. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, caracterizado porque comprende la secuencia de VH codificada por el plásmido depositado en el ATCC y tiene el No. de Acceso ATCC PTA-122724, y la secuencia de VL codificada por el plásmido depositado en el ATCC y tiene el No. de Acceso ATCC PTA-122725.

12. Un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, que compite para unirse a IL-33 humana con un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11.

13. Un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno

del mismo, que compite para unirse a IL-33 humana con uno o más de 7E8_quimera, 9B3_quimera, 9B3_quimera_huJseg, injerto de CDR de 7E8, IL33-10, injerto de CDR 9B3, 9B3_1, 9B3_2A, 9B3_2B, 9B3_3, 9B3_5, 9B3_7 9B3_13, 9B3_15, 9B3_17, 9B3_22, 9B3_31V2, 9B3_36, 9B3_79, 9B3_124, 9B3_162, 7E8H/9B3K, 9B3_563, IL33-11, IL33-12, IL33-13, IL33-45, IL33-55, IL33-56, IL33-57, IL33-58, IL33-61, IL33-62, IL33-68, IL33-74, IL33-75, IL33-80, IL33-81, IL33-103, IL33-117, IL33-136, IL33-153, IL33-154, IL33-155, IL33-156, IL33-157, IL33-158, IL33-167, IL33-168, IL33-169, IL33-170, IL33-171, IL33-172, IL33-175, IL33-186, IL33-187, IL33-188, IL33-158-152, IL33-167-153, IL33-158LS, e IL33-167LS.

14. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de conformidad con las reivindicaciones 1-13, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo une la IL-33 humana con una K_D alrededor o menor que un valor seleccionado del grupo que consiste de alrededor de 10nM, 5nM, 2nM, 1nM, 900pM, 800pM, 700pM, 600pM, 500pM, 400pM, 300pM, 250pM, 200pM, 150pM, 100pM, 50pM, 40pM, 30pM, 25pM, 20pM, 15pM, 10pM, 5pM, y 1pM.

15. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de conformidad con las reivindicaciones 1-14,

caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, se une a IL-33 de mono cynomolgus con una K_D alrededor o menor que un valor seleccionado del grupo que consiste de alrededor de 10nM, 5nM, 2nM, 1nM, 900pM, 800pM, 700pM, 600pM, 500pM, 400pM, 300pM, 250pM, 200pM, 150pM, 100pM, 50pM, 40pM, 30pM, 25pM, 20pM, 15pM, 13pM, 10pM, 5pM, y 1pM.

16. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de conformidad con las reivindicaciones 1-15, caracterizado porque la unión de K_D del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno a IL-33 de cynomolgus se encuentra dentro de 10 veces la unión de K_D a IL-33 humana.

17. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de conformidad con las reivindicaciones 1-16, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, se une a IL-33 activa con una K_D menor que la K_D con la cual se une la IL-33 inactiva.

18. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de conformidad con las reivindicaciones 1-17, caracterizado porque la vida media terminal en humanos es al menos alrededor de 31 días.

19. Una molécula aislada de ácidos nucleicos,

caracterizada porque comprende:

(i) una o más secuencias de nucleótidos que codifican el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-18; o

(ii) la secuencia de ácidos nucleicos cuando se establece como una o más de SEQ ID NOs: 398, 399, 400, y 401; o

(iii) las secuencias de codificación de la molécula de ácidos nucleicos depositada con la ATCC y tiene el No. de Acceso PTA-122724 o número de acceso PTA 122725.

20. Un vector caracterizado porque comprende la molécula de ácidos nucleicos de la reivindicación 19.

21. Una célula huésped caracterizada por que comprende la molécula de ácidos nucleicos de la reivindicación 19 o el vector de la reivindicación 20.

22. Un método para elaborar un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, caracterizado porque comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 21, bajo una condición en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, se expresa por la

célula huésped.

23. Una composición farmacéutica caracterizada por que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

24. Un método para tratar un padecimiento médico, caracterizado porque comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de cualquiera de las reivindicaciones 1-18 o la composición farmacéutica de la reivindicación 23.

25. El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque el padecimiento se selecciona del grupo que consiste de la enfermedad inflamatoria intestinal, alergias, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis vernal, una alergia estacional, alergia por mascotas, asma, alergia por alimentos, alergia a la nuez, dermatitis atópica, rinosinusitis crónica con pólipos nasales (CRSwNP), rinitis alérgica, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), exacerbaciones virales de enfermedad respiratoria, infección viral en niños y adultos,

(virus sinsicial respiratorio (VSR), rinovirus, influenza), urticarias, esofagitis eosinofílica, fibrosis crónica, fibrosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad renal crónica, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), escleroderma, esclerosis sistémica, lesión renal aguda, sepsis, pancreatitis, diabetes tipo 1, enfermedad de huésped contra injerto (GVHD), trasplante de tejido, enfermedad de Alzheimer, artritis reumatoide,: síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad celíaca y enfermedad o fenómeno de Raynaud.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona anticuerpos, y fragmentos de unión al antígeno de los mismos, que se unen específicamente a IL-33, así como sus usos, y métodos asociados de los mismos.

ATCC

BUDAPEST RESTRICTED CERTIFICATE OF DEPOSIT
BUDAPEST TREATY ON THE INTERNATIONAL RECOGNITION OF THE DEPOSIT OF MICROORGANISMS FOR THE PURPOSES OF PATENT PROCEDURE
INTERNATIONAL FORM
RECEIPT IN THE CASE OF AN ORIGINAL DEPOSIT ISSUED PURSUANT TO RULE 7.3 AND VIABILITY STATEMENT ISSUED PURSUANT TO RULE 10.2

The American Type Culture Collection (ATCC®) has received your deposit of seeds/strain(s)/strain(s) in connection with the filing of an application for patent. The following information is provided to fulfill Patent Office requirements.

To: **Stephen Murnaghan**
Pfizer, Inc
87 CambridgePark Drive
Cambridge, MA 02140

Deposited on Behalf of: **Pfizer, Inc**

Date of Receipt of seeds/strain(s) by the ATCC®: **12/23/2015**

Depositor Reference: **PUC19 Plasmid Vector in E.coli**

Strain: **VH-IL33-158LS**

Quantity: **25 Vials**

ATCC Designation: **PTA-122724**

The ATCC® understands that:

1 The deposit of these seeds/strain(s) does not grant ATCC® a license, either express or implied, to infringe the patent, and our release of these seeds/strain(s) to others does not grant them a license, either express or implied, to infringe the patent.

2 If the deposit should die or be destroyed during the effective term of the patent, it shall be your responsibility to replace it with viable material. It is also your responsibility to supply a sufficient quantity for distribution for the deposit term. ATCC® will distribute and maintain the material for 30 years or 5 years following the most recent request for the deposit, whichever is longer. The United States and many other countries are signatory to the Budapest Treaty.

Prior to the issuance of a U.S. Patent, the ATCC® agrees in consideration for a one-time service charge, not to distribute these seeds/strain(s) or any information relating thereto or to their deposit except as instructed by the depositor or relevant patent office. After relevant patent issues we are responsible to release the seeds/strain(s) and they will be made available for distribution to the public without any restrictions. We will inform you of requests for the seeds/strain(s) for 30 years from date of deposit.

The deposit was tested 01/19/2016 and on that date, the seeds/strain(s) were viable
International Depository Authority: American Type Culture Collection (ATCC®), Manassas, VA, USA

Signature of person having authority to represent ATCC®:

Rochelle Harrington

Rochelle Harrington

01/20/2016
Date

cc:

Ref: Docket or Case No: **PC072256**

Doc ID: 20127
Revision: 2
Effective Date: 11/25/2009

ATCC

BUDAPEST RESTRICTED CERTIFICATE OF DEPOSIT
BUDAPEST TREATY ON THE INTERNATIONAL RECOGNITION OF THE DEPOSIT OF MICROORGANISMS FOR THE PURPOSES OF PATENT PROCEDURE
INTERNATIONAL FORM
RECEIPT IN THE CASE OF AN ORIGINAL DEPOSIT ISSUED PURSUANT TO RULE 7.3 AND VIABILITY STATEMENT ISSUED PURSUANT TO RULE 10.2

The American Type Culture Collection (ATCC®) has received your deposit of seeds/strain(s)/strain(s) in connection with the filing of an application for patent. The following information is provided to fulfill Patent Office requirements.

To: **Stephen Murnaghan**
Pfizer, Inc
87 CambridgePark Drive
Cambridge, MA 02140

Deposited on Behalf of: **Pfizer, Inc**

Date of Receipt of seeds/strain(s) by the ATCC®: **12/23/2015**

Depositor Reference: **PUC19 plasmid vector in E. coli**

Strain: **VL-IL33-158LS**

Quantity: **25 Vials**

ATCC Designation: **PTA-122725**

The ATCC® understands that:

1 The deposit of these seeds/strain(s) does not grant ATCC® a license, either express or implied, to infringe the patent, and our release of these seeds/strain(s) to others does not grant them a license, either express or implied, to infringe the patent.

2 If the deposit should die or be destroyed during the effective term of the patent, it shall be your responsibility to replace it with viable material. It is also your responsibility to supply a sufficient quantity for distribution for the deposit term. ATCC® will distribute and maintain the material for 30 years or 5 years following the most recent request for the deposit, whichever is longer. The United States and many other countries are signatory to the Budapest Treaty.

Prior to the issuance of a U.S. Patent, the ATCC® agrees in consideration for a one-time service charge, not to distribute these seeds/strain(s) or any information relating thereto or to their deposit except as instructed by the depositor or relevant patent office. After relevant patent issues we are responsible to release the seeds/strain(s) and they will be made available for distribution to the public without any restrictions. We will inform you of requests for the seeds/strain(s) for 30 years from date of deposit.

Doc ID: 20127
Revision: 2
Effective Date: 11/25/2009

The deposit was tested 01/19/2016 and on that date, the seeds/strain(s) were viable
International Depository Authority: American Type Culture Collection (ATCC®), Manassas, VA, USA

Signature of person having authority to represent ATCC®:

Rochelle Harrington

Rochelle Harrington

01/20/2016
Date

cc:

Ref: Docket or Case No: **PC072256**

Doc ID: 20127
Revision: 2
Effective Date: 11/25/2009

SEQUENCE LISTING

<110> PFIZER INC.

<120> ANTI-IL-33 ANTIBODIES, COMPOSITIONS, METHODS AND USES THEREOF

<130> PC72256A

<150> 62/328,294
<151> 2016-04-27

<150> 62/483,781
<151> 2017-04-10

<160> 410

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 159
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 1

```
Ser Ile Thr Gly Ile Ser Pro Ile Thr Glu Tyr Leu Ala Ser Leu Ser
1               5                   10                  15


Thr Tyr Asn Asp Gln Ser Ile Thr Phe Ala Leu Glu Asp Glu Ser Tyr
            20                  25                  30


Glu Ile Tyr Val Glu Asp Leu Lys Lys Asp Glu Lys Lys Asp Lys Val
        35                  40                  45


Leu Leu Ser Tyr Tyr Glu Ser Gln His Pro Ser Asn Glu Ser Gly Asp
    50                  55                  60


Gly Val Asp Gly Lys Met Leu Met Val Thr Leu Ser Pro Thr Lys Asp
65                  70                  75                  80


Phe Trp Leu His Ala Asn Asn Lys Glu His Ser Val Glu Leu His Lys
                85                  90                  95


Cys Glu Lys Pro Leu Pro Asp Gln Ala Phe Phe Val Leu His Asn Met
            100                 105                 110


His Ser Asn Cys Val Ser Phe Glu Cys Lys Thr Asp Pro Gly Val Phe
        115                 120                 125


Ile Gly Val Lys Asp Asn His Leu Ala Leu Ile Lys Val Asp Ser Ser
    130                 135                 140
```

```
Glu Asn Leu Cys Thr Glu Asn Ile Leu Phe Lys Leu Ser Glu Thr
145                 150                 155
```

<210> 2
<211> 553
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 2

```
Lys Phe Ser Lys Gln Ser Trp Gly Leu Glu Asn Glu Ala Leu Ile Val
1               5                   10                  15

Arg Cys Pro Arg Gln Gly Lys Pro Ser Tyr Thr Val Asp Trp Tyr Tyr
            20                  25                  30

Ser Gln Thr Asn Lys Ser Ile Pro Thr Gln Glu Arg Asn Arg Val Phe
        35                  40                  45

Ala Ser Gly Gln Leu Leu Lys Phe Leu Pro Ala Glu Val Ala Asp Ser
    50                  55                  60

Gly Ile Tyr Thr Cys Ile Val Arg Ser Pro Thr Phe Asn Arg Thr Gly
65                  70                  75                  80

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

Asp Tyr Leu Met Tyr Ser Thr Val Ser Gly Ser Glu Lys Asn Ser Lys
            100                 105                 110

Ile Tyr Cys Pro Thr Ile Asp Leu Tyr Asn Trp Thr Ala Pro Leu Glu
        115                 120                 125

Trp Phe Lys Asn Cys Gln Ala Leu Gln Gly Ser Arg Tyr Arg Ala His
    130                 135                 140

Lys Ser Phe Leu Val Ile Asp Asn Val Met Thr Glu Asp Ala Gly Asp
145                 150                 155                 160

Tyr Thr Cys Lys Phe Ile His Asn Glu Asn Gly Ala Asn Tyr Ser Val
                165                 170                 175

Thr Ala Thr Arg Ser Phe Thr Val Lys Asp Glu Gln Gly Phe Ser Leu
            180                 185                 190
```

```
Phe Pro Val Ile Gly Ala Pro Ala Gln Asn Glu Ile Lys Glu Val Glu
        195                 200                 205

Ile Gly Lys Asn Ala Asn Leu Thr Cys Ser Ala Cys Phe Gly Lys Gly
    210                 215                 220

Thr Gln Phe Leu Ala Ala Val Leu Trp Gln Leu Asn Gly Thr Lys Ile
225                 230                 235                 240

Thr Asp Phe Gly Glu Pro Arg Ile Gln Gln Glu Glu Gly Gln Asn Gln
                245                 250                 255

Ser Phe Ser Asn Gly Leu Ala Cys Leu Asp Met Val Leu Arg Ile Ala
            260                 265                 270

Asp Val Lys Glu Glu Asp Leu Leu Leu Gln Tyr Asp Cys Leu Ala Leu
        275                 280                 285

Asn Leu His Gly Leu Arg Arg His Thr Val Arg Leu Ser Arg Lys Asn
    290                 295                 300

Pro Ser Lys Glu Cys Phe Ile Glu Gly Arg Met Asp Pro Lys Ser Cys
305                 310                 315                 320

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
                325                 330                 335

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
            340                 345                 350

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
        355                 360                 365

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
    370                 375                 380

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
385                 390                 395                 400

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
                405                 410                 415

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
            420                 425                 430

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
        435                 440                 445
```

```
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
    450                 455                 460

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
465                 470                 475                 480

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
                485                 490                 495

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
            500                 505                 510

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
        515                 520                 525

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
    530                 535                 540

Pro Gly Lys His His His His His His
545                 550
```

<210> 3
<211> 166
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 3

```
Met Ser Ile Thr Gly Ile Ser Pro Ile Thr Glu Tyr Leu Ala Ser Leu
1               5                   10                  15

Ser Thr Tyr Asn Asp Gln Ser Ile Thr Phe Ala Leu Glu Asp Glu Ser
            20                  25                  30

Tyr Glu Ile Tyr Val Glu Asp Leu Lys Lys Asp Glu Lys Lys Asp Lys
        35                  40                  45

Val Leu Leu Ser Tyr Tyr Glu Ser Gln His Pro Ser Asn Glu Ser Gly
    50                  55                  60

Asp Gly Val Asp Gly Lys Met Leu Met Val Thr Leu Ser Pro Thr Lys
65                  70                  75                  80

Asp Phe Trp Leu His Ala Asn Asn Lys Glu His Ser Val Glu Leu His
                85                  90                  95
```

Lys Ser Glu Lys Pro Leu Pro Asp Gln Ala Phe Phe Val Leu His Asn
100 105 110

Met His Ser Asn Ser Val Ser Phe Glu Ser Lys Thr Asp Pro Gly Val
115 120 125

Phe Ile Gly Val Lys Asp Asn His Leu Ala Leu Ile Lys Val Asp Ser
130 135 140

Ser Glu Asn Leu Ser Thr Glu Asn Ile Leu Phe Lys Leu Ser Glu Thr
145 150 155 160

His His His His His His
165

<210> 4
<211> 169
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 4

Ser Ile Thr Gly Ile Ser Pro Ile Thr Glu Tyr Leu Ala Ser Leu Ser
1 5 10 15

Thr Tyr Asn Asp Gln Ser Ile Thr Phe Ala Leu Glu Asp Glu Ser Tyr
20 25 30

Glu Ile Tyr Val Glu Asp Leu Lys Lys Asp Glu Lys Lys Asp Lys Val
35 40 45

Leu Leu Ser Tyr Tyr Glu Ser Gln His Pro Ser Asn Glu Ser Gly Asp
50 55 60

Gly Val Asp Gly Lys Met Leu Met Val Thr Leu Ser Pro Thr Lys Asp
65 70 75 80

Phe Trp Leu His Ala Asn Asn Lys Glu His Ser Val Glu Leu His Lys
85 90 95

Cys Glu Lys Pro Leu Pro Asp Gln Ala Phe Phe Val Leu His Asn Met
100 105 110

His Ser Asn Cys Val Ser Phe Glu Cys Lys Thr Asp Pro Gly Val Phe
115 120 125

Ile Gly Val Lys Asp Asn His Leu Ala Leu Ile Lys Val Asp Ser Ser

130 135 140

Glu Asn Leu Cys Thr Glu Asn Ile Leu Phe Lys Leu Ser Glu Thr Leu
145 150 155 160

Glu Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
165

<210> 5
<211> 166
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 5

Met Ser Ile Thr Gly Ile Ser Pro Ile Thr Glu Ser Leu Ala Ser Leu
1 5 10 15

Ser Thr Tyr Asn Asp Gln Ser Ile Thr Phe Ala Leu Glu Asp Glu Ser
20 25 30

Tyr Glu Ile Tyr Val Glu Asp Leu Lys Lys Asp Lys Lys Lys Asp Lys
35 40 45

Val Leu Leu Ser Tyr Tyr Glu Ser Gln His Pro Ser Ser Glu Ser Gly
50 55 60

Asp Gly Val Asp Gly Lys Met Leu Met Val Thr Leu Ser Pro Thr Lys
65 70 75 80

Asp Phe Trp Leu Gln Ala Asn Asn Lys Glu His Ser Val Glu Leu His
85 90 95

Lys Ser Glu Lys Pro Leu Pro Asp Gln Ala Phe Phe Val Leu His Asn
100 105 110

Arg Ser Phe Asn Ser Val Ser Phe Glu Ser Lys Thr Asp Pro Gly Val
115 120 125

Phe Ile Gly Val Lys Asp Asn His Leu Ala Leu Ile Lys Val Asp Tyr
130 135 140

Ser Glu Asn Leu Gly Ser Glu Asn Ile Leu Phe Lys Leu Ser Glu Ile
145 150 155 160

His His His His His His
165

<210> 6
<211> 533
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 6

```
Lys Phe Ser Lys Gln Ser Trp Gly Leu Glu Asn Glu Ala Leu Ile Val
1               5                   10                  15

Arg Cys Pro Arg Gln Gly Lys Pro Ser Tyr Thr Val Asp Trp Tyr Tyr
            20                  25                  30

Ser Gln Thr Asn Lys Ser Ile Pro Thr Gln Glu Arg Asn Arg Val Phe
        35                  40                  45

Ala Ser Gly Gln Leu Leu Lys Phe Leu Pro Ala Ala Val Ala Asp Ser
    50                  55                  60

Gly Ile Tyr Thr Cys Ile Val Arg Ser Pro Thr Phe Asn Arg Thr Gly
65                  70                  75                  80

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

Asp Tyr Leu Met Tyr Ser Thr Val Ser Gly Ser Glu Lys Asn Ser Lys
            100                 105                 110

Ile Tyr Cys Pro Thr Ile Asp Leu Tyr Asn Trp Thr Ala Pro Leu Glu
        115                 120                 125

Trp Phe Lys Asn Cys Gln Ala Leu Gln Gly Ser Arg Tyr Arg Ala His
    130                 135                 140

Lys Ser Phe Leu Val Ile Asp Asn Val Met Thr Glu Asp Ala Gly Asp
145                 150                 155                 160

Tyr Thr Cys Lys Phe Ile His Asn Glu Asn Gly Ala Asn Tyr Ser Val
                165                 170                 175

Thr Ala Thr Arg Ser Phe Thr Val Lys Asp Glu Gln Gly Phe Ser Leu
            180                 185                 190

Phe Pro Val Ile Gly Ala Pro Ala Gln Asn Glu Ile Lys Glu Val Glu
        195                 200                 205
```

```
Ile Gly Lys Asn Ala Asn Leu Thr Cys Ser Ala Cys Phe Gly Lys Gly
    210                 215                 220

Thr Gln Phe Leu Ala Ala Val Leu Trp Gln Leu Asn Gly Thr Lys Ile
225                 230                 235                 240

Thr Asp Phe Gly Glu Pro Arg Ile Gln Gln Glu Glu Gly Gln Asn Gln
                245                 250                 255

Ser Phe Ser Asn Gly Leu Ala Cys Leu Asp Met Val Leu Arg Ile Ala
            260                 265                 270

Asp Val Lys Glu Glu Asp Leu Leu Leu Gln Tyr Asp Cys Leu Ala Leu
        275                 280                 285

Asn Leu His Gly Leu Arg Arg His Thr Val Arg Leu Ser Arg Lys Asn
    290                 295                 300

Pro Ser Lys Glu Cys Phe Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
305                 310                 315                 320

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                325                 330                 335

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            340                 345                 350

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Met
        355                 360                 365

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
    370                 375                 380

Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu
385                 390                 395                 400

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala
                405                 410                 415

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            420                 425                 430

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        435                 440                 445

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    450                 455                 460
```

```
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
465                 470                 475                 480

Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                485                 490                 495

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            500                 505                 510

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        515                 520                 525

Leu Ser Pro Gly Lys
    530
```

<210> 7
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 7

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

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

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

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

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

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

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

Ser
```

<210> 8
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 8

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

<210> 9
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 9

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

```
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 10
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 10

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

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

```
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285
```

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 11
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 11

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

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

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

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

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

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

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

<210> 12
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 12

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

eolf-seql
1 5 10

<210> 13
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 13

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 14
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 14

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

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

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

eolf-seql

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

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

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

Ala Lys Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 15
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 15

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Ala His Ser

<210> 16
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 16

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met Tyr
1 5 10

<210> 17
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 17

Ser Ile Thr Pro Asn Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 18
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 18

Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr
1 5 10

<210> 19
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 19

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

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

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

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

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

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Asp
100 105

<210> 20
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 20

Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asn Lys His Leu Asp
1   5   10

<210> 21
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 21

Phe Thr Asn Asn Leu Gln Thr
1   5

<210> 22
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 22

Phe Gln Tyr Asn Asn Gly Trp Thr
1   5

<210> 23
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 23

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

<210> 24
<211> 98
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 24

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

1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val

<210> 25
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 25

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 26
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 26

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
100 105 110

<210> 27
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 27

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

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

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

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> 28
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 28

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255
```

```
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 29
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 29

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Asp
1 5 10

<210> 30
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 30

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 31
<211> 213
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 31

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

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

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

```
Tyr Phe Thr Asn Asn Leu Gln Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Asp Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205

Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 32
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 32

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

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

```
Trp Met Tyr Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Met Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Lys Gly His Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Phe Ser Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

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

<210> 33
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 33

```
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Met Tyr
1               5                   10
```

<210> 34
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 34

```
Ser Ile Asn Asn Asp Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Leu Asp Ser Val Lys
1               5                   10                  15

Gly
```

<210> 35
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 35

Gly His Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Phe Ser Tyr
1 5 10

<210> 36
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 36

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

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

Leu Asp Trp Cys Gln Gln Lys Val Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

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

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

<210> 37
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 37

Lys Ala Ser His Asn Ile Asn Lys His Leu Asp
1 5 10

<210> 38
<211> 8
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 38

Phe Gln Tyr Asn Ser Gly Trp Thr
1 5

<210> 39
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 39

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

<210> 40
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 40

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Gly His Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Phe Ser Tyr Trp Gly
100 105 110

```
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365
```

```
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 41
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 41

```
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
1               5                   10
```

<210> 42
<211> 213
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 42

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

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

Leu Asp Trp Cys Gln Gln Lys Val Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Phe Thr Asn Asn Leu Gln Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
```

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

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205

Asn Arg Gly Glu Cys
    210


<210>  43
<211>  121
<212>  PRT
<213>  Artificial Sequence

<220>
<223>  Synthetic Construct

<400>  43

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 44
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 44

```
Gly Phe Ile Phe Lys Asn Tyr Trp Met Thr
1               5                   10
```

<210> 45
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 45

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

Gly
```

<210> 46
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 46

Asp Arg Arg Tyr Asn Ser Gly Ser Pro Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 47
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 47

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

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

Leu Ile Trp Phe Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile
35 40 45

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

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

Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Thr Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 48
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 48

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

<210> 49
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 49

Ser Ser Ser Thr Leu Glu Ser
1 5

<210> 50
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 50

Leu Gln Tyr Ala Thr Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 51
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 51

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

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

```
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380
```

```
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 52
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 52

```
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg
1               5                   10
```

<210> 53
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 53

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

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

Leu Ile Trp Phe Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile
        35                  40                  45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Ser Ile Ser Ser Leu Glu Ser
65                  70                  75                  80
```

```
Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Thr Tyr Pro Trp
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 54
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 54

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

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 55
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 55

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

Gly

<210> 56
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 56

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

Glu Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Ile Asn Asn Asn
20 25 30

Leu Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Arg Leu Ile
35 40 45

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

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

Gln Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Thr Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 57
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 57

Arg Thr Ser Gln Ser Ile Asn Asn Asn Leu Cys
1 5 10

<210> 58
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 58

Ser Thr Ser Thr Leu Glu Ser
1 5

<210> 59
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 59

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

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320
```

```
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 60
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 60

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

Glu Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Ile Asn Asn Asn
            20                  25                  30

Leu Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Arg Leu Ile
        35                  40                  45

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

```
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Ser Ile Ser Ser Leu Glu Ser
65                  70                  75                  80

Gln Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Thr Tyr Pro Trp
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 61
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 61

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

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

Trp Val Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
```

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

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

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

Thr Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Ser Ser Gln Ile Ile Phe Ala Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 62
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 62

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

<210> 63
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 63

Glu Ile Tyr Pro Asn Ser Gly Ala Asn Asn Phe Asn Lys Glu Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 64
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 64

Gly Pro Tyr Tyr Tyr Ser Ser Gln Ile Ile Phe Ala Tyr

eolf-seql
1 5 10

<210> 65
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 65

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

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

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

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

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

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

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

<210> 66
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 66

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

<210> 67
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 67

Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
1 5

<210> 68
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 68

Gln Arg Ile Tyr Asn Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 69
<211> 452
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 69

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

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

Trp Val Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Ser Ser Gln Ile Ile Phe Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

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

```
    130                 135                 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145                 150                 155                 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
                165                 170                 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
            180                 185                 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
        195                 200                 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
    210                 215                 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
225                 230                 235                 240

Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            260                 265                 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
    290                 295                 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
                325                 330                 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            340                 345                 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
        355                 360                 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    370                 375                 380
```

```
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385                 390                 395                 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
                405                 410                 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
            420                 425                 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 70
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 70

```
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Leu Lys
1               5                   10
```

<210> 71
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 71

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

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

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

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

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

```
Glu Asp Ala Ala Phe Tyr Tyr Cys Gln Arg Ile Tyr Asn Ser Pro Pro
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 72
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 72

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

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

Trp Val Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

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

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

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

Thr Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Ser Thr Gln Ile Ile Phe Ala Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 73
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 73

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

<210> 74
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 74

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

Gly

<210> 75
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 75

Gly Pro Tyr Tyr Tyr Ser Thr Gln Ile Ile Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 76

<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 76

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

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

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

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

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

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

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

<210> 77
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 77

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

<210> 78
<211> 452
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 78

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

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

Trp Val Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

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

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

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

Thr Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Ser Thr Gln Ile Ile Phe Ala Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
        115                 120                 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
    130                 135                 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145                 150                 155                 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
                165                 170                 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
            180                 185                 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
        195                 200                 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
    210                 215                 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
225                 230                 235                 240

Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
```

260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 79
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 79

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Leu Arg
1 5 10

<210> 80
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 80

```
Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Ile Ser Val Gly
1               5                  10                  15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Leu Arg Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205
```

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210

<210> 81
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 81

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

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

Leu Asp Trp Cys Gln Gln Lys Val Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45

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

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

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

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

<210> 82
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 82

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1   5   10

<210> 83
<211> 213
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 83

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

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

Leu Asp Trp Cys Gln Gln Lys Val Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

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

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

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

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

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205

Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 84
<211> 107
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 84

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

Glu Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Ile Asn Asn Asn
20 25 30

Leu Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Arg Leu Ile
35 40 45

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

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

Gln Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Thr Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 85
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 85

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

Glu Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Ile Asn Asn Asn
20 25 30

Leu Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Arg Leu Ile
35 40 45

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

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

```
Gln Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Thr Tyr Pro Trp
                85                  90                  95

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 86
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 86

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

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

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

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

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

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

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

<210> 87
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 87

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

```
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 88
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 88

```
Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Ile Ser Val Gly
1               5                   10                  15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 89
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 89

```
Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Ile Ser Val Gly
1               5                  10                  15

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 90
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 90

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

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

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

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

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

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

Tyr Cys Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr
            100                 105                 110

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

<210> 91
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 91

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
```

65 70 75 80

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

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

<210> 92
<211> 453
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 92

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

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

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

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

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

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

Tyr Cys Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

```
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
```

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 93
<211> 213
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 93

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

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

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

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

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

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

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

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 94
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 94

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 95
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 95

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240
```

```
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450


<210>  96
<211>  110
<212>  PRT
<213>  Artificial Sequence

<220>
<223>  Synthetic Construct
```

<400> 96

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
            100                 105                 110
```

<210> 97
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 97

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

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 98
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 98

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

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

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

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

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

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

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

<210> 99
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 99

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

```
            20                  25                  30

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270
```

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 100
<211> 213
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 100

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser His Asn Ile Asn Lys His

20 25 30

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

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

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

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

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

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 101
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 101

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

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 102
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 102

Gly Phe Thr Phe Lys Asn Tyr Trp Met Thr
1 5 10

<210> 103
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 103

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

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

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

35 40 45

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

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

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

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

<210> 104
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 104

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

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

```
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
```

385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 105
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 105

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 106
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 106

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Ser Thr Gln Ile Ile Phe Ala Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 107
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 107

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

<210> 108
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 108

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

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

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

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

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

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

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

<210> 109
<211> 452
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 109

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Ser Thr Gln Ile Ile Phe Ala Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
        115                 120                 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
    130                 135                 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145                 150                 155                 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
                165                 170                 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
            180                 185                 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
        195                 200                 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
    210                 215                 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
225                 230                 235                 240

Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255
```

```
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            260                 265                 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
    290                 295                 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
                325                 330                 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            340                 345                 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
        355                 360                 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    370                 375                 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385                 390                 395                 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
                405                 410                 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
            420                 425                 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 110
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 110

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 111
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 111

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Ser Thr Gln Ile Ile Phe Ala Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 112
<211> 452
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 112

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Ser Thr Gln Ile Ile Phe Ala Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
        115                 120                 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
    130                 135                 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145                 150                 155                 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
                165                 170                 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
            180                 185                 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
        195                 200                 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
    210                 215                 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
225                 230                 235                 240

Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            260                 265                 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
    290                 295                 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
```

325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 113
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 113

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Gly His Tyr Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 114
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 114

Gly His Tyr Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr
1 5 10

<210> 115
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 115

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

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

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

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

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

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

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

eolf-seql

100 105

<210> 116
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 116

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Gly His Tyr Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

```
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
```

450

<210> 117
<211> 213
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 117

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

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

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

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

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

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

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

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 118
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 118

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Gly His Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Phe Gly Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 119
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 119

Gly His Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Phe Gly Tyr
1 5 10

<210> 120

<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 120

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Lys Gly His Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Phe Gly Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220
```

```
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 121

<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 121

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Val Lys Gly His Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ile Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 122
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 122

Gly His Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ile Asp Tyr
1 5 10

<210> 123
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 123

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

Val Lys Gly His Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ile Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
```

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 124
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 124

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Gly His Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ile Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 125
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 125

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Gly His Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ile Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335
```

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 126
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 126

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Gly His Tyr Ser Tyr Thr Ser Tyr Ser Phe Gly Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 127
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 127

Gly His Tyr Ser Tyr Thr Ser Tyr Ser Phe Gly Tyr
1 5 10

<210> 128
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 128

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Gly His Tyr Ser Tyr Thr Ser Tyr Ser Phe Gly Tyr Trp Gly
100 105 110

```
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
```

355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 129
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 129

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 130
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 130

Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 131
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 131

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

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

```
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380
```

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 132
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 132

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Asn Ser Tyr Ser Phe Ala His Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 133

<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 133

Gly His Tyr Tyr Tyr Asn Ser Tyr Ser Phe Ala His
1 5 10

<210> 134
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 134

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Asn Ser Tyr Ser Phe Ala His Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

```
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415
```

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 135
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 135

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Gly His Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Phe Ala Asn Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 136
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 136

Gly His Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Phe Ala Asn
1 5 10

<210> 137
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 137

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Gly His Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Phe Ala Asn Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

```
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445
```

Pro Gly Lys
    450

<210> 138
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 138

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65   70   75   80

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 139
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 139

Gly His Tyr Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Phe Gly Ser
1   5   10

<210> 140

<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 140

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220
```

```
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 141

<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 141

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


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


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


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


Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80


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


Ala Lys Gly His Phe Ser Tyr Thr Ser Tyr Ser Phe Ala Tyr Trp Gly
            100                 105                 110


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

<210> 142
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 142

```
Gly His Phe Ser Tyr Thr Ser Tyr Ser Phe Ala Tyr
1               5                   10
```

<210> 143
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 143

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Lys Gly His Phe Ser Tyr Thr Ser Tyr Ser Phe Ala Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
```

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 144
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 144

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Gly His Tyr Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Phe Ala Phe Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 145
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 145

Gly His Tyr Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Phe Ala Phe
1 5 10

<210> 146
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 146

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

```
            20                  25                  30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Lys Gly His Tyr Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Phe Ala Phe Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270
```

```
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 147
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 147

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
```

20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 148
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 148

Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 149
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 149

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

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

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

```
Ser Ser Ile Asn Asn Asp Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Leu Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Lys Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Phe Ala Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300
```

```
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450


<210>  150
<211>  121
<212>  PRT
<213>  Artificial Sequence

<220>
<223>  Synthetic Construct

<400>  150

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

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

Trp Met Tyr Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Met Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
```

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65   70   75   80

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

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Phe Ala Tyr Trp Gly
            100   105   110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 151
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 151

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65   70   75   80

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

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Phe Ala Tyr Trp Gly
            100   105   110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115   120   125

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

```
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380
```

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 152
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 152

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Phe Gly Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 153

<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 153

Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Phe Gly Tyr
1 5 10

<210> 154
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 154

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Phe Gly Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

```
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415
```

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 155
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 155

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Gly His Tyr Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Phe Gly Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 156
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 156

Gly His Tyr Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Phe Gly Tyr
1 5 10

<210> 157
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 157

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Gly His Tyr Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Phe Gly Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

```
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445
```

Pro Gly Lys
    450

<210> 158
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 158

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65   70   75   80

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

Ala Lys Gly His Tyr Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Phe Ala Tyr Trp Gly
            100   105   110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 159
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 159

Gly His Tyr Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Phe Ala Tyr
1   5   10

<210> 160

<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 160

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Lys Gly His Tyr Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Phe Ala Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220
```

```
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 161

<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 161

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


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


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


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


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


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


Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
            100                 105                 110


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

<210> 162
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 162

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


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


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

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

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

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

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300
```

```
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 163
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 163

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 164
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 164

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

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

```
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380
```

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 165
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 165

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

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 166

<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 166

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


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


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


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


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


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


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


Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125


Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140


Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160


Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175


Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190


Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205


Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220
```

```
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 167

<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 167

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 168
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 168

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

Gly

<210> 169
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 169

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
```

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 170
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 170

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
            100   105   110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 171
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 171

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

Gly

<210> 172
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 172

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240
```

```
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450


<210>  173
<211>  121
<212>  PRT
<213>  Artificial Sequence

<220>
<223>  Synthetic Construct
```

<400> 173

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 174
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 174

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

Gly

<210> 175
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 175

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255
```

```
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 176
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 176

eolf-seql

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

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 177
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 177

Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Asp Tyr Ser Leu Gly Tyr
1 5 10

<210> 178
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 178

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

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285
```

```
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 179
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 179

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

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

<210> 180
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 180

```
Ser Ile Thr Pro Leu Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1               5                   10                  15

Gly
```

<210> 181
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 181

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
```

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 182
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 182

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

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 183
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 183

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

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115   120   125

```
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380
```

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 184
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 184

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

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 185
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 185

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

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

```
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 186
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 186

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ala Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 187
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 187

Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ala Tyr Ser Leu Gly Tyr
1 5 10

<210> 188
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 188

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ala Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240
```

```
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 189
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 189

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

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

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

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

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

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

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

<210> 190
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 190

Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asn Asp His Leu Asp
1   5   10

<210> 191
<211> 213
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 191

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

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

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

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

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

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

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

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205

Asn Arg Gly Glu Cys
    210


<210>  192
<211>  106
<212>  PRT
<213>  Artificial Sequence

<220>
<223>  Synthetic Construct

<400>  192

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

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

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

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

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

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

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

<210> 193
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 193

Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asp Lys His Leu Asp
1 5 10

<210> 194
<211> 213
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 194

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

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

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

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

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

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

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

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205

Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 195
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 195

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

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

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

eolf-seql

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

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

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

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

<210> 196
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 196

Phe Thr Asn Asn Leu Gln Asp
1   5

<210> 197
<211> 213
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 197

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

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

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

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

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

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

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

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 198
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 198

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

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

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

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

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

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

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

<210> 199
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 199

Phe Thr Asn Asn Leu Gln Glu
1 5

<210> 200
<211> 213
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 200

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

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

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

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

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

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

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

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

```
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205

Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 201
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 201

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
            100                 105                 110
```

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 202
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 202

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

Gly

<210> 203
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 203

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

```
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380
```

```
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 204
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 204

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

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

<210> 205
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 205

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

Gly

<210> 206
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 206

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

```
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
```

385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 207
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 207

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

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

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

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

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

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

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

<210> 208
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 208

Phe Gln Tyr Asn Gln Gly Trp Thr
1 5

<210> 209
<211> 213
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 209

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

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

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

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

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

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

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

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala

eolf-seql

180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 210
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 210

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 211
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 211

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

Gly

<210> 212
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 212

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

```
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430
```

eolf-seql

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 213
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 213

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 214
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 214

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

Gly

<210> 215
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 215

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190
```

```
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445
```

Pro Gly Lys
    450

<210> 216
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 216

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

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

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
            100   105   110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 217
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 217

Ala Ile Thr Pro Asn Gly Gly Glu Asp Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1   5   10   15

Gly

<210> 218
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 218

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Ala Ile Thr Pro Asn Gly Gly Glu Asp Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205
```

```
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 219
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 219

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Pro Asn Gly Gly Glu Asp Tyr Tyr Pro Glu Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 220
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 220

Ala Ile Thr Pro Asn Gly Gly Glu Asp Tyr Tyr Pro Glu Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 221

<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 221

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Ala Ile Thr Pro Asn Gly Gly Glu Asp Tyr Tyr Pro Glu Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220
```

```
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 222

<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 222

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Pro Asn Ala Gly Glu Asp Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 223
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 223

Ala Ile Thr Pro Asn Ala Gly Glu Asp Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 224
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 224

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Ala Ile Thr Pro Asn Ala Gly Glu Asp Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
```

225 230 235 240

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 225
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 225

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1   5   10   15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45

Ala Ala Ile Thr Pro Asn Ala Gly Glu Asp Tyr Tyr Pro Glu Ser Val
    50   55   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65   70   75   80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
            100   105   110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 226
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 226

Ala Ile Thr Pro Asn Ala Gly Glu Asp Tyr Tyr Pro Glu Ser Val Lys
1   5   10   15

Gly

<210> 227
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 227

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Ala Ile Thr Pro Asn Ala Gly Glu Asp Tyr Tyr Pro Glu Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240
```

```
Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450


<210>  228
<211>  121
<212>  PRT
<213>  Artificial Sequence

<220>
<223>  Synthetic Construct
```

<400> 228

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Pro Asn Ala Gly Glu Thr Tyr Tyr Pro Glu Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 229
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 229

Ala Ile Thr Pro Asn Ala Gly Glu Thr Tyr Tyr Pro Glu Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 230
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 230

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Ala Ile Thr Pro Asn Ala Gly Glu Thr Tyr Tyr Pro Glu Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255
```

```
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 231
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 231

eolf-seql

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Pro Asn Gly Gly Glu Thr Tyr Tyr Pro Glu Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 232
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 232

Ala Ile Thr Pro Asn Gly Gly Glu Thr Tyr Tyr Pro Glu Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 233
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 233

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Ala Ile Thr Pro Asn Gly Gly Glu Thr Tyr Tyr Pro Glu Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270
```

```
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 234
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 234

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
```

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Pro Asn Ala Gly Glu Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 235
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 235

Ala Ile Thr Pro Asn Ala Gly Glu Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 236
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 236

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

```
Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Ala Ile Thr Pro Asn Ala Gly Glu Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
```

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 237
<211> 329
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 237

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

```
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
```

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 238
<211> 329
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 238

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

```
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
                325
```

<210> 239
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 239

```
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1               5                   10                  15

Val His Ser
```

<210> 240
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 240

```
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
1               5                   10                  15


Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
            20                  25                  30


Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
        35                  40                  45


Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
    50                  55                  60


Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65                  70                  75                  80


Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
                85                  90                  95


Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
            100                 105
```

<210> 241
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 241

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15


Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30


Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45


Ala Ala Ile Thr Pro Asn Ala Gly Glu Asp Tyr Tyr Pro Glu Ser Val
    50                  55                  60
```

```
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
```

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly
450

<210> 242
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 242

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Thr Pro Asn Ala Gly Glu Asp Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

```
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
```

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly
450

<210> 243
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 243

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
1 5 10 15

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
100 105

<210> 244
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 244

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Pro Asn Ala Gly Glu Asp Tyr Tyr Pro Glu Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

```
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415
```

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu
420 425 430

His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly
450

<210> 245
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 245

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Thr Pro Asn Ala Gly Glu Asp Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly His Tyr Tyr Tyr Thr Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

```
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415
```

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu
420 425 430

His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly
450

<210> 246
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 246

Gln Val Leu Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Leu Arg Tyr Asn Trp Lys Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 247
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 247

Gly Ser Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His
1 5 10

<210> 248
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 248

Trp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 249
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 249

Glu Leu Arg Tyr Asn Trp Lys Ser
1 5

<210> 250
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 250

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Arg Pro
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Asp Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Asn Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Ser Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 251
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 251

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Arg Pro Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 252
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 252

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 253
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 253

Gln Gln Tyr Asp Asn Ser Pro Tyr Thr
1 5

<210> 254
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 254

```
Gln Val Leu Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Thr Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Glu Leu Arg Tyr Asn Trp Lys Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
    210                 215                 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val
225                 230                 235                 240
```

```
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445


<210>  255
<211>  10
<212>  PRT
<213>  Artificial Sequence

<220>
<223>  Synthetic Construct

<400>  255

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
```

eolf-seql
1 5 10

<210> 256
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 256

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Arg Pro
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Asp Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Asn Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Ser Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 257
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa can be K, S, H, T, Q, W, Y, F or R

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa can be A, S or G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa can be S, A or D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa can be Q, H, S, E, D, or T

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa can be N, S, D, R, K, Y, E or G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa can be I or V

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa can be N, F, K, H, R, L, M, I, E or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa can be K, Q, E, R, W, F, Y, N, A, S or H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa can be H, F, R or W

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)

<223> Xaa can be L, I, V or A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa can be D, S or A

<400> 257

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1   5   10

<210> 258
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa can be K or R

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa can be Q or H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa can be N or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa can be I or V

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa can be N or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa can be K, S or N

<400> 258

Xaa Ala Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa His Leu Asp
1   5   10

<210> 259
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa can be K or R

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa can be Q or H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa can be N or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa can be N or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa can be K or S

<400> 259

Xaa Ala Ser Xaa Xaa Ile Xaa Xaa His Leu Asp
1   5   10

<210> 260
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa can be K or R

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa can be N or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa can be N or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa can be K or S

<400> 260

Xaa Ala Ser Gln Xaa Ile Xaa Xaa His Leu Asp
1 5 10

<210> 261
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa can be F, W, Y, D, E, G or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa can be T, G, R, A, N or V

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa can be N, W, Y, R, F, K,Q, E, D, H or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa can be N, F, Y, I, M, Q, L, A, R, G, P or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa can be L, I, V or R

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa can be Q, R, K, F, H, L, W, Y, A or E

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa can be T, S, N or Y

<400> 261

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 262
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa can be F or Y

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa can be A or T

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa can be N or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa can be N or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa can be Q or E

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa can be T or S

<400> 262

Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Xaa
1   5

<210> 263
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa cn be T or A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa cn be N or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa cn be N or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa cn be T or S

<400> 263

Phe Xaa Xaa Xaa Leu Gln Xaa
1   5

<210> 264
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa can be A or T

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa can be N or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa can be T or S

<400> 264

Phe Xaa Xaa Asn Leu Gln Xaa
1   5

<210> 265
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa can be F, Q, W, H or A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa can be Q, S, T or A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)

<223> Xaa can be Y, H or F

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa can be N, W, F, Y, R, K, H or D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa can be N, S,Q, W, K, R, H, Y, D, G, T or V

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa can be G, R, P, K, W, F, I, N or Q

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa can be W or H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa can be T, S or Q

<400> 265

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1   5

<210> 266
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa can be F or Q

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa can be Y or F

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa can be N or Y

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa can be N, S, Q, R or Y

<400> 266

Xaa Gln Xaa Xaa Xaa Gly Trp Thr
1   5

<210> 267
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa can be F or Q

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa can be N or Y

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa can be N, S, Q or R

<400> 267

Xaa Gln Tyr Xaa Xaa Gly Trp Thr
1   5

<210> 268
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa can be F or Q

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa can be N or Y

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa can be N, S or Q

<400> 268

Xaa Gln Tyr Xaa Xaa Gly Trp Thr
1   5

<210> 269
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa can be F, Y or H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa can be T, Q, N, S, E, D, R or Y

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa can be F, Y or H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa can be S, E, D, T or W

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa can be N, S, T, E, D, H, L, I, Y, R, K or G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa can be Y, F or H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa can be W, H, Y, A or G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa can be M, E, Q or I

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa can be Y, F, H or N

<400> 269

Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 270

<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa can be T or E

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa can be S or E

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa can be N or S

<400> 270

Gly Phe Xaa Phe Xaa Xaa Tyr Trp Met Tyr
1 5 10

<210> 271
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa can be N or S

<400> 271

Gly Phe Thr Phe Ser Xaa Tyr Trp Met Tyr
1 5 10

<210> 272
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa can be S, A or T

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa can be I or V

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa can be T, H, N or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa can be P, N, F or M

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa can be N, I, D, Y or W

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa can be G or A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa can be G, H, D, E, R, K, Y or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa can be N, Y, D, E, Q or H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa can be T, K, E, S, I, A or D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa can be Y, H or W

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa can be Y, F or H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Xaa can be P, V, L, D or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Xaa can be D, E, Q or A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)

<223> Xaa can be S, A, N or D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> Xaa can be V, D or T

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> Xaa can be K, N, D, S, E or Q

<400> 272

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1   5   10   15

Gly

<210> 273
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa can be S or A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa can be T or N

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa can be P or N

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa can be N or D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa can be G or A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa can be G, S or H

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)
<223> Xaa can be N, D or E

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa can be T, K, D or E

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Xaa can be P, V or L

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Xaa can be D or E

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> Xaa can be K or Q

<400> 273

Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Tyr Xaa Xaa Ser Val Xaa
1 5 10 15

Gly

<210> 274
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa can be S or A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa can be T or N

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa can be P or N

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa can be N or D

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa can be G or A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa can be G or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa can be N or E

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa can be T, K or D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Xaa can be P, V or L

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Xaa can be D or E

<400> 274

Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Tyr Xaa Xaa Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 275
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa can be S or A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa can be N or D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa can be G or A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa can be G or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa can be N or E

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa can be T, K or D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Xaa can be P or V

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Xaa can be D or E

<400> 275

Xaa Ile Thr Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Tyr Xaa Xaa Ser Val Lys
1   5   10   15

Gly

<210> 276
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa can be G, S, A, T or D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa can be H, K, R or Y

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa can be Y, H, F or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa can be Y, H, R or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa can be Y, H, W, F, R or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa can be T, N, V, I, S, A, G or Y

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa can be S, N, A, Q, D, G, R or Y

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa can be Y, W,H, F, G, D or N

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa can be S, A or G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa can be L, M, F or I

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa can be G, A, Y, S or D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Xaa can be Y, N, S, F, E, D, H, I or V

<400> 276

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1   5   10

<210> 277
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa can be H, R or Y

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)
<223> Xaa can be Y or F

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa can be Y or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa can be Y or H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa can be T, S or N

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa can be S or A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa can be L, F or I

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa can be G, S or A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Xaa can be Y, H, N, S or F

<400> 277

Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Ser Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 278
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa can be H or Y

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa can be Y or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa can be Y or H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa can be T, S or N

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa can be S or A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa can be L or F

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa can be G or S

<400> 278

Gly Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Ser Xaa Xaa Tyr
1 5 10

<210> 279
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa can be Y or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa can be T or S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa can be L or F

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa can be G or S

<400> 279

Gly His Tyr Xaa Tyr Xaa Ser Tyr Ser Xaa Xaa Tyr

1 5 10

<210> 280
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 280

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 281
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 281

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 282
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 282

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro
1 5

<210> 283
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 283

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 284
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 284

Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser
1   5

<210> 285
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 285

Met Gln Ser Ile Gln Leu Pro
1   5

<210> 286
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 286

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn
1   5   10   15

<210> 287
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 287

Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser
1   5

<210> 288
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 288

Met Gln Gly Thr His Trp Pro

1 5

<210> 289
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 289

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 290
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 290

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 291
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 291

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro
1 5

<210> 292
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 292

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 293
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 293

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 294
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 294

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser
1 5

<210> 295
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 295

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 296
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 296

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 297
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 297

Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro
1 5

<210> 298
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 298

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 299
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 299

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 300
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 300

Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro
1 5

<210> 301
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 301

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 302
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 302

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 303
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 303

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro
1 5

<210> 304
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 304

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 305
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 305

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 306
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 306

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro
1 5

<210> 307
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 307

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 308
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 308

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 309
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 309

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
1 5

<210> 310
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 310

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 311
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 311

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 312
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 312

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro
1 5

<210> 313
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 313

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 314
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 314

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 315
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 315

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His
1 5

<210> 316
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 316

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
1 5 10

<210> 317
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 317

Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 318
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 318

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly
1 5

<210> 319
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 319

Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn Tyr Val Gln
1 5 10

<210> 320
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 320

Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 321
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 321

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Asn
1 5

<210> 322
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 322

Thr Gly Ser Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 323
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 323

Thr Gly Ser Ser Ser Asp Val Gly Gly Ser Tyr Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 324
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 324

Glu Asn Asp Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 325
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa can be S or D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa can be Q or G

<400> 325

Glu Asp Ser Asn Arg Xaa Lys Xaa Gln Lys Pro Ser
1 5 10

<210> 326
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa can be N or T

<400> 326

Gln Ser Trp Asp Ser Ser Ala Xaa
1 5

<210> 327
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)
<223> Xaa can be N or T

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa can be F or V

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa can be G or V

<400> 327

Gln Ser Trp Asp Ser Ser Ala Xaa Phe Xaa Xaa
1 5 10

<210> 328
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa can be A or Y

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Xaa can be N, H or S

<400> 328

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Xaa Val Xaa
1 5 10

<210> 329
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Xaa can be A or Y

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> Xaa can be N, H or S

<400> 329

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Ile Gly Asn Asn Xaa Val Xaa
1 5 10

<210> 330
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa can be K, N or Q

<400> 330

Gly Asn Asn Xaa Arg Pro Ser
1 5

<210> 331
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa can be N or S

<400> 331

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Xaa Gly
1 5

<210> 332
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa can be A or V

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)

<223> Xaa can be K or S

<400> 332

Cys Ser Gly Asp Xaa Leu Gly Xaa Lys Tyr Ala His
1   5   10

<210> 333
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 333

Lys Asp Ser Glu Arg Pro Ser
1   5

<210> 334
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa can be N, D, T or A

<400> 334

Gln Ser Trp Asp Ser Ser Gly Xaa
1   5

<210> 335
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa can be N, D, T, or A

<400> 335

Gln Ser Trp Asp Ser Ser Gly Xaa His
1   5

<210> 336

<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 336

Arg Ala Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Ile Ser Ser Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 337
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 337

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 338
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 338

Ala Ala Ser Ser Arg Ala Ser
1 5

<210> 339
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 339

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro
1 5

<210> 340
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa can be N or S

<400> 340

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Xaa Tyr Leu Ala
1   5   10

<210> 341
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 341

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1   5

<210> 342
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 342

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro
1   5

<210> 343
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 343

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asp
1   5   10   15

<210> 344
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 344

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Asp Gly Asn Thr Tyr Leu
1   5   10   15

Asp

<210> 345
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa can be K or T

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa can be V or I

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa can be A or F

<400> 345

Xaa Xaa Ser Asn Arg Xaa Ser
1   5

<210> 346
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 346

Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro
1   5

<210> 347
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa can be S or V

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa can be S or V

<400> 347

Arg Ala Ser Gln Ser Xaa Xaa Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 348
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 348

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 349
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa can be S, N, G or H

<400> 349

Gln Gln Tyr Xaa Asn Trp Pro
1 5

<210> 350
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 350

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 351
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 351

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 352
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 352

Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 353
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 353

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met Ser
1 5 10

<210> 354
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 354

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 355
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 355

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 356
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 356

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 357
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 357

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 358
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 358

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
1 5 10 15

Ser

<210> 359
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 359

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His
1 5 10

<210> 360
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 360

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
1 5 10 15

Gln Gly

<210> 361
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 361

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5 10

<210> 362
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 362

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
1 5 10 15

Gln Gly

<210> 363
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 363

Gly Tyr Thr Gly Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5 10

<210> 364
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 364

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
1 5 10 15

Gln Gly

<210> 365
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 365

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5 10

<210> 366
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 366

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 367
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 367

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
1 5 10

<210> 368
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 368

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 369
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 369

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala Trp Met Ser
1 5 10

<210> 370
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 370

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
1 5 10 15

Pro Val Lys Gly
20

<210> 371
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 371

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 372
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 372

Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
1 5 10 15

Ser

<210> 373
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 373

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 374
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 374

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
1 5 10 15

Ser

<210> 375
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 375

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 376
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 376

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
1 5 10 15

Gln Gly

<210> 377
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa can be H or S

<400> 377

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Xaa
1 5 10

<210> 378
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa can be H or S

<400> 378

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Xaa Trp Ser
1   5   10

<210> 379
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 379

Gly Trp Ile Ser Pro Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
1   5   10   15

Lys Gly

<210> 380
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 380

Gly Trp Ile Ser Pro Lys Ala Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp
1   5   10   15

Ser Val Lys Gly
            20

<210> 381
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 381

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1   5   10

<210> 382
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa can be G or S

<400> 382

Ser Val Ile Ser Ser Asp Gly Xaa Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 383
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa can be G or S

<400> 383

Ser Val Ile Ser Ser Lys Ala Asp Gly Xaa Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp
1 5 10 15

Ser Val Lys Gly
20

<210> 384
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa can be S, G or H

<400> 384

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Xaa
1 5 10

<210> 385
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa can be R, I or S

<400> 385

Gly Xaa Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
1 5 10 15

Gln Gly

<210> 386
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa can be A or Y

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa can be I or M

<400> 386

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Xaa Xaa His
1 5 10

<210> 387
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa can be G or Y

<400> 387

Gly Trp Ile Asn Pro Xaa Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
1   5   10   15

Gln

<210> 388
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa can be N or Y

<400> 388

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Xaa Tyr Tyr Trp Ser
1   5   10

<210> 389
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 389

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
1   5   10   15

Ser

<210> 390
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 390

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5 10

<210> 391
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 391

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Ala Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 392
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 392

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met His
1 5 10

<210> 393
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 393

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 394
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 394

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His
1 5 10

<210> 395
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 395

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 396
<211> 270
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 396

Met Lys Pro Lys Met Lys Tyr Ser Thr Asn Lys Ile Ser Thr Ala Lys
1 5 10 15

Trp Lys Asn Thr Ala Ser Lys Ala Leu Cys Phe Lys Leu Gly Lys Ser
20 25 30

Gln Gln Lys Ala Lys Glu Val Cys Pro Met Tyr Phe Met Lys Leu Arg
35 40 45

Ser Gly Leu Met Ile Lys Lys Glu Ala Cys Tyr Phe Arg Arg Glu Thr
50 55 60

Thr Lys Arg Pro Ser Leu Lys Thr Gly Arg Lys His Lys Arg His Leu
65 70 75 80

Val Leu Ala Ala Cys Gln Gln Gln Ser Thr Val Glu Cys Phe Ala Phe
85 90 95

Gly Ile Ser Gly Val Gln Lys Tyr Thr Arg Ala Leu His Asp Ser Ser
100 105 110

```
Ile Thr Gly Ile Ser Pro Ile Thr Glu Tyr Leu Ala Ser Leu Ser Thr
        115                 120                 125

Tyr Asn Asp Gln Ser Ile Thr Phe Ala Leu Glu Asp Glu Ser Tyr Glu
    130                 135                 140

Ile Tyr Val Glu Asp Leu Lys Lys Asp Glu Lys Lys Asp Lys Val Leu
145                 150                 155                 160

Leu Ser Tyr Tyr Glu Ser Gln His Pro Ser Asn Glu Ser Gly Asp Gly
                165                 170                 175

Val Asp Gly Lys Met Leu Met Val Thr Leu Ser Pro Thr Lys Asp Phe
            180                 185                 190

Trp Leu His Ala Asn Asn Lys Glu His Ser Val Glu Leu His Lys Cys
        195                 200                 205

Glu Lys Pro Leu Pro Asp Gln Ala Phe Phe Val Leu His Asn Met His
    210                 215                 220

Ser Asn Cys Val Ser Phe Glu Cys Lys Thr Asp Pro Gly Val Phe Ile
225                 230                 235                 240

Gly Val Lys Asp Asn His Leu Ala Leu Ile Lys Val Asp Ser Ser Glu
                245                 250                 255

Asn Leu Cys Thr Glu Asn Ile Leu Phe Lys Leu Ser Glu Thr
            260                 265                 270
```

<210> 397
<211> 165
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 397

```
Ser Ile Thr Gly Ile Ser Pro Ile Thr Glu Ser Leu Ala Ser Leu Ser
1               5                   10                  15

Thr Tyr Asn Asp Gln Ser Ile Thr Phe Ala Leu Glu Asp Glu Ser Tyr
            20                  25                  30

Glu Ile Tyr Val Glu Asp Leu Lys Lys Asp Lys Lys Lys Asp Lys Val
        35                  40                  45

Leu Leu Ser Tyr Tyr Glu Ser Gln His Pro Ser Ser Glu Ser Gly Asp
```

eolf-seql

50 55 60

Gly Val Asp Gly Lys Met Leu Met Val Thr Leu Ser Pro Thr Lys Asp
65 70 75 80

Phe Trp Leu Gln Ala Asn Asn Lys Glu His Ser Val Glu Leu His Lys
85 90 95

Cys Glu Lys Pro Leu Pro Asp Gln Ala Phe Phe Val Leu His Asn Arg
100 105 110

Ser Phe Asn Cys Val Ser Phe Glu Cys Lys Thr Asp Pro Gly Val Phe
115 120 125

Ile Gly Val Lys Asp Asn His Leu Ala Leu Ile Lys Val Asp Tyr Ser
130 135 140

Glu Asn Leu Gly Ser Glu Asn Ile Leu Phe Lys Leu Ser Glu Ile His
145 150 155 160

His His His His His
165

<210> 398
<211> 639
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 398
gacatccaga tgacccagtc cccctcttct ctgtctgcct ctgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgta aagcaagtca gaatattaat aaacacttag actggtatca gcagaagcct 120

ggcaaggctc ccaagctgct gatctacttt acaaacaatt tacaaactgg cgtgccttcc 180

agattctccg gctctggctc tggcaccgat ttcaccctga ccatctcctc cctccagcct 240

gaggatttcg ccacctacta ctgctttcag tataaccagg ggtggacctt tggcggcgga 300

acaaaggtgg agatcaagcg tacggtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360

gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420

agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480

agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540

agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg 600

agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt 639

<210> 399
<211> 1350
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 399
gaggtgcagc tggtggagtc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggctc tctgagactg 60

tcttgtgccg cctccggctt caccttcagt tcctactgga tgtactgggt gaggcaggcc 120

cctggcaagg gcctggagtg ggtggccgcc attactccta atgccggtga ggactactat 180

ccagagtctg tgaaaggccg gttcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctccctgtac 240

ctccagatga actccctgag ggccgaggat accgccgtgt actactgtgc cagaggccat 300

tattactata ccagctattc gcttggatac tggggccagg gcaccctggt gaccgtgtcc 360

tctgcgtcga ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 600

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag 660

cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga agccgctggg 720

gcaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 780

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 900

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc 1020

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 1080

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tatagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgttgcatg aggctctgca ctcccactac 1320

acgcagaaga gcctctccct gtccccggga 1350

<210> 400
<211> 639
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 400
gacatccaga tgacccagtc cccctcttct ctgtctgcct ctgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgta aagcaagtca gaatattaat aaacacttag actggtatca gcagaagcct 120

ggcaaggctc ccaagctgct gatctacttt acaaacaatt tacaaactgg cgtgccttcc 180

agattctccg gctctggctc tggcaccgat ttcaccctga ccatctcctc cctccagcct 240

gaggatttcg ccacctacta ctgctttcag tataacaatg ggtggacctt tggcggcgga 300

acaaaggtgg agatcaagcg tacggtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360

gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420

agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480

agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540

agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg 600

agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt 639

<210> 401
<211> 1350
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 401
gaggtgcagc tggtggagtc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggctc tctgagactg 60

tcttgtgccg cctccggctt caccttcagt tcctactgga tgtactgggt gaggcaggcc 120

cctggcaagg gcctggagtg ggtggcctcc attactccta atgccggtga ggactactat 180

ccagactctg tgaaaggccg gttcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctccctgtac 240

ctccagatga actccctgag ggccgaggat accgccgtgt actactgtgc cagaggccat 300

tattactata ccagctattc gcttggatac tggggccagg gcaccctggt gaccgtgtcc 360

tctgcgtcga ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 600

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag 660

cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga agccgctggg 720

gcaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 780

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 900

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc 1020

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 1080

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tatagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgttgcatg aggctctgca ctcccactac 1320

acgcagaaga gcctctccct gtccccggga 1350

<210> 402
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 402

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Ala His Ser

<210> 403
<211> 452
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 403

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asn Leu Glu Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Ser
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

```
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Ser Ala Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Asp Ser Tyr Thr Thr Ser Trp Tyr Gly Gly Met Asp Val Trp
            100                 105                 110

Gly His Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
        115                 120                 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
    130                 135                 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145                 150                 155                 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
                165                 170                 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
            180                 185                 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
        195                 200                 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
    210                 215                 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
225                 230                 235                 240

Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            260                 265                 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
    290                 295                 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320
```

```
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
                325                 330                 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            340                 345                 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
        355                 360                 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    370                 375                 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385                 390                 395                 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
                405                 410                 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
            420                 425                 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 404
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 404

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Phe Ser Trp
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
```

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Val Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 405
<211> 445
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 405

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Lys Thr Phe Thr Asp Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

```
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Arg Ala Asn Tyr Gly Asn Trp Phe Phe Glu Val Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
```

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

<210> 406
<211> 218
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 406

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ala Lys Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Leu Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Phe Ala Ala Ser Asn Arg Gly Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

```
Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
                85                  90                  95

Glu Val Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105                 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
        115                 120                 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145                 150                 155                 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
                165                 170                 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
            180                 185                 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
        195                 200                 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 407
<211> 456
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 407

```
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Gly Ile Ser Ala Ile Asp Gln Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
```

```
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Gln Lys Phe Met Gln Leu Trp Gly Gly Gly Leu Arg Tyr Pro
            100                 105                 110

Phe Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
        115                 120                 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
    130                 135                 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145                 150                 155                 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
                165                 170                 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
            180                 185                 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
        195                 200                 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
    210                 215                 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225                 230                 235                 240

Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
                245                 250                 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
            260                 265                 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
        275                 280                 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
    290                 295                 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305                 310                 315                 320
```

```
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
                325                 330                 335

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
            340                 345                 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
        355                 360                 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
    370                 375                 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385                 390                 395                 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
                405                 410                 415

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
            420                 425                 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
        435                 440                 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    450                 455


<210>  408
<211>  212
<212>  PRT
<213>  Artificial Sequence

<220>
<223>  Synthetic Construct

<400>  408

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Glu Gly Met Gly Asp Lys Tyr Ala
            20                  25                  30

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
        35                  40                  45

Arg Asp Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
```

```
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65                  70                  75                  80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Val Ile Gln Asp Asn Thr Gly Val
                85                  90                  95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
        115                 120                 125

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
    130                 135                 140

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
145                 150                 155                 160

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
                165                 170                 175

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
            180                 185                 190

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
        195                 200                 205

Thr Glu Cys Ser
    210


<210>  409
<211>  456
<212>  PRT
<213>  Artificial Sequence

<220>
<223>  Synthetic Construct

<400>  409

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
```

```
Ser Gly Ile Ala Asp Asp Phe Thr Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Pro Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Leu Trp Met Met Asn Tyr Ala Gly Gly Leu Arg Tyr Pro
            100                 105                 110

Phe Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
        115                 120                 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
    130                 135                 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145                 150                 155                 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
                165                 170                 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
            180                 185                 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
        195                 200                 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
    210                 215                 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225                 230                 235                 240

Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
                245                 250                 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
            260                 265                 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
        275                 280                 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
    290                 295                 300
```

```
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305                 310                 315                 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
                325                 330                 335

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
            340                 345                 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
        355                 360                 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
    370                 375                 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385                 390                 395                 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
                405                 410                 415

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
            420                 425                 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
        435                 440                 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    450                 455


<210>  410
<211>  212
<212>  PRT
<213>  Artificial Sequence

<220>
<223>  Synthetic Construct

<400>  410

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Glu Arg Met Gly Asp Lys Tyr Ala
            20                  25                  30

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
        35                  40                  45
```

eolf-seql

```
Arg Asp Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65                  70                  75                  80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Val Leu Lys Gln Asp Thr Gly Val
                85                  90                  95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
        115                 120                 125

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
    130                 135                 140

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
145                 150                 155                 160

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
                165                 170                 175

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
            180                 185                 190

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
        195                 200                 205

Thr Glu Cys Ser
    210
```

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
02 November 2017 (02.11.2017)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2017/187307 A1

(51) International Patent Classification:
C07K 16/24 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2017/052282

(22) International Filing Date:
20 April 2017 (20.04.2017)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

62/328,294	27 April 2016 (27.04.2016)	US
62/483,781	10 April 2017 (10.04.2017)	US

(71) Applicant: **PFIZER INC.** [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, New York 10017 (US).

(72) Inventors: **BLOOM, Laird**; 82 Falcon St., Needham, Massachusetts 02492 (US). **NOCKA, Karl Henry**; 84 Shaker Road, Harvard, Massachusetts 01451 (US). **APGAR, James Reasoner**; 92 Cotton St., Newton, Massachusetts 02458 (US). **FARMER, Mark A.**; 8 Taylor Rd., North Reading, Massachusetts 01864 (US). **LAMBERT, Matthew Allister**; 13 Gainsborough Court, Malahide, Dublin (IE).

(74) Agent: **WALDRON, Roy F.**; Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, MS 235/9/S20, New York, NY 10017 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i))*
— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*
— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*
— *with (an) indication(s) in relation to deposited biological material furnished under Rule 13bis separately from the description (Rules 13bis.4(d)(i) and 48.2(a)(viii))*
— *with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))*

(54) Title: ANTI-IL-33 ANTIBODIES, COMPOSITIONS, METHODS AND USES THEREOF

(57) Abstract: The invention provides antibodies, and antigen-binding fragments thereof, that specifically bind to IL-33, as well as uses, and associated methods thereof.

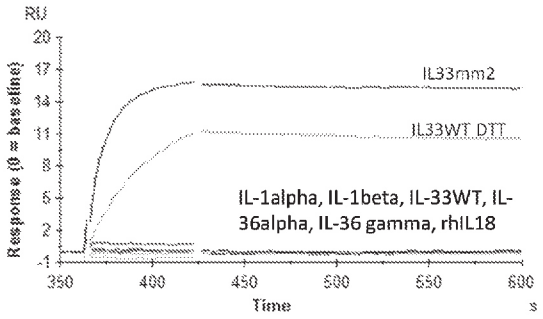


FIG. 3A

WO 2017/187307 A1

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-1	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application PFIZER INC., USSN 62/328,294; Filed 27 April 2016 is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(iv)		an assignment from BLOOM, Laird to PFIZER INC., dated 20 July 2016 (20.07.2016)
VIII-2-1(iv)		an assignment from NOCKA, Karl Henry to PFIZER INC., dated 27 July 2016 (27.07.2016)
VIII-2-1(iv)		an assignment from APGAR, James Reasoner to PFIZER INC., dated 20 July 2016 (20.07.2016)
VIII-2-1(iv)		an assignment from FARMER, Mark A. to PFIZER INC., dated 20 July 2016 (20.07.2016)
VIII-2-1(iv)		an assignment from LAMBERT, Matthew Allister to PFIZER IRELAND PHARMACEUTICALS, dated 27 July 2016 (27.07.2016)
VIII-2-1(iv)		an assignment from PFIZER IRELAND PHARMACEUTICALS to PFIZER INC., dated 03 August 2016 (03.08.2016)

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-2	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application PFIZER INC., USSN 62/483,781; Filed 10 April 2017 is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-2(iv)		an assignment from BLOOM, Laird to PFIZER INC., dated 11 April 2017 (11.04.2017)
VIII-2-2(iv)		an assignment from NOCKA, Karl Henry to PFIZER INC., dated 11 April 2017 (11.04.2017)
VIII-2-2(iv)		an assignment from APGAR, James Reasoner to PFIZER INC., dated 11 April 2017 (11.04.2017)
VIII-2-2(iv)		an assignment from FARMER, Mark A. to PFIZER INC., dated 11 April 2017 (11.04.2017)
VIII-2-2(iv)		an assignment from LAMBERT, Matthew Allister to PFIZER IRELAND PHARMACEUTICALS, dated 12 April 2017 (12.04.2017)
VIII-2-2(iv)		an assignment from PFIZER IRELAND PHARMACEUTICALS to PFIZER INC., dated 18 April 2017 (18.04.2017)

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/IB2017/052282	20.04.2017	27.04.2016

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07K16/24

Applicant
PFIZER INC

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Telephone No. +49 89 2399-0

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/IB2017/052282

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed.

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))

3. ☒ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:

   a. ☒ forming part of the international application as filed:

      ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43*bis*.1 and 64.1) is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 1, 4, 7, 8, 12-25(all partially)

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search *(specify)*:

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 1, 4, 7, 8, 12-25(all partially)

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing in the form of an Annex C/ST.25 text file, and such listing was not available to the International Searching Authority in the form and manner acceptable to it; or the sequence listing furnished did not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions.
- ☐ furnish a sequence listing on paper or in the form of an image file complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in the form and manner acceptable to it; or the sequence listing furnished did not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13*ter*.1(a) or (b).

☐ See Supplemental Box for further details

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:

   ☐ paid additional fees

   ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee

   ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid

   ☒ not paid additional fees

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is

   ☐ complied with

   ☒ not complied with for the following reasons:

   see separate sheet

4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:

   ☐ all parts.

   ☒ the parts relating to claims Nos. 2, 3, 5, 6, 9-11(completely); 1, 4, 7, 8, 12-25(partially)

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	2, 3, 5, 6, 9-11(completely); 1, 4, 7, 8, 12-25(partially)
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	2, 3, 5, 6, 9-11(completely); 1, 4, 7, 8, 12-25(partially)
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	2, 3, 5, 6, 9-11(completely); 1, 4, 7, 8, 12-25(partially)
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

   see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)

   and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)

   see form 210

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Item IV

The common concept underlying present claims can be seen in the provision of antibodies specifically binding to human IL-33. However, considering that such antibodies are already described in the prior art (see e.g. WO2015106080 (D1)) said common concept no longer exists. Consequently, current set of claims relates to an endless number of separate inventions as the sequences recited in claim 1 cover a great number of combinations (8x7x7 concerning the CDR-L1-3 and 5x21x22 concerning the CDR-H1-3 which can be combined with the result of the CDR-L1-3 combinations!)

This opinion relates to antibodies comprising SEQ.ID.NOs. 20,21,208,16,226 and 18 as defined in claims 2, 3,6,9,10 and 11.

Item V

Claims 12 and 13 lack novelty as these claims do not contain any feature which would be suitable to render the claimed antibody novel over those taught in the prior art (see e.g. D1).Consequently, all claims referring to at least one of these claims also lack novelty (i.e. claims 14-25; as regards claims 14-18 please see also Item VIII, point 3). below).

Antibodies comprising CDR sequences as defined in claims 2, 3, 6, 9 10 and 11 are deemed to be novel as these specific CDR sequences are not taught in the available prior art. However, the provision of these antibodies using methods well-known in the art cannot be considered to be inventive per se. I.e. in the absence of evidence demonstrating any unexpected effects/properties of antibodies containing these CDR sequences the presence of an inventive step cannot be acknowledged.

The use of antibodies directed against IL-33 to treat diseases as recited in claim 25 is described in D1 (see e.g. claim 2). Thus, claims 24 and 25 lack inventive step.

Item VI

In case the claimed priority date is not valid the following documents will be relevant for the assessment of inventive step of presently claimed subject-matter

WO2016156440 and

WO2016156440

Item VII

1). Reference to Kabat numbering in relation with SEQ.ID.NOs. seems to be meaningless.

2). Claim 2 and 3 are deemed to be identical as the sequences shown in SEQ.ID.Nos. 225 and 207 apparently comprise SEQ.ID.NOs. 20,21 and 208 (CDR-L1-3) and 16, 226 and 18 (CDR-H1-3).

Item VIII

1). Claims 5 and 9 referring to claim 1 and 2 create a lack of clarity as according to claims 5 and 9 the CDR sequences may contain modifications. However, according to claims 1, 2 and 3 the CDR sequences are specific and unmodified.

2). The designations used in claim 13 have no well-recognized meaning in the art but are only internal ones. Thus, the scope of claim 13 is completely unclear.

3). Either the functional features recited in claims 14-18 are intrinscic features of the antibodies as defined in claim 1 and thus claims 14-18 are redundant or - if not- objections under Art. 5/6 PCT arise as apparently technical features essential to obtain the desired properties are missing.

4). Claim 24 relating to any medical condition seems to be rather broad as it is highly unlikely that the antibodies referred to in this claim are suitable to treat any disease.

5). In case present application is pursued as European patent application claims 24 and 25 relating to a medical traetment would not be patentable.