

ANTICUERPOS ANTI-CALRETICULINA (CALR) MUTANTE Y USOS DE ESTOS

REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional estadounidense núm. 63/287.394, presentada el 8 de diciembre de 2021, la solicitud de patente provisional estadounidense núm. 63/288.479, presentada el 10 de diciembre de 2021, y la solicitud de patente provisional estadounidense núm. 63/421.052, presentada el 31 de octubre de 2022, cada una de las cuales se incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad.

LISTADO DE SECUENCIAS

Esta aplicación contiene un listado de secuencias que se ha presentado electrónicamente como un archivo XML con el nombre 20443-0736WO1_SL.xml. El archivo XML, creado el 5 de diciembre de 2022, tiene un tamaño de 388.039 bytes. El material en el archivo XML se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

ANTEDECENTES

La calreticulina (CALR) es una proteína chaperona muy conservada que principalmente reside en el retículo endoplasmático y participa en varios procesos celulares, incluido el plegamiento de proteínas, homeostasis de calcio, adhesión celular y señalización de la integrina. La CALR también se encuentra en el núcleo, lo que sugiere que puede tener un papel en la regulación de la transcripción. Las mutaciones en el gen para CALR se han identificado en pacientes con neoplasias mieloproliferativas.

COMPENDIO

La presente descripción se basa, al menos en parte, en el desarrollo de anticuerpos que tienen alta afinidad de unión y especificidad para CALR mutante ("mutCALR").

Por lo tanto, los aspectos de la presente descripción proporcionan un anticuerpo que se une a la calreticulina mutante humana (CALR), en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH, en donde: la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos $X_1X_2X_3X_4X_5$, en donde X_1 es S, E o D; en donde X_2 es Y, L o S; en donde X_3 es A, S o F; en donde X_4 es I o M; y en donde X_5 es S, Q o H; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos

$X_6X_7X_8PX_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}YAX_{15}X_{16}X_{17}X_{18}G$ (SEQ ID NO:97), en donde X_6 es L o G; en donde X_7 es V, F o I; en donde X_8 es D o I; en donde X_9 es E, D o I; en donde X_{10} es D, G, F, A, S o E; en donde X_{11} es G o A; en donde X_{12} es E o T; en donde X_{13} es T o A; en donde X_{14} es I, M o N; en donde X_{15} es E o Q; en donde X_{16} es K o R; en donde X_{17} es F o L; y en donde X_{18} es
5 R o Q; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos $X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}$ (SEQ ID NO:98), en donde X_{19} es P, E o ausente; en donde X_{20} es G, E o ausente; en donde X_{21} es G, W, S o ausente; en donde X_{22} es I, D, S, P o ausente; en donde X_{23} es S, L, I, T, G o ausente; en donde X_{24} es P, T, Q, I, D, R o ausente; en donde X_{25} es G, D o ausente; en donde X_{26} es E, Y, P, L, D o S; en
10 donde X_{27} es E, D, A o G; en donde X_{28} es S, F, A, E, Y o W; en donde X_{29} es Y o F; en donde X_{30} es G, D o W; en donde X_{31} es P, Y, I o H; en donde X_{32} es Y o ausente; en donde X_{33} es Y o ausente; en donde X_{34} es Y o ausente; en donde X_{35} es G o ausente; en donde X_{36} es M o ausente; en donde X_{37} es D o ausente; en donde X_{38} es V o ausente; en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una CDR1 de VL, una
15 CDR2 de VL y una CDR3 de VL, en donde la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos $X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}X_{47}X_{48}X_{49}X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}$ (SEQ ID NO:99), en donde X_{39} es T, A o ausente; en donde X_{40} es G o ausente; en donde X_{41} es Q, G, V, T o S; en donde X_{42} es A, G, S o N; en donde X_{43} es S, N, D, T o Y; en donde X_{44} es Q, Y, N, D, S o K; en donde X_{45} es D, I, F, V, S o T; en donde X_{46} es N o ausente; en donde X_{47} es I o ausente; en donde
20 X_{48} es I, G o R; en donde X_{49} es S, G, A, D, I, R o T; en donde X_{50} es Y o está ausente; en donde X_{51} es N, K, I o E; en donde X_{52} es Y, S, N, D, H, F, R o G; en donde X_{53} es L o V; y en donde X_{54} es N, H, S, D o F; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos $X_{55}X_{56}X_{57}X_{58}X_{59}X_{60}X_{61}$, en donde X_{55} es T, D, E, Q o R; en donde X_{56} es A, D, V o N; en donde X_{57} es S, G, N o R; en donde X_{58} es I, N, D o K; en donde X_{59} es L, R o W; en donde X_{60} es E
25 o P; y en donde X_{61} es S, T o L; la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos $X_{62}X_{63}X_{64}X_{65}X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$, en donde X_{62} es Q, S, C, o G; en donde X_{63} es Q, V, S, T o A; en donde X_{64} es Q, L, W o Y; en donde X_{65} es Q, N, D, I, T, A o G; en donde X_{66} es S, P, G, N o A; en donde X_{67} es N, Y, I, S, N, L o D; en donde X_{68} es E, P, S, I, N, H, L o T; en donde X_{69} es D, T, S o ausente; en donde X_{70} es P, H, L, R, F, A, Q o ausente; en donde X_{71} es W, L,
30 V, Y, S, A o E; y en donde X_{72} es T, V o I.

En algunas modalidades, la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:1-6; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:7-17 y 92-95; la CDR3 de VH comprende la secuencia de

aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:18-25; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:26-52 o 118; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:53-68; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:69-91.

- 5 En algunas modalidades, la CDR1 de VH, la CDR2 de VH y la CDR3 de VH corresponden cada una a las CDR de VH establecidas en las Tablas 1-2 para un único clon de VH, y en donde la CDR1 de VL, la CDR2 de VL y la CDR3 de VL corresponden cada una a las CDR de VL establecidas en las Tablas 1-2 para un único clon de VL.

- 10 En algunas modalidades, la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:7; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:26; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:53; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:69;

- 15 la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:7; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:27; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:54; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:70;

- 20 la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:8; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:28; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:54; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:71;

- 25 la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:7; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:28; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:54; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:71;

- 30 la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1; la CDR2 de VH

la SEQ ID NO:54; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:71;

la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:7; la CDR3 de VH comprende la
5 secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:30; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:57; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:71;

la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1; la CDR2 de VH
10 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:9; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:32; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:54; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:71;

la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1; la CDR2 de VH
15 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:7; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:33; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:54; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID
20 NO:73;

la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1; la CDR2 de VH
comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:7; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:34; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de
25 la SEQ ID NO:56; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:71;

la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1; la CDR2 de VH
comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:7; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18; la CDR1 de VL comprende la secuencia de
30 aminoácidos de la SEQ ID NO:27; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:54; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:71;

la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1; la CDR2 de VH

VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:7; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:30; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:55; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:71.

En algunas modalidades, la VH es al menos 80 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:165-208; y la VL es al menos 80 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:264-318.

En algunas modalidades, la VH comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:165-208; y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:264-318.

En algunas modalidades, la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:264;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:265;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:166 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:266;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:266;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:267;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:269;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:167 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:270;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:271;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:272;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:168 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:273;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:169 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:274;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:170 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:275;

- 5 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:171 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:276;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;

- 10 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:278;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:280;

- 15 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:172 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:281;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:282;

- 20 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:173 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:283;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:284;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:285;

- 25 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:174 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:286;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:287;

- 30 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:288;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:289;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:290;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:291;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la

5 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:292;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:175 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:293;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:175 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:294;

10 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:175 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:295;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:175 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:296;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:176 y la VL comprende la

15 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:294;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:175 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:297;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:175 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:298;

20 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:177 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:299;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:178 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:300;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:179 y la VL comprende la

25 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:301;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:180 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:301;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:180 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:302;

30 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:181 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:303;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:182 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:304;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:182 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:305;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:183 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:306;

- 5 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:182 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:307;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:182 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:308;

- 10 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:182 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:309;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:184 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:310;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:182 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:311;

- 15 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:185 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:312;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:186 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:313;

- 20 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:187 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:314;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:188 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:189 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;

- 25 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:190 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:191 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;

- 30 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:192 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:193 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:194 y la VL comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:195 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:196 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;

5

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:188 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;

10

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:189 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:190 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:191 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;

15

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:192 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:193 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;

20

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:194 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:195 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:196 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;

25

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:188 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;

30

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:189 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:190 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:191 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:192 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;

5 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:193 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:194 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;

10 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:195 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:196 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:197 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;

15 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:198 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:199 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;

20 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:200 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:201 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:197 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;

25 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:198 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:199 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;

30 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:200 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:201 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:197 y la VL comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:198 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:199 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;

5

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:200 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:201 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;

10

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:170 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:202 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:203 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;

15

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:204 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:205 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;

20

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:206 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:207 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:208 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;

25

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:170 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:202 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;

30

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:203 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:204 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:205 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:206 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;

- 5 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:207 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:208 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;

- 10 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:170 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:202 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:203 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;

- 15 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:204 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:205 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;

- 20 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:206 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:207 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:208 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;

- 25 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:188 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:189 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;

- 30 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:190 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:191 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:192 y la VL comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:193 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:194 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;

5

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:195 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:196 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;

10

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:188 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:189 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;

15

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:190 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:191 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;

20

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:192 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:193 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:194 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;

25

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:195 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:196 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;

30

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:197 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:198 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:199 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:200 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;

- 5 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:201 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:197 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;

- 10 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:198 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:199 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:200 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;

- 15 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:201 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:170 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;

- 20 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:202 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:203 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:204 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;

- 25 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:205 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:206 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;

- 30 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:207 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:208 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:170 y la VL comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:202 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:203 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;

5 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:204 y la VL comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:205 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;

10 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:206 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:207 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;

15 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:208 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:188 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:189 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;

20 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:190 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:191 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;

25 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:192 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:193 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:194 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;

30 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:195 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:196 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:188 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;

- 5 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:189 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:190 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;

- 10 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:191 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:192 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:193 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;

- 15 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:194 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:195 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;

- 20 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:196 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:197 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:198 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;

- 25 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:199 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:200 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;

- 30 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:201 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:197 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:198 y la VL comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:199 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:200 y la VL comprende la

5 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:201 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:170 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;

10 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:202 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:203 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;

15 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:204 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:205 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:206 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;

20 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:207 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:208 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;

25 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:170 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:202 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:203 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;

30 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:204 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:205 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:206 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:207 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318; o

- 5 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:208 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318.

En algunas modalidades, la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268.

- 10 En algunas modalidades, la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277.

En algunas modalidades, la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279.

En algunas modalidades, la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268.

- 15 En algunas modalidades, la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315.

En algunas modalidades, la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:190 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315.

- 20 En algunas modalidades, la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:196 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315.

En algunas modalidades, la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:191 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277.

En algunas modalidades, la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317.

- 25 En algunas modalidades, la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:191 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318.

En algunas modalidades, la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:195 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318.

En algunas modalidades, el anticuerpo comprende:

- 30 una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:119-135 y 137-164; y

una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:209-249 y 251-263.

En algunas modalidades, el anticuerpo comprende:

una cadena pesada y una cadena ligera, cada una correspondiente a la cadena pesada y la cadena ligera establecidas en las Tablas 4-5 para un único clon seleccionado del grupo que consiste en los clones 1-53 y 55-215.

- 5 En algunas modalidades, la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:119 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:213.
En algunas modalidades, la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:119 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:222.
En algunas modalidades, la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:119 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:224.
- 10 En algunas modalidades, la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:142 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:213.
En algunas modalidades, la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:142 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:260.
- 15 En algunas modalidades, la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:145 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:260.
En algunas modalidades, la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:151 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:260.
En algunas modalidades, la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:146 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:222.
- 20 En algunas modalidades, la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:142 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:262.
En algunas modalidades, la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:146 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:263.
En algunas modalidades, la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:150 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:263.
- 25 En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una CDR1 de VH; una CDR2 de VH; y una CDR3 de VH; en donde: la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos ELSMQ (SEQ ID NO:1); la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos GFDPDDX₁₀₁ETMYAEX₁₀₂X₁₀₃QG (SEQ ID NO:102; clones de grupo 1); en donde X₁₀₁ es D o G; en donde X₁₀₂ es K o R; y en donde X₁₀₃ es F o L;
- 30 la CDR3 de VH es SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18); en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y

una CDR3 de VL, en donde: la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos GGX₁₀₄X₁₀₅X₁₀₆GX₁₀₇X₁₀₈X₁₀₉VX₁₁₀ (SEQ ID NO:103; clones de grupo 1), en donde X₁₀₄ es N, D o S; en donde X₁₀₅ es Y, N o D; en donde X₁₀₆ es I o T; en donde X₁₀₇ es S, D, I, R o T; en donde X₁₀₈ es K, E o L; en donde X₁₀₉ es S, I, R, G, N o A; y en donde X₁₁₀ es H, F o N; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos DDX₁₁₁DRPX₁₁₂ (SEQ ID NO:104; clones del Grupo 1), en donde X₁₁₁ es G, S o R; y en donde X₁₁₂ es S o L; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos QVWDX₁₁₃X₁₁₄X₁₁₅DX₁₁₆X₁₁₇X₁₁₈ (SEQ ID NO:105; clones del Grupo 1), en donde X₁₁₃ es S o A; en donde X₁₁₄ es I o S; en donde X₁₁₅ es S, I o N; en donde X₁₁₆ es H, L o Q; en donde X₁₁₇ es V o L; y en donde X₁₁₈ es V o I.

- 10 En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una CDR1 de VH; una CDR2 de VH; y una CDR3 de VH; en donde: la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos GYTLTELSMQ (SEQ ID NO:329); la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos GFDPDDX₁₀₁ETMYAEX₁₀₂X₁₀₃QG (SEQ ID NO:102; clones de grupo 1); en donde X₁₀₁ es D o G; en donde X₁₀₂ es K o R; y en donde X₁₀₃ es F o L; la CDR3 de VH es SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18); en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL, en donde: la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos GGX₁₀₄X₁₀₅X₁₀₆GX₁₀₇X₁₀₈X₁₀₉VX₁₁₀ (SEQ ID NO:103; clones de grupo 1), en donde X₁₀₄ es N, D o S; en donde X₁₀₅ es Y, N o D; en donde X₁₀₆ es I o T; en donde X₁₀₇ es S, D, I, R o T; en donde X₁₀₈ es K, E o L; en donde X₁₀₉ es S, I, R, G, N o A; y en donde X₁₁₀ es H, F o N; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos DDX₁₁₁DRPX₁₁₂ (SEQ ID NO:104; clones del Grupo 1), en donde X₁₁₁ es G, S o R; y en donde X₁₁₂ es S o L; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos QVWDX₁₁₃X₁₁₄X₁₁₅DX₁₁₆X₁₁₇X₁₁₈ (SEQ ID NO:105; clones del Grupo 1), en donde X₁₁₃ es S o A; en donde X₁₁₄ es I o S; en donde X₁₁₅ es S, I o N; en donde X₁₁₆ es H, L o Q; en donde X₁₁₇ es V o L; y en donde X₁₁₈ es V o I.

- 25 En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una CDR1 de VH; una CDR2 de VH; y una CDR3 de VH; en donde: la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos ELSMQ (SEQ ID NO:1); la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos GFDPDDX₁₀₁ETMYAEX₁₀₂X₁₀₃QG (SEQ ID NO:102; clones del Grupo 1); en donde X₁₀₁ es D o G; en donde X₁₀₂ es K o R; y en donde X₁₀₃ es F o L; la CDR3 de VH es SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18); en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL, en donde: la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos

TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30); la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos X_{119} VSX $_{120}$ RPS (SEQ ID NO:106; clones del Grupo 1); en donde X_{119} es E o D; y en donde X_{120} es N o K; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71).

- 5 En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una CDR1 de VH; una CDR2 de VH; y una CDR3 de VH; en donde: la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos GYTLTELSMQ (SEQ ID NO:329); la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos GFDPDDX $_{101}$ ETMYAEX $_{102}$ X $_{103}$ QG (SEQ ID NO:102; clones del Grupo 1); en donde X_{101} es D o G; en donde X_{102} es K o R; y en donde X_{103}
- 10 es F o L; la CDR3 de VH es SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18); en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL, en donde: la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30); la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos X_{119} VSX $_{120}$ RPS (SEQ ID NO:106; clones del Grupo 1); en donde X_{119} es E o D; y
- 15 en donde X_{120} es N o K; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71).

- En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una CDR1 de VH; una CDR2 de VH; y una CDR3 de VH; en donde: la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos DYFIH (SEQ ID NO:2); la CDR2 de VH
- 20 comprende la secuencia de aminoácidos LVDPEDGETIYAEX $_{121}$ FQG (SEQ ID NO:107; clones del Grupo 2), en donde X_{121} es K o R; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos PGGILTDPDAFDI (SEQ ID NO:19); en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL, en donde: la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos X_{122} GTX $_{123}$ SDVGGYNX $_{124}$ VS
- 25 (SEQ ID NO:108; clones del Grupo 2), en donde X_{122} es T o A; en donde X_{123} es S o G; y en donde X_{124} es Y o H; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos X_{125} VX $_{126}$ X $_{127}$ RPS (SEQ ID NO:109; clones del Grupo 2), en donde X_{125} es D o E; en donde X_{126} es N o S; y en donde X_{127} es K o N; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos SSYX $_{128}$ X $_{129}$ SSTX $_{130}$ X $_{131}$ V (SEQ ID NO:110; clones del Grupo 2), en donde X_{128}
- 30 es I o T; en donde X_{129} es P o S; en donde X_{130} es R, P, F o ausente; y en donde X_{131} es W o Y.

En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una CDR1 de VH; una CDR2 de VH; y una CDR3 de VH; en donde: la CDR1

de VH comprende la secuencia de aminoácidos SYAIS (SEQ ID NO:3); la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos LVDPEDGETIYAEKFX₁₃₂G (SEQ ID NO:111; clones del Grupo 3), en donde X₁₃₂ es R o Q; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos EESYGP (SEQ ID NO:20); en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL, en donde: la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos QASQDISNYLX₁₃₃ (SEQ ID NO:112; clones del Grupo 3), X₁₃₃ es N o D; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos DASNLET (SEQ ID NO:61); y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos QQLNSYPLT (SEQ ID NO:80).

- 10 En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una CDR1 de VH; una CDR2 de VH; y una CDR3 de VH; en donde: la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos EX₁₃₄SMH (SEQ ID NO:113; clones del Grupo 4), en donde X₁₃₄ es S o L; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos LVDPEDGETIYAQKFQG (SEQ ID NO:14); la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos EEWSGDGDDAFDI (SEQ ID NO:21); en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL, en donde: la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos SGSSSNIGSYSVS (SEQ ID NO:46); la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos DX₁₃₅NKPS (SEQ ID NO:114; clones del Grupo 4), en donde X₁₃₅ es D; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos GTWDSSLSAWV (SEQ ID NO:81).

- En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una CDR1 de VH; una CDR2 de VH; y una CDR3 de VH; en donde: la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos SYAIS (SEQ ID NO:3); la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos GIPIFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO:15); la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos SPLRGSGWYWHYYYGMDV (SEQ ID NO:22); en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL, en donde: la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos GGNX₁₃₆IX₁₃₇X₁₃₈KX₁₃₉VH (SEQ ID NO:115; clones del Grupo 6), en donde X₁₃₆ es N o K; en donde X₁₃₇ es R o G; en donde X₁₃₈ es A, S, R o T; y en donde X₁₃₉ es H o S; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos X₁₄₀DX₁₄₁X₁₄₂RPS (SEQ ID NO:116; clones del Grupo 6), en donde X₁₄₀ es Q o R; en donde X₁₄₁ es S o R; y en donde X₁₄₂ es N o K; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos QX₁₄₃WX₁₄₄SX₁₄₅TX₁₄₆V (SEQ ID NO:117; clones de grupo 6), en donde X₁₄₃ es

A o V; en donde X_{144} es D o G; en donde X_{145} es S o N; y en donde X_{146} es V, A o E.

En algunas modalidades, la CALR mutante humana es la CALR mutante tipo 1 humana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:320. En algunas modalidades, la CALR mutante humana es la CALR mutante tipo 2 humana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:321.

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-mutCALR inhibe una o más vías de señalización en dirección 3' del receptor de trombopoyetina (MPL) en una célula que expresa CALR mutante humana; inhibe la proliferación celular oncogénica en una célula que expresa CALR mutante humana; y/o inhibe la dimerización de MPL en una célula que expresa CALR mutante humana.

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-mutCALR inhibe una o más vías de señalización en dirección 3' de MPL tanto en una primera célula que expresa CALR mutante tipo 1 humana como en una segunda célula que expresa CALR mutante tipo 2 humana; inhibe la proliferación celular oncogénica tanto en una primera célula que expresa CALR mutante tipo 1 humana como en una segunda célula que expresa CALR mutante tipo 2 humana; y/o inhibe la dimerización de MPL tanto en una primera célula que expresa CALR mutante tipo 1 humana como en una segunda célula que expresa CALR mutante tipo 2 humana.

En algunas modalidades, la una o más vías de señalización en dirección 3' a MPL se seleccionan del grupo que consiste en señalización de tirosina cinasa Jano (JAK) y transductores de señal y activadores de transcripción (STAT), proteína cinasa activada por mitógeno (MEK) y cinasa regulada por señal extracelular (ERK), señalización de serina/treonina cinasa (AKT) y señalización de diana de rapamicina en mamíferos (mTOR).

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-mutCALR tiene una función efectora de Fc modulada. En algunas modalidades, la función efectora de Fc modulada es función efectora de Fc aumentada o función efectora de Fc reducida. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-mutCALR tiene una función efectora de Fc reducida. En algunas modalidades, la función efectora de Fc es citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC), citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) o fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP). En algunas modalidades, el anticuerpo anti-mutCALR que tiene función efectora de Fc reducida tiene afinidad de unión aumentada a CALR mutante humana en comparación con un anticuerpo sin función efectora de Fc reducida. En algunas modalidades, la función efectora de Fc es ADCC.

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-mutCALR es un anticuerpo humano o humanizado.

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-mutCALR es un anticuerpo de longitud completa.

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-mutCALR es un anticuerpo IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-mutCALR es un anticuerpo IgG1. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-mutCALR es un anticuerpo biespecífico, un anticuerpo biparatópico, un anticuerpo monocatenario (scFv), un fragmento Fab, un fragmento F(ab')₂, un fragmento Fab', un fragmento Fsc, un fragmento Fv, un scFv, un sc(Fv)₂ o un diacuerpo.

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-mutCALR es un anticuerpo biparatópico que comprende dos pares de cadena pesada-cadena ligera o un par de cadena pesada-cadena ligera. En algunas modalidades, el anticuerpo biparatópico es un anticuerpo de longitud completa. En algunas modalidades, el anticuerpo biparatópico comprende un par de cadena pesada-cadena ligera.

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-mutCALR se conjuga con una sustancia tóxica. En algunas modalidades, la sustancia tóxica es un radioisótopo o un agente citotóxico.

Aspectos de la presente descripción proporcionan un ácido nucleico o un conjunto de ácidos nucleicos, que codifica colectivamente cualquiera de los anticuerpos anti-mutCALR descritos en la presente.

Aspectos de la presente descripción proporcionan un vector de expresión o un conjunto de vectores de expresión que comprenden el ácido nucleico o el conjunto de ácidos nucleicos que codifican cualquiera de los anticuerpos anti-mutCALR descritos en la presente unido operativamente a un promotor.

Aspectos de la presente descripción proporcionan una célula aislada que comprende el ácido nucleico o el conjunto de ácidos nucleicos que codifican cualquiera de los anticuerpos anti-mutCALR o el vector de expresión o el conjunto de vectores de expresión que comprenden el ácido nucleico o el conjunto de ácidos nucleicos que codifican cualquiera de los anticuerpos anti-mutCALR descritos en la presente unidos operativamente a un promotor.

Aspectos de la presente descripción proporcionan un método para elaborar el anticuerpo anti-mutCALR, que comprende cultivar la célula descrita en la presente y aislar el anticuerpo.

Aspectos de la presente descripción proporcionan una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo anti-mutCALR, el ácido nucleico o el conjunto de ácidos nucleicos, el vector de expresión o el conjunto de vectores de expresión, o la célula aislada y un portador farmacéuticamente aceptable.

Aspectos de la presente descripción proporcionan un método para tratar una neoplasia mieloproliferativa en un sujeto humano que lo necesite, donde el método comprende administrar al sujeto humano una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-mutCALR descrito en

la presente o la composición farmacéutica de este. Otros aspectos de la presente descripción proporcionan un anticuerpo anti-mutCALR descrito en la presente para usar en el tratamiento de una neoplasia mieloproliferativa, o el uso de un anticuerpo anti-mutCALR descrito en la presente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una neoplasia mieloproliferativa.

Aspectos de la presente descripción proporcionan un método para detectar una mutación de exón 9 de CALR en una muestra biológica, donde el método comprende obtener una muestra biológica de un sujeto humano que tiene o se sospecha que tiene una neoplasia mieloproliferativa y poner en contacto la muestra con un anticuerpo anti-mutCALR descrito en la presente de modo que el anticuerpo anti-mutCALR se una a una proteína mutCALR si la proteína mutCALR está presente en la muestra biológica.

Otro aspecto de la presente descripción proporciona un método para diagnosticar un sujeto humano con una neoplasia mieloproliferativa, donde el método comprende obtener una muestra biológica de un sujeto humano que tiene o se sospecha que tiene una neoplasia mieloproliferativa y poner en contacto la muestra con un anticuerpo anti-mutCALR descrito en la presente de modo que el anticuerpo anti-mutCALR se una a una proteína mutCALR si la proteína mutCALR está presente en la muestra biológica.

En algunas modalidades, la neoplasia mieloproliferativa se selecciona del grupo que consiste en leucemia mielógena crónica, policitemia vera, mielofibrosis primaria, trombocitemia esencial, leucemia neutrofílica crónica, leucemia mielógena aguda y leucemia eosinofílica crónica, leucemia mielomonocítica crónica, neoplasia mieloproliferativa y síndrome mielodisplásico, que incluye síndrome mielodisplásico con anemia refractaria con sideroblastos en anillo, síndrome mielodisplásico con anemia refractaria y síndrome mielodisplásico con anemia refractaria con exceso de blastos.

En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente comprenden además administrar al sujeto humano una terapia adicional que se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de tirosina cinasa Jano (JAK), un inhibidor de fosfoinositida 3-cinasa (PI3K), una terapia estándar o una combinación de estos. En algunas modalidades, el inhibidor de JAK es ruxolitinib e itacitinib. En algunas modalidades, el inhibidor de PI3K es parsaclisib. En algunas modalidades, el tratamiento estándar se selecciona del grupo que consiste en IFN-alfa, hidroxiurea, talidomida, lenalidomida, un andrógeno, un agente estimulante de eritropoyetina, un agente quimioterapéutico o una combinación de estos.

En algunas modalidades, la administración del anticuerpo o la composición farmacéutica de

este en combinación con el inhibidor de JAK produce un efecto sinérgico. En algunas modalidades, el inhibidor de JAK es ruxolitinib.

Aspectos de la presente descripción proporcionan un kit que comprende el anticuerpo anti-mutCALR, el ácido nucleico o el conjunto de ácidos nucleicos, el vector de expresión o el conjunto de vectores de expresión, o la célula aislada, e instrucciones para su uso en el tratamiento de una neoplasia mieloproliferativa en un sujeto humano que lo necesite, opcionalmente con instrucciones para su uso en combinación con una terapia adicional.

10

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 incluye un gráfico que muestra que los anticuerpos anti-mutCALR inhiben la activación de STAT5 en células Ba/F3 que expresan MPL/mutCALR.

La Figura 2 incluye gráficas que muestran que los anticuerpos anti-mutCALR inhiben la proliferación celular inducida por mutCALR en las células Ba/F3 transfectadas de forma estable con MPL/mutCALR.

La Figura 3 incluye gráficas que muestran que los anticuerpos anti-mutCALR son eficaces para inhibir la proliferación celular oncogénica en células Ba/F3 transfectadas de forma estable con MPL/mutCALR Tipo 1 (superior) o MPL/mutCALR Tipo 2 (inferior).

Las Figuras 4A-4G incluyen gráficos que muestran que los anticuerpos anti-mutCALR inhiben la dimerización de la proteína MPL.

La Figura 5 incluye una representación esquemática del cronograma de dosificación de anticuerpos anti-mutCALR en ratones inyectados con células tumorales que expresan MPL/mutCALR.

La Figura 6 incluye una gráfica de supervivencia de ratón después del tratamiento con anticuerpos anti-mutCALR.

La Figura 7 incluye una gráfica de peso del bazo en ratones después del tratamiento con anticuerpos anti-mutCALR.

La Figura 8 incluye una gráfica de la cantidad de plaquetas en sangre después del tratamiento de ratones con anticuerpos anti-mutCALR.

La Figura 9 incluye una gráfica de la cantidad de células tumorales en sangre después del tratamiento de ratones con anticuerpos anti-mutCALR.

La Figura 10 incluye gráficas que muestran la capacidad de un anticuerpo anti-mutCALR para

potenciar la respuesta terapéutica de ruxolitinib en la inhibición de la proliferación celular oncogénica activada por mutCALR Tipo 1 (superior) o Tipo 2 (inferior).

La Figura 11 incluye un gráfico que muestra que los anticuerpos anti-mutCALR compiten con MPL por la unión a mutCALR.

5 **Las Figuras 12A-12C** incluyen datos estructurales del complejo de péptido Fab-mutCALR.

Las Figuras 13A-13C incluyen datos estructurales del fragmento Fab que se une al primer péptido mutCALR en la unidad asimétrica de la estructura cristalina.

Las Figuras 14A-14C incluyen datos estructurales del fragmento Fab que se une al segundo péptido mutCALR en la unidad asimétrica de la estructura cristalina.

10 **La Figura 15** incluye una imagen de la secuencia del péptido CALR mutante (SEQ ID NO:328) que muestra los residuos de unión a la conformación de CalR1 (parte superior) y los residuos de unión a la conformación de CalR2 (parte inferior), con los residuos que tienen contacto cercano con Fab1 (<4,5 Å) sombreados en gris. Cabe señalar que los residuos de conformación de CalR1 y CalR2 representan dos caras opuestas de la hélice de extremo C de
15 CALR mutante, con más residuos en el extremo N que están cubiertos en la conformación de unión de CalR1 que los cubiertos en la conformación de unión de CalR2. El contacto cercano de Fab1 se evaluó en MOE (Entorno Operativo Molecular).

Las Figuras 16A-16C incluyen datos estructurales del fragmento Fab de anticuerpo anti-mutCALR unido al péptido CalR mutante de 31 mer.

20 **Las Figuras 17A-17C** incluyen datos estructurales de un análisis de interacción antígeno-anticuerpo.

Las Figuras 18A-18C incluyen datos que muestran que el tratamiento con anticuerpos anti-mutCALR restableció los recuentos sanguíneos normales, el volumen del bazo y el entorno de la médula ósea en ratones modificados genéticamente con CALR^{DEL/DEL}.

25 **Las Figuras 19A-19D** incluyen datos que muestran que los anticuerpos anti-mutCALR inhiben las funciones oncogénicas derivadas de mutCALR en células CD34⁺ aisladas de pacientes con MPN que llevan la mutación CALR.

La Figura 20 incluye datos que muestran perfiles de ciclo celular de células BaF3 con genotipos indicados en presencia de diferentes concentraciones de un anticuerpo anti-
30 mutCALR.

La Figura 21A incluye un gráfico que muestra datos de que AB1-AB4 y el clon 4 se unen a mutCALR.

La Figura 21B incluye un gráfico que muestra datos de que el clon 4 inhibe la proliferación

celular.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En la presente se proporcionan anticuerpos anti-mutCALR y ácidos nucleicos, vectores de expresión, células, kits y composiciones farmacéuticas relacionadas. Los anticuerpos anti-mutCALR descritos en la presente son útiles en el tratamiento o prevención o diagnóstico de neoplasias mieloproliferativas (*por ejemplo*, leucemia mielógena crónica, policitemia vera, mielofibrosis primaria, trombocitemia esencial, leucemia neutrofílica crónica, leucemia mielógena aguda, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mielomonocítica crónica, neoplasia mieloproliferativa y síndrome mielodisplásico, que incluye síndrome mielodisplásico con anemia refractaria con sideroblastos en anillo, síndrome mielodisplásico con anemia refractaria y síndrome mielodisplásico con anemia refractaria con exceso de blastos).

Anticuerpos CALR mutantes y Anti-mutCALR

La CALR es una proteína chaperona muy conservada que principalmente reside en el retículo endoplasmático y participa en varios procesos celulares, incluido el plegamiento de proteínas, homeostasis de calcio, adhesión celular y señalización de la integrina. Las mutaciones en el gen *CALR* se han identificado en pacientes con neoplasias mieloproliferativas. Las dos mutaciones CALR más frecuentes son una eliminación de 52 pares de bases (pb) y una inserción de 5 pb, que se denominan mutaciones de tipo 1 y tipo 2, respectivamente. Las mutaciones de tipo 1 y tipo 2 provocan un cambio de marco +1 dentro del exón 9 que genera una secuencia de aminoácidos de extremo C cargada positivamente que carece del dominio KDEL (SEQ ID NO:347) de la proteína WT, lo que permite que el mutCALR escape de la ER y active el receptor de trombopoyetina (MPL) e induzca la activación constitutiva de la señalización de cinasa Jano 2 (JAK2). A continuación se muestran las secuencias de aminoácidos de CALR WT humana, mutCALR tipo 1 y tipo 2, y la nueva secuencia de extremo C. Los residuos de aminoácidos de desplazamiento de marco en mutCALR de tipo 1 y tipo 2 se muestran en negrita y la nueva secuencia de extremo C se marca con subrayado.

WT CALR humana (GenBank Accession No. NP_004334.1)
 MLLSVPLLLGLLGLAVAEPVYFKEQFLDGDGWTSRWIESKHKSDFGKFVLSSGKFYGDEEK
 DKGLQTSQDARFYALSASFEPFSNKGQTLVVQFTVKHEQNIDCGGGYVKLFPNSLDQDTMH
 GDSEYNIMFGPDICGPGTKKVHVIFNYKGKNVLINKDIRCKDDEFTHLYTLIVRPDNTYEVKID

NSQVESGSLEDDWDFLPPKKIKDPDASKPEDWDERAKIDDPTDSKPEDWDKPEHIPDPDAK
 KPEDWDEEMDGEWEPPVIQNPEYKGEWKPRQIDNPDYKGTWIIHPEIDNPEYSPDPSIYAYD
 NFGVLGLDLWQVKSGTIFDNFLITNDEAYAEFFGNETWGVTKAAEKQMKDKQDEEQRLKEE
 EEDKKRKEEEEEAEDEKEDDEDKDEDEDEDEEDKEEDEEEEDVPGQAKDEL (SEQ ID NO:319)

5

MutCALR tipo 1 humana

MLLSVPLLLGLLGLAVAEPAYVFKEQFLDGDGWTSRWIESKHKSDFGKFVLSSGKFYGDEEK
 DKGLQTSQDARFYALSASFEPFSNKGQTLVVQFTVKHEQNIDCGGGYVKLFPNSLDQTDMMH
 GDSEYNIMFGPDICGPGTKKVHVIFNYKGKNVLINKDIRCKDDEFTHLYTLIVRPDNTYEVKID

10

NSQVESGSLEDDWDFLPPKKIKDPDASKPEDWDERAKIDDPTDSKPEDWDKPEHIPDPDAK
 KPEDWDEEMDGEWEPPVIQNPEYKGEWKPRQIDNPDYKGTWIIHPEIDNPEYSPDPSIYAYD
 NFGVLGLDLWQVKSGTIFDNFLITNDEAYAEFFGNETWGVTKAAEKQMKDKQDEEQ**QRTTR**
MMRTKMRMRMRRTTRRKMRKMSPARPRTSCREACLOGWTEA (SEQ ID NO:320)

15

MutCALR tipo 2 humana

MLLSVPLLLGLLGLAVAEPAYVFKEQFLDGDGWTSRWIESKHKSDFGKFVLSSGKFYGDEEK
 DKGLQTSQDARFYALSASFEPFSNKGQTLVVQFTVKHEQNIDCGGGYVKLFPNSLDQTDMMH
 GDSEYNIMFGPDICGPGTKKVHVIFNYKGKNVLINKDIRCKDDEFTHLYTLIVRPDNTYEVKID

20

NSQVESGSLEDDWDFLPPKKIKDPDASKPEDWDERAKIDDPTDSKPEDWDKPEHIPDPDAK
 KPEDWDEEMDGEWEPPVIQNPEYKGEWKPRQIDNPDYKGTWIIHPEIDNPEYSPDPSIYAYD
 NFGVLGLDLWQVKSGTIFDNFLITNDEAYAEFFGNETWGVTKAAEKQMKDKQDEEQ**RLKEE**
EEDKKRKEEEEEAE**DNCRRMMRTKMRMRMRRTTRRKMRKMSPARPRTSCREACLOGW**
TEA (SEQ ID NO:321)

25

secuencia mutante de consenso de extremo C de mutCALR

RMRRMRRTTRRKMRKMSPARPRTSCREACLOGWTEA (SEQ ID NO:322)

30

La presente descripción proporciona anticuerpos anti-mutCALR que son útiles para tratar o diagnosticar neoplasias mieloproliferativas. Cabe señalar que en la presente descripción, a menos que se indique lo contrario, las posiciones de aminoácidos asignadas a CDR y marcos en una región variable de los anticuerpos anti-mutCALR se especifican de acuerdo con Kabat; véase EA Kabat, Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, 1991,

(OCoLC)1138727707.

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-mutCALR es un anticuerpo anti-mutCALR que comprende una, dos, tres, cuatro, cinco y/o seis CDR de cualquiera de los anticuerpos descritos en la presente. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende (i) una, dos y/o tres CDR de cadena pesada de cualquiera de los clones presentados en las **Tablas 1-2** y/o (ii) una, dos y/o tres CDR de cadena ligera de cualquiera de los clones presentados en las **Tablas 1-2**.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende (i) tres CDR de cadena pesada de cualquiera de los clones presentados en las **Tablas 4-5** y (ii) tres CDR de cadena ligera de cualquiera de los clones presentados en las **Tablas 4-5**.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada y/o una CDR1, CDR2 y CDR3 de región variable de cadena ligera de un anticuerpo descrito en la presente. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada y una CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de un anticuerpo descrito en la presente. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una versión de ratón, una variante de ratón, una versión humana, una variante humana, una versión humanizada, una variante humanizada o una variante madurada por afinidad de un anticuerpo descrito en la presente.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada y/o una CDR1, CDR2 y CDR3 de región variable de cadena ligera de cualquier clon descrito en la presente, una versión humanizada de estos o variantes de estos (que incluyen variantes maduras por afinidad). En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una CDR1 de cadena pesada, una CDR2 de región variable de cadena pesada y una CDR3 de región variable de cadena pesada de cualquier clon descrito en la presente. En otras modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una CDR1 de región variable de cadena ligera, una CDR2 de región variable de cadena ligera y una CDR3 de región variable de cadena ligera de cualquier clon descrito en la presente. En determinadas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una CDR1 de cadena pesada, una CDR2 de región variable de cadena pesada, una CDR3 de región variable de cadena pesada, una CDR1 de región variable de cadena ligera, una CDR2 de región variable de cadena ligera y una CDR3 de región variable de cadena ligera de un anticuerpo de cualquier clon descrito en la presente. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR es una versión de ratón de cualquier clon descrito en la presente. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-

mutCALR es una variante de ratón de cualquier clon descrito en la presente. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR es una versión humana de cualquier clon descrito en la presente. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR es una variante humana de cualquier clon descrito en la presente. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR es una versión humanizada de cualquier clon descrito en la presente. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR es una variante de cualquier clon descrito en la presente. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR es una variante madurada por afinidad de cualquier clon descrito en la presente.

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-mutCALR es una variante de un anticuerpo anti-mutCALR descrito en la presente que comprende de uno a treinta sustituciones de aminoácidos conservadoras, *por ejemplo*, de uno a veinticinco, de uno a veinte, de uno a quince, de uno a diez, de uno a cinco o de uno a tres sustituciones de aminoácidos conservadoras. En algunas modalidades, las sustituciones de aminoácido conservadoras se encuentran en una CDR del anticuerpo. En algunas modalidades, las sustituciones de aminoácido conservadoras no se encuentran en una CDR del anticuerpo. En algunas modalidades, las sustituciones de aminoácidos conservadoras se encuentran en una región marco del anticuerpo.

En algunas modalidades, una CDR comprende una sustitución de aminoácidos. En algunas modalidades, una CDR comprende dos sustituciones de aminoácidos. En algunas modalidades, una CDR comprende tres sustituciones de aminoácidos. En algunas modalidades, una CDR comprende cuatro sustituciones de aminoácidos. En algunas modalidades, la una o más sustituciones de aminoácidos son sustituciones conservadoras. En algunas modalidades, la CDR es una CDR1 de cadena pesada. En algunas modalidades, la CDR es una CDR2 de región variable de cadena pesada. En algunas modalidades, la CDR es una CDR3 de región variable de cadena pesada. En algunas modalidades, la CDR es una CDR1 de región variable de cadena ligera. En algunas modalidades, la CDR es una CDR2 de región variable de cadena ligera. En algunas modalidades, la CDR es una CDR3 de región variable de cadena ligera. En algunas modalidades, la una o más sustituciones se realizan como parte de un proceso de humanización. En algunas modalidades, la una o más sustituciones se realizan como parte de un proceso de humanización de línea germinal. En algunas modalidades, la una o más sustituciones se realizan como parte de un proceso de maduración por afinidad. En algunas modalidades, la una o más sustituciones se realizan como parte de un proceso de optimización.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una CDR1 de región variable de cadena pesada, una CDR2 de región variable de cadena pesada y una CDR3 de región variable de cadena pesada, cada una de las cuales corresponde a las CDR de región variable de cadena pesada establecidas en las **Tablas 1-2** para un único clon, y una CDR1 de
 5 región variable de cadena ligera, una CDR2 de VL de región variable de cadena ligera y una CDR3 de VL de región variable de cadena ligera, cada una de las cuales corresponde a las CDR de VL establecidas en las **Tablas 1-2** para un único clon.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una CDR1 de región variable de cadena pesada, una CDR2 de región variable de cadena pesada, una CDR3 de
 10 región variable de cadena pesada, una CDR1 de región variable de cadena ligera, una CDR2 de región variable de cadena ligera y una CDR3 de región variable de cadena ligera, cada una de las cuales corresponde a las CDR de VH y VL expuestas en las **Tablas 1-2** para un único clon.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una región variable de
 15 cadena pesada (VH) que comprende una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH, en donde la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos $X_1X_2X_3X_4X_5$, en donde X_1 es S, E o D; en donde X_2 es Y, L o S; en donde X_3 es A, S o F; en donde X_4 es I o M; y en donde X_5 es S, Q o H; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos $X_6X_7X_8PX_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}YAX_{15}X_{16}X_{17}X_{18}G$ (SEQ ID NO:97), en donde X_6 es L o G; en donde
 20 X_7 es V, F o I; en donde X_8 es D o I; en donde X_9 es E, D o I; en donde X_{10} es D, G, F, A, S o E; en donde X_{11} es G o A; en donde X_{12} es E o T; en donde X_{13} es T o A; en donde X_{14} es I, M o N; en donde X_{15} es E o Q; en donde X_{16} es K o R; en donde X_{17} es F o L; y en donde X_{18} es R o Q; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos $X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}$ (SEQ ID NO:98), en donde X_{19}
 25 es P, E o ausente; en donde X_{20} es G, E o ausente; en donde X_{21} es G, W, S o ausente; en donde X_{22} es I, D, S, P o ausente; en donde X_{23} es S, L, I, T, G o ausente; en donde X_{24} es P, T, Q, I, D, R o ausente; en donde X_{25} es G, D o ausente; en donde X_{26} es E, Y, P, L, D o S; en donde X_{27} es E, D, A o G; en donde X_{28} es S, F, A, E, Y o W; en donde X_{29} es Y o F; en donde X_{30} es G, D o W; en donde X_{31} es P, Y, I o H; en donde X_{32} es Y o ausente; en donde X_{33} es Y
 30 o ausente; en donde X_{34} es Y o ausente; en donde X_{35} es G o ausente; en donde X_{36} es M o ausente; en donde X_{37} es D o ausente; en donde X_{38} es V o ausente; en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL, en donde la CDR1 de VL comprende la secuencia de

aminoácidos $X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}X_{47}X_{48}X_{49}X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}$ (SEQ ID NO:99), en donde X_{39} es T, A o ausente; en donde X_{40} es G o ausente; en donde X_{41} es Q, G, V, T o S; en donde X_{42} es A, G, S o N; en donde X_{43} es S, N, D, T o Y; en donde X_{44} es Q, Y, N, D, S o K; en donde X_{45} es D, I, F, V, S o T; en donde X_{46} es N o ausente; en donde X_{47} es I o ausente; en donde X_{48} es I, G o R; en donde X_{49} es S, G, A, D, I, R o T; en donde X_{50} es Y o está ausente; en donde X_{51} es N, K, I o E; en donde X_{52} es Y, S, N, D, H, F, R o G; en donde X_{53} es L o V; y en donde X_{54} es N, H, S, D o F; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos $X_{55}X_{56}X_{57}X_{58}X_{59}X_{60}X_{61}$, en donde X_{55} es T, D, E, Q o R; en donde X_{56} es A, D, V o N; en donde X_{57} es S, G, N o R; en donde X_{58} es I, N, D o K; en donde X_{59} es L, R o W; en donde X_{60} es E o P; y en donde X_{61} es S, T o L; la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos $X_{62}X_{63}X_{64}X_{65}X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$, en donde X_{62} es Q, S, C, o G; en donde X_{63} es Q, V, S, T o A; en donde X_{64} es Q, L, W o Y; en donde X_{65} es Q, N, D, I, T, A o G; en donde X_{66} es S, P, G, N o A; en donde X_{67} es N, Y, I, S, N, L o D; en donde X_{68} es E, P, S, I, N, H, L o T; en donde X_{69} es D, T, S o ausente; en donde X_{70} es P, H, L, R, F, A, Q o ausente; en donde X_{71} es W, L, V, Y, S, A o E; y en donde X_{72} es T, V o I.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una CDR1 de VH; una CDR2 de VH; y una CDR3 de VH; en donde: la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos ELSMQ (SEQ ID NO:1); la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos GFDPDDX₁₀₁ETMYAEX₁₀₂X₁₀₃QG (SEQ ID NO:102; clones de grupo 1); en donde X_{101} es D o G; en donde X_{102} es K o R; y en donde X_{103} es F o L; la CDR3 de VH es SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18); en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL, en donde: la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos GGX₁₀₄X₁₀₅X₁₀₆GX₁₀₇X₁₀₈X₁₀₉VX₁₁₀ (SEQ ID NO:103; clones de grupo 1), en donde X_{104} es N, D o S; en donde X_{105} es Y, N o D; en donde X_{106} es I o T; en donde X_{107} es S, D, I, R o T; en donde X_{108} es K, E o I; en donde X_{109} es S, I, R, G, N o A; y en donde X_{110} es H, F o N; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos DDX₁₁₁DRPX₁₁₂ (SEQ ID NO:104; clones del Grupo 1), en donde X_{111} es G, S o R; y en donde X_{112} es S o L; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos QVWDX₁₁₃X₁₁₄X₁₁₅DX₁₁₆X₁₁₇X₁₁₈ (SEQ ID NO:105; clones del Grupo 1), en donde X_{113} es S o A; en donde X_{114} es I o S; en donde X_{115} es S, I o N; en donde X_{116} es H, L o Q; en donde X_{117} es V o L; y en donde X_{118} es V o I.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una CDR1 de VH; una CDR2 de VH; y una CDR3 de VH;

en donde: la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos ELSMQ (SEQ ID NO:1); la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos GFDPDDX₁₀₁ETMYAEX₁₀₂X₁₀₃QG (SEQ ID NO:102; clones del Grupo 1); en donde X₁₀₁ es D o G; en donde X₁₀₂ es K o R; y en donde X₁₀₃ es F o L; la CDR3 de VH es SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18); en donde el anticuerpo

5 comprende una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL, en donde: la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30); la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos X₁₁₉VSX₁₂₀RPS (SEQ ID NO:106; clones del Grupo 1); en donde X₁₁₉ es E o D; y en donde X₁₂₀ es N o K; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos

10 QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71).

En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una CDR1 de VH; una CDR2 de VH; y una CDR3 de VH; en donde: la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos GYTLTELSMQ (SEQ ID NO:329); la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos GFDPDDX₁₀₁ ETMYAEX₁₀₂X₁₀₃QG (SEQ ID

15 NO:102; clones del Grupo 1); en donde X₁₀₁ es D o G; en donde X₁₀₂ es K o R; y en donde X₁₀₃ es F o L; la CDR3 de VH es SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18); en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL, en donde: la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30); la CDR2 de VL comprende la secuencia de

20 aminoácidos X₁₁₉VSX₁₂₀RPS (SEQ ID NO:106; clones del Grupo 1); en donde X₁₁₉ es E o D; y en donde X₁₂₀ es N o K; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71).

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una CDR1 de VH; una CDR2 de VH; y una CDR3 de VH;

25 en donde: la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos DYFIH (SEQ ID NO:2); la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos LVDPEDGETIYAEX₁₂₁FQG (SEQ ID NO:107; clones del Grupo 2), en donde X₁₂₁ es K o R; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos PGGILTDPDAFDI (SEQ ID NO:19); en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y

30 una CDR3 de VL, en donde: la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos X₁₂₂GTX₁₂₃SDVGGYNX₁₂₄VS (SEQ ID NO:108; clones del Grupo 2), en donde X₁₂₂ es T o A; en donde X₁₂₃ es S o G; y en donde X₁₂₄ es Y o H; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos X₁₂₅VX₁₂₆X₁₂₇RPS (SEQ ID NO:109; clones del Grupo 2), en donde X₁₂₅ es D o

E; en donde X_{126} es N o S; y en donde X_{127} es K o N; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos $SSYX_{128}X_{129}SSTX_{130}X_{131}V$ (SEQ ID NO:110; clones del Grupo 2), en donde X_{128} es I o T; en donde X_{129} es P o S; en donde X_{130} es R, P, F o ausente; y en donde X_{131} es W o Y.

- 5 En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una CDR1 de VH; una CDR2 de VH; y una CDR3 de VH; en donde: la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos SYAIS (SEQ ID NO:3); la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos $LVDPEDGETIYAEKFX_{132}G$ (SEQ ID NO:111; clones del Grupo 3), en donde X_{132} es R o Q; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos EESYGP (SEQ ID NO:20); en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL, en donde: la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos $QASQDISNYLX_{133}$ (SEQ ID NO:112; clones del Grupo 3), X_{133} es N o D; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos DASNLET (SEQ ID NO:61); y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos QQLNSYPLT (SEQ ID NO:80).

- En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una CDR1 de VH; una CDR2 de VH; y una CDR3 de VH; en donde: la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos $EX_{134}SMH$ (SEQ ID NO:113; clones del Grupo 4), en donde X_{134} es S o L; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos $LVDPEDGETIYAQKFQG$ (SEQ ID NO:14); la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos $EEWSGDGDDAFDI$ (SEQ ID NO:21); en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL, en donde: la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos $SGSSSNIGSYSVS$ (SEQ ID NO:46); la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos $DX_{135}NKRPS$ (SEQ ID NO:114; clones del Grupo 4), en donde X_{135} es N o D; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos $GTWDSSLSAWV$ (SEQ ID NO:81).

- En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una CDR1 de VH; una CDR2 de VH; y una CDR3 de VH; en donde: la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos SYAIS (SEQ ID NO:3); la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos $GIPIFGTANYAQKFQG$ (SEQ ID NO:15); la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos $SPLRGSGWYWHYYYGMDV$ (SEQ ID NO:22); en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3

de VL, en donde: la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos GGNX₁₃₆IX₁₃₇X₁₃₈KX₁₃₉VH (SEQ ID NO:115; clones del Grupo 6), en donde X₁₃₆ es N o K; en donde X₁₃₇ es R o G; en donde X₁₃₈ es A, S, R o T; y en donde X₁₃₉ es H o S; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos X₁₄₀DX₁₄₁X₁₄₂RPS (SEQ ID NO:116; clones del Grupo 6), en donde X₁₄₀ es Q o R; en donde X₁₄₁ es S o R; y en donde X₁₄₂ es N o K; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos QX₁₄₃WX₁₄₄SX₁₄₅TX₁₄₆V (SEQ ID NO:117; clones de grupo 6), en donde X₁₄₃ es A o V; en donde X₁₄₄ es D o G; en donde X₁₄₅ es S o N; y en donde X₁₄₆ es V, A o E.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una región variable de cadena pesada con la lisina de extremo C. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene las tres CDR de VH de cualquier clon anti-mutCALR descrito en la presente y que tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con cualquiera de las secuencias de VH establecidas en las **Tablas 4-5** y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene las tres CDR de VL de cualquier clon anti-mutCALR descrito en la presente y que tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con cualquiera de las secuencias de VL establecidas en las **Tablas 4-5**.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una región variable de cadena pesada que comprende cualquiera de las secuencias de VH establecidas en las **Tablas 4-5**. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una región variable de cadena ligera que comprende cualquiera de las secuencias VL establecidas en las **Tablas 4-5**. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una región variable de cadena pesada que comprende cualquiera de las secuencias de VH expuestas en las **Tablas 4-5** y una región variable de cadena ligera que comprende cualquiera de las secuencias de VL establecidas en las **Tablas 4-5**.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:264.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:265.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:166 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:266.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:266.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:267.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:269.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:167 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:270.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:271.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:272.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:168 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:273.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:169 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:274.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:170 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:275.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:171 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:276.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:278.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:280.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:172 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:281.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:282.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:173 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:283.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:284.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:285.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:174 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:286.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:287.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:288.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:289.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:290.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:291.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:292.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:175 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:293.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:175 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:294.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:175 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:295.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:175 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:296.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:176 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:294.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:175 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:297.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:175 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:298.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:177 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:299.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:178 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:300.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:179 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:301.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:180 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:301.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:180 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:302.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:181 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:303.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:182 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:304.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:182 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:305.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:183 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:306.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:182 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:307.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:182 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:308.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:182 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:309.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:184 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:310.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:182 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:311.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:185 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:312.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:186 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:313.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:187 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:314.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:188 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:189 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:190 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:191 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:192 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:193 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:194 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:195 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:196 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:188 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:189 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:190 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:191 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:192 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:193 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:194 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:195 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:196 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:188 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:189 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:190 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:191 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:192 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:193 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:194 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:195 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:196 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:197 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:198 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:199 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:200 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:201 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:197 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:198 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:199 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:200 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:201 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:197 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:198 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:199 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:200 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:201 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:170 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:202 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:203 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:204 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:205 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:206 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:207 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:208 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:170 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:202 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:203 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:204 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:205 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:206 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:207 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:208 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:170 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:202 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:203 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:204 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:205 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:206 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:207 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:208 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:188 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:189 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:190 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:191 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:192 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:193 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:194 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:195 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:196 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:188 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:189 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:190 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:191 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:192 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:193 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:194 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:195 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:196 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:197 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:198 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:199 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:200 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:201 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:197 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:198 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:199 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:200 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:201 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:170 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:202 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:203 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:204 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:205 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:206 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:207 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:208 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:170 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:202 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:203 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:204 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:205 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:206 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:207 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:208 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:188 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:189 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:190 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:191 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:192 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:193 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:194 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:195 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:196 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:188 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:189 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:190 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:191 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:192 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:193 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:194 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:195 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:196 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:197 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:198 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:199 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:200 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:201 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:197 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:198 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:199 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:200 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:201 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:170 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:202 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:203 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:204 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:205 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:206 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:207 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:208 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:170 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:202 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:203 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:204 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:205 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:206 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:207 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una VH que comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:208 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR comprende una modificación que modula (*por ejemplo*, reduce o aumenta) la función efectora mediada por la región Fc, tal como

5 citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP). Dependiendo del anticuerpo terapéutico o la aplicación de proteína de fusión Fc, puede desearse reducir o aumentar la función efectora.

En determinadas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR tiene función efectora de Fc. En

10 determinadas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR tiene una función efectora de Fc mejorada. En determinadas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR presenta citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC). Un anticuerpo anti-mutCALR se puede modificar genéticamente para mejorar la actividad de ADCC (para su revisión, ver Kubota T *et al.* Cancer Sci. 2009;100(9):1566-72). Por ejemplo, la actividad de ADCC de un

15 anticuerpo se puede mejorar cuando el anticuerpo en sí tiene una actividad de ADCC baja, mediante la modificación ligera de la región constante del anticuerpo (Junttila TT. *et al.* Cancer Res . 2010;70(11):4481-9). A veces también se realizan cambios para mejorar el almacenamiento o la producción o para eliminar las lisinas del extremo C (Kubota T *et al.* Cancer Sci. 2009;100(9):1566-72). Otro método adecuado para mejorar la actividad de ADCC

20 de un anticuerpo es mediante la interferencia enzimática con la vía de glicosilación que resulta en una fucosa reducida (von Horsten HH. *et al.* Glycobiology. 2010;20(12):1607-18). De manera alternativa o adicional, se pueden utilizar otros métodos adecuados para lograr la mejora de ADCC, por ejemplo, incluyendo glicoingeniería (Kyowa Hakko/Biowa, GlycArt (Roche) y Eureka Therapeutics) y mutagénesis, todos los cuales buscan mejorar la unión de

25 Fc a FcγRIIIa activador de baja afinidad y/o reducir la unión al FcγRIIIb inhibidor de baja afinidad. En determinadas modalidades, un resto de unión de la presente descripción presenta citotoxicidad mejorada mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC). En determinadas modalidades, un resto de unión de la presente descripción está afucosilado.

En determinadas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR tiene función efectora de Fc

30 reducida. En determinadas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR presenta citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) reducida o sustancialmente nula, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) o fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP). En determinadas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR presenta citotoxicidad mediada

por células dependiente de anticuerpos (ADCC) reducida o sustancialmente nula. Un anticuerpo anti-mutCALR se puede modificar genéticamente para reducir la función efectora, por ejemplo, la actividad de ADCC, mediante cualquier método adecuado que incluye la eliminación de sitios de glicosilación en la región Fc. En determinadas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR que tiene una función efectora de Fc reducida (*por ejemplo*, una función efectora de ADCC reducida) comprende una mutación de N297A en la cadena pesada. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR es un isotipo de IgG1 (*por ejemplo*, IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4). En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR es una IgG1. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 tiene una función efectora de Fc. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 es una función efectora de Fc nula. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR de IgG1 tiene una función efectora de Fc. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR de IgG1 es una función efectora de Fc nula.

En algunos casos, el anticuerpo anti-mutCALR es un fragmento de anticuerpo. Los fragmentos de los anticuerpos (*por ejemplo*, Fab, Fab', F(ab')₂, Facb, y Fv) pueden prepararse mediante digestión proteolítica de anticuerpos intactos. Por ejemplo, los fragmentos de anticuerpos se pueden obtener tratando el anticuerpo completo con una enzima tal como papaína, pepsina o plasmina o la enzima recombinante FabRICATOR® (IdeS) (Genovis AB) que digiere anticuerpos IgG para producir un grupo homogéneo de fragmentos F(ab')₂ y Fc/2. La digestión de papaína de los anticuerpos completos produce fragmentos F(ab')₂ o Fab; la digestión de pepsina de los anticuerpos completos proporciona F(ab')₂ o Fab'; y la digestión de plasmina de los anticuerpos completos proporciona fragmentos Facb.

De manera alternativa, los fragmentos de anticuerpos pueden producirse de manera recombinante. Por ejemplo, los ácidos nucleicos que codifican los fragmentos de anticuerpos de interés pueden construirse, introducirse en un vector de expresión y expresarse en células huésped adecuadas. Ver, *por ejemplo*, Co, M.S. et al., J. Immunol., 152:2968-2976 (1994); Better, M. y Horwitz, A.H., Methods in Enzymology, 178:476-496 (1989); Plueckthun, A. y Skerra, A., Methods in Enzymology, 178:476-496 (1989); Lamoyi, E., Methods in Enzymology, 121:652-663 (1989); Rousseaux, J. et al., Methods in Enzymology, (1989) 121:663-669 (1989); y Bird, R.E. et al., TIBTECH, 9:132-137 (1991)). Los fragmentos de anticuerpos se pueden expresar y secretar de *E. coli*, permitiendo así la producción fácil de grandes cantidades de estos fragmentos. Los fragmentos de anticuerpos pueden aislarse de las bibliotecas de fagos de anticuerpos. De manera alternativa, los fragmentos Fab'-SH pueden recuperarse

directamente de *E. coli* y acoplarse químicamente para formar fragmentos $F(ab)_2$ (Carter et al., Bio/Technology, 10:163-167 (1992)). De acuerdo con otro enfoque, los fragmentos $F(ab')_2$ pueden aislarse directamente de cultivo de células hospedadoras recombinantes. Los fragmentos Fab y $F(ab')_2$ con semivida in vivo aumentada que comprende residuos de epítipo de unión al receptor de salvamento se describen en la patente estadounidense n.º 5.869.046. En algunos casos, el anticuerpo anti-mutCALR es un minicuerpo. Los minicuerpos de anticuerpos anti-mutCALR incluyen diacuerpos, monocatenarios (scFv) y monocatenarios $(Fv)_2$ (sc(Fv)₂).

Un “diacuerpo” es un minicuerpo bivalente construido mediante fusión génica (ver, *por ejemplo*, Holliger, P. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 90:6444-6448 (1993); EP 404.097; WO 93/11161). Los diacuerpos son dímeros compuestos por dos cadenas polipeptídicas. Los dominios VL y VH de cada cadena polipeptídica del diacuerpo están unidos por enlazadores. La cantidad de residuos de aminoácidos que constituyen un enlazador puede ser de entre 2 y 12 residuos (*por ejemplo*, 3-10 residuos o cinco o alrededor de cinco residuos). Los enlazadores de los polipéptidos en un diacuerpo suelen ser demasiado cortos para permitir que VL y VH se unan entre sí. Por lo tanto, la VL y la VH codificadas en la misma cadena polipeptídica no pueden formar un fragmento de región variable monocatenaria, sino que en su lugar forman un dímero con un fragmento de región variable monocatenaria diferente. Como resultado, un diacuerpo tiene dos sitios de unión al antígeno.

Un scFv es un anticuerpo de polipéptido de cadena simple obtenido mediante la unión de VH y VL con un enlazador (ver, *por ejemplo*, Huston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 85:5879-5883 (1988); y Plickthun, “The Pharmacology of Monoclonal Antibodies” Vol.113, Ed Resenbarg and Moore, Springer Verlag, Nueva York, pp.269-315, (1994)). El orden de las VH y VL a enlazar no está particularmente limitado, y pueden estar dispuestas en cualquier orden. Los ejemplos de disposiciones incluyen: [VH] enlazador [VL]; o [VL] enlazador [VH]. El dominio variable de cadena pesada y el dominio variable de cadena ligera en un scFv pueden derivarse de cualquier anticuerpo anti-mutCALR descrito en la presente.

Un $sc(Fv)_2$ es un minicuerpo en el que dos VH y dos VL están unidos por un enlazador para formar una única cadena (Hudson, et al., J. Immunol. Methods, (1999) 231: 177-189 (1999)). Puede prepararse un $sc(Fv)_2$, por ejemplo, mediante la conexión de los scFv con un enlazador. Los $sc(Fv)_2$ de la presente invención incluyen anticuerpos en los que, preferentemente, se disponen dos VH y dos VL en el siguiente orden: VH, VL, VH y VL ([VH] enlazador [VL] enlazador [VH] enlazador [VL]), comenzando en el extremo N de un polipéptido de cadena

simple; sin embargo, el orden de las dos VH y las dos VL no se limita a la disposición anterior, y se pueden disponerse en cualquier orden.

En algunos casos, el anticuerpo anti-mutCALR es un anticuerpo biespecífico. Los anticuerpos biespecíficos son anticuerpos que tienen especificidades de unión para al menos dos epítomos diferentes. Los ejemplos de anticuerpos biespecíficos pueden unirse a dos epítomos diferentes de la proteína mutCALR. Otros de estos anticuerpos pueden combinar un sitio de unión a mutCALR con un sitio de unión a otro antígeno. Los anticuerpos biespecíficos pueden prepararse como anticuerpos de longitud completa o formas de peso molecular bajo de estos (*por ejemplo*, anticuerpos biespecíficos $F(ab')_2$, anticuerpos biespecíficos $sc(Fv)_2$, anticuerpos biespecíficos de diacuerpos).

La producción tradicional de anticuerpos biespecíficos de longitud completa se basa en la coexpresión de dos pares de cadena pesada-cadena ligera de inmunoglobulina, donde las dos cadenas tienen especificidades diferentes (Millstein et al., *Nature*, 305:537-539 (1983)). En un enfoque diferente, los dominios variables de anticuerpo con las especificidades de unión deseadas se fusionan a secuencias de dominio constante de inmunoglobulina. Los ADN que codifican las fusiones de cadena pesada de inmunoglobulina y, si así se desea, la cadena ligera de inmunoglobulina, se insertan en vectores de expresión separados y se transfectan conjuntamente en una célula huésped adecuada. Esto proporciona una mayor flexibilidad al ajustar las proporciones de los tres fragmentos polipeptídicos. Sin embargo, es posible insertar las secuencias codificantes para dos o las tres cadenas polipeptídicas en un solo vector de expresión cuando la expresión de al menos dos cadenas polipeptídicas en proporciones iguales da como resultado altos rendimientos.

De acuerdo con otro enfoque descrito en la Patente de EE.UU. N.º 5.731.168, se puede modificar la interfaz entre un par de moléculas de anticuerpo para maximizar el porcentaje de heterodímeros que se extraen de un cultivo celular recombinante. La interfaz preferida comprende al menos una parte del dominio de CH3. En este método, una o más cadenas laterales de aminoácidos pequeños de la interfaz de la primera molécula de anticuerpo se reemplazan con cadenas laterales más grandes (*por ejemplo*, tirosina o triptófano). Se crean “cavidades” compensatorias de tamaño idéntico o similar al de la o las cadenas laterales grandes en la interfaz de la segunda molécula de anticuerpo mediante el reemplazo de las cadenas laterales grandes de aminoácidos con otras más pequeñas (*por ejemplo*, alanina o treonina). Esto provee un mecanismo para aumentar el rendimiento del heterodímero respecto a otros productos finales no deseados, tales como homodímeros.

Los anticuerpos biespecíficos incluyen anticuerpos reticulados o «heteroconjugados». Por ejemplo, uno de los anticuerpos en el heteroconjugado puede acoplarse a avidina, el otro a biotina. Los anticuerpos heteroconjugados se pueden producir mediante el uso de cualquier método de reticulación conveniente.

- 5 La tecnología de "diacuerpo" proporciona un mecanismo alternativo para producir fragmentos de anticuerpos biespecíficos. Los fragmentos comprenden un VH conectado a un VL por un enlazador que es demasiado corto para permitir el emparejamiento entre los dos dominios en la misma cadena. En consecuencia, los dominios VH y VL de un fragmento se fuerzan para acoplarse con los dominios VL y VH complementarios de otro fragmento, mediante lo cual se
10 forma dos sitios de unión al antígeno.

- En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-mutCALR biespecífico es un anticuerpo biparatópico. Un anticuerpo biparatópico es un anticuerpo que reconoce dos epítomos no idénticos (epítomos superpuestos o no superpuestos) en el mismo antígeno diana (*por ejemplo*, el extremo C del dominio mutCALR). Un anticuerpo anti-mutCALR biparatópico puede
15 comprender dos pares de cadena pesada-cadena ligera de inmunoglobulina o un par de cadena pesada-cadena ligera de inmunoglobulina. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR biparatópico comprende un par de cadena ligera-cadena pesada de inmunoglobulina. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR biparatópico es un anticuerpo de longitud completa que comprende un par de cadena ligera-cadena pesada de
20 inmunoglobulina.

- En algunos casos, el anticuerpo anti-mutCALR es un anticuerpo multivalente. Un anticuerpo multivalente puede internalizarse (y/o catabolizarse) más rápido que un anticuerpo bivalente mediante una célula que expresa un antígeno al que se unen los anticuerpos. Los anticuerpos descritos en la presente pueden ser anticuerpos multivalentes con tres o más sitios de unión
25 al antígeno (*por ejemplo*, anticuerpos tetravalentes), que se pueden producir fácilmente mediante la expresión recombinante de ácido nucleico que codifica las cadenas de polipéptidos del anticuerpo. El anticuerpo multivalente puede comprender un dominio de dimerización y tres o más sitios de unión al antígeno. Un dominio de dimerización ilustrativo comprende (o consiste en) una región Fc o una región bisagra. Un anticuerpo multivalente
30 puede comprender (o consistir en) entre tres y aproximadamente ocho (*por ejemplo*, cuatro) sitios de unión al antígeno. El anticuerpo multivalente comprende opcionalmente al menos una cadena de polipéptidos (*por ejemplo*, al menos dos cadenas de polipéptidos), en donde la o las cadenas de polipéptidos comprenden dos o más dominios variables. Por ejemplo, la o las

cadena de polipéptidos pueden comprender $VD1-(X1)_n-VD2-(X2)_n-Fc$, en donde VD1 es un primer dominio variable, VD2 es un segundo dominio variable, Fc es una cadena de polipéptidos de una región Fc, X1 y X2 representan un aminoácido o espaciador peptídico y n es 0 o 1.

- 5 En algunos casos, el anticuerpo anti-mutCALR es un anticuerpo conjugado. Los anticuerpos descritos en la presente pueden ser anticuerpos conjugados, que se unen a diversas moléculas que incluyen sustancias macromoleculares tales como polímeros (*por ejemplo*, polietilenglicol (PEG), polietilenimina (PEI) modificada con PEG (PEI-PEG), ácido poliglútamico (PGA) (copolímeros de N-(2-hidroxipropil) metacrilamida (HPMA)), ácido hialurónico, materiales radioactivos (*por ejemplo*, ^{90}Y , ^{131}I), sustancias fluorescentes, sustancias luminiscentes, haptenos, enzimas, quelatos metálicos, fármacos y toxinas (*por ejemplo*, calcheamicina, exotoxina A de *Pseudomonas*, ricina (*por ejemplo*, cadena de ricina A desglicosilada) y auristatinas (*por ejemplo*, auristatina E o auristatina F)).

- 15 En una modalidad, para mejorar las acciones citotóxicas de los anticuerpos anti-mutCALR y, en consecuencia, su eficacia terapéutica, los anticuerpos se conjugan con sustancias altamente tóxicas, que incluyen radioisótopos y agentes citotóxicos. Estos conjugados pueden administrar una carga tóxica de forma selectiva al sitio objetivo (*es decir*, células que expresan el antígeno reconocido por el anticuerpo) mientras que las células que no son reconocidas por el anticuerpo se evitan. Con el fin de minimizar la toxicidad, en general, los conjugados se
- 20 modifican con base en moléculas con una semivida sérica corta (por lo tanto, el uso de secuencias murinas y los isotipos IgG3 o IgG4).

- En determinadas modalidades, un anticuerpo anti-mutCALR se modifica con un resto que mejora su estabilización y/o retención en circulación, *por ejemplo*, en sangre, suero u otros tejidos, *por ejemplo*, al menos 1,5, 2, 5, 10 o 50 veces. Por ejemplo, el anticuerpo anti-
- 25 mutCALR se puede asociar con (por ejemplo, conjugado con) un polímero, *por ejemplo*, un polímero sustancialmente no antigénico, tal como un óxido de polialquileno o un óxido de polietileno. Los polímeros adecuados varían sustancialmente según el peso. Se pueden utilizar polímeros que tienen pesos promedio de número molecular que varían de aproximadamente 200 a aproximadamente 35 000 Daltons (o aproximadamente 1000 a aproximadamente
- 30 15 000 y 2000 a aproximadamente 12 500). Por ejemplo, el anticuerpo anti-mutCALR se puede conjugar con un polímero soluble en agua, *por ejemplo*, un polímero de polivinilo hidrófilo, *por ejemplo*, polivinilalcohol o polivinilpirrolidona. Los ejemplos de dichos polímeros incluyen homopolímeros de óxido de polialquileno, tales como polietilenglicol (PEG) o

polipropilenglicoles, polioles polioxietilenados, copolímeros de estos y copolímeros en bloque de estos, siempre que se mantenga la solubilidad en agua de los copolímeros en bloque. Los polímeros útiles adicionales incluyen polioxialquilenos tales como polioxietileno, polioxipropileno y copolímeros en bloque de polioxietileno y polioxipropileno; polimetacrilatos; carbómeros; y polisacáridos ramificados o no ramificados.

Los anticuerpos conjugados descritos anteriormente pueden prepararse mediante la realización de modificaciones químicas a los anticuerpos, respectivamente, o las formas de menor peso molecular de estos que se describen en la presente. Los métodos para modificar anticuerpos son bien conocidos en la técnica (ver, *por ejemplo*, US 5.057.313 y US 5.156.840).

Métodos para producir anticuerpos

Es posible producir anticuerpos en células bacterianas o eucariotas. Algunos anticuerpos, *por ejemplo*, Fab, se pueden producir en células bacterianas, *por ejemplo*, células de *E. coli*. Los anticuerpos también se pueden producir en células eucariotas tales como líneas celulares transformadas (*por ejemplo*, Cho, 293E, COS). Además, los anticuerpos (*por ejemplo*, scFv) se pueden expresar en una célula de levadura tal como *Pichia* (ver, *por ejemplo*, Powers et al., J Immunol Methods. 251:123-35 (2001)), *Hansenula* o *Saccharomyces*. Para producir el anticuerpo de interés, se construye un polinucleótido que codifica el anticuerpo, se introduce en un vector de expresión y luego se expresa en células hospedadoras adecuadas. Se utilizan técnicas estándar de biología molecular para preparar el vector de expresión recombinante, transfectar las células huésped, seleccionar transformantes, cultivar las células huésped y recuperar el anticuerpo.

Si el anticuerpo se va a expresar en células bacterianas (*por ejemplo*, *E. coli*), el vector de expresión debe tener características que permitan la amplificación del vector en las células bacterianas. Además, cuando se utiliza *E. coli* tal como JM109, DH5 α , HB101 o XL1-azul como hospedador, el vector debe tener un promotor, *por ejemplo*, un promotor lacZ (Ward et al., 341:544-546 (1989), promotor araB (Better et al., Science, 240:1041-1043 (1988)), o un promotor T7 que puede permitir la expresión eficiente en *E. coli*. Los ejemplos de tales vectores incluyen, *por ejemplo*, vectores de la serie M13, vectores de la serie pUC, pBR322, pBluescript, pCR-Script, pGEX-5X-1 (Pharmacia), "QIAexpress system" (QIAGEN), pEGFP y pET (cuando se usa este vector de expresión, el huésped es preferiblemente BL21 que expresa ARN polimerasa de T7). El vector de expresión puede contener una secuencia señal para la secreción de anticuerpos. Para la producción en el periplasma de *E. coli*, la secuencia de señal

pelB (Lei et al., J. Bacteriol., 169:4379 (1987)) se puede utilizar como la secuencia señal para la secreción de anticuerpos. Para la expresión bacteriana, pueden usarse métodos de cloruro de calcio o métodos de electroporación para introducir el vector de expresión en la célula bacteriana.

- 5 Si el anticuerpo se va a expresar en células animales tales como células CHO, COS y NIH3T3, el vector de expresión incluye un promotor necesario para la expresión en estas células, por ejemplo, un promotor SV40 (Mulligan et al., Nature, 277:108 (1979)), promotor MMLV-LTR, promotor EF1 α (Mizushima et al., Nucleic Acids Res., 18:5322 (1990)), o promotor de CMV. Además de la secuencia de ácido nucleico que codifica la inmunoglobulina o dominio de esta,
- 10 los vectores de expresión recombinantes pueden llevar secuencias adicionales, tales como secuencias que regulan la replicación del vector en células hospedadoras (*por ejemplo*, orígenes de replicación) y genes marcadores seleccionables. El gen marcador seleccionable facilita la selección de células hospedadoras en las que se ha introducido el vector (ver, *por ejemplo*, la patente estadounidense núm. 4.399.216, 4.634.665 y 5.179.017). Por ejemplo,
- 15 típicamente el gen marcador seleccionable le da resistencia a fármacos, tales como G418, higromicina o metotrexato, en una célula hospedadora en la que se ha introducido el vector. Los ejemplos de vectores con marcadores seleccionables incluyen pMAM, pDR2, pBK-RSV, pBK-CMV, pOPRSV y pOP13.

- En una modalidad, los anticuerpos se producen en células mamíferas. Los ejemplos de células
- 20 hospedadoras de mamíferos para expresar un anticuerpo incluyen ovario de hámster chino (células CHO) (que incluyen células dhfr- CHO, descritas en Urlaub and Chasin (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216-4220, utilizado con un marcador seleccionable de DHFR, *por ejemplo*, como se describe en Kaufman y Sharp (1982) Mol. Biol. 159:601 621), células 293 de riñón embrionario humano (*por ejemplo*, 293, 293E, 293T), células COS, células NIH3T3,
- 25 líneas celulares linfocíticas, *por ejemplo*, células de mieloma NS0 y células SP2, y una célula de un animal transgénico, *por ejemplo*, un mamífero transgénico. Por ejemplo, la célula es una célula epitelial mamaria.

- En un sistema para la expresión de anticuerpos ilustrativo, se introduce un vector de expresión recombinante que codifica tanto la cadena pesada de anticuerpo como la cadena ligera de
- 30 anticuerpo de un anticuerpo anti-mutCALR en células dhfr- CHO mediante transfección mediada por fosfato de calcio. Dentro del vector de expresión recombinante, los genes de cadena pesada y ligera de anticuerpo están cada uno unido operativamente a elementos reguladores de potenciador/promotor (*por ejemplo*, derivados de SV40, CMV, adenovirus y

similares, tal como un elemento regulador de potenciador de CMV/promotor de AdMLP o un elemento regulador de potenciador de SV40/promotor de AdMLP) para impulsar altos niveles de transcripción de los genes. El vector de expresión recombinante también porta un gen DHFR, que permite la selección de células CHO que se han transfectado con el vector
 5 utilizando la selección/amplificación de metotrexato. Las células huésped transformantes seleccionadas se cultivan para permitir la expresión de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo y el anticuerpo se recupera del medio de cultivo.

Los anticuerpos también pueden ser producidos por un animal transgénico. Por ejemplo, la patente de EE.UU. N.º 5.849.992 describe un método para expresar un anticuerpo en la
 10 glándula mamaria de un mamífero transgénico. Se construye un transgén que incluye un promotor específico de la leche y ácidos nucleicos que codifican el anticuerpo de interés y una secuencia señal para la secreción. La leche producida por hembras de dichos mamíferos transgénicos incluye, secretado en ella, el anticuerpo de interés. El anticuerpo puede purificarse de la leche o, para algunas aplicaciones, usarse directamente. También se
 15 proporcionan animales que comprenden uno o más de los ácidos nucleicos descritos en la presente.

Los anticuerpos de la presente descripción pueden aislarse desde adentro o afuera (tal como desde el medio) de la célula hospedadora y purificarse como anticuerpos sustancialmente puros y homogéneos. Los métodos para el aislamiento y purificación comúnmente utilizados
 20 para la purificación de anticuerpos se pueden utilizar para el aislamiento y purificación de anticuerpos, y no se limitan a ningún método particular. Los anticuerpos pueden aislarse y purificarse seleccionando y combinando apropiadamente, por ejemplo, cromatografía en columna, filtración, ultrafiltración, remoción con sales, precipitación con disolvente, extracción con disolvente, destilación, inmunoprecipitación, electroforesis en gel de poliacrilamida-SDS,
 25 isoelectroenfoque, diálisis y recristalización. La cromatografía incluye, por ejemplo, cromatografía de afinidad, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía hidrofóbica, filtración en gel, cromatografía de fase reversa y cromatografía de adsorción (Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual. Ed Daniel R. Marshak et al., Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996). La cromatografía se puede llevar a cabo
 30 usando cromatografía en fase líquida como HPLC y FPLC. Las columnas utilizadas para la cromatografía de afinidad incluyen la columna de proteína A y la columna de proteína G. Los ejemplos de columnas que utilizan la columna de proteína A incluyen Hyper D, POROS y Sepharose FF (GE Healthcare Biosciences). La presente descripción también incluye

anticuerpos que están altamente purificados mediante el uso de estos métodos de purificación.

Polinucleótidos, vectores de expresión y células

La descripción también proporciona polinucleótidos y vectores que codifican un anticuerpo anti-mutCALR o una parte de este (*por ejemplo*, VH, VL, HC o LC) descrito en la presente. Los polinucleótidos de la descripción pueden estar en forma de ARN o en forma de ADN. En algunos casos, el polinucleótido es ADN. En algunos casos, el polinucleótido es ADN complementario (ADNc). En algunos casos, el polinucleótido es ARN. En algunas modalidades, un polinucleótido descrito en la presente se encuentra aislado. En algunas modalidades, un polinucleótido descrito en la presente se encuentra purificado.

En algunos casos, el polinucleótido codifica una VH que comprende la CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH de cualquier anticuerpo descrito en la presente (véanse, *por ejemplo*, **las Tablas 1-5**). En algunos casos, el polinucleótido codifica una VL que comprende la CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL de cualquier anticuerpo descrito en la presente (*por ejemplo*, **las Tablas 1-5**). En algunos casos, el polinucleótido codifica una cadena pesada que comprende una VH que comprende la CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH de cualquier anticuerpo descrito en la presente (véanse, *por ejemplo*, **las Tablas 1-5**). En algunos casos, el polinucleótido codifica una cadena ligera que comprende una VL que comprende la CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL de cualquier anticuerpo descrito en la presente (véanse, *por ejemplo*, **las Tablas 1-5**). En algunos casos, el polinucleótido está enlazado operativamente a un promotor.

En algunos casos, el polinucleótido comprende: (i) una primera secuencia de ácido nucleico que codifica un primer polipéptido, en donde el primer polipéptido comprende una VH que comprende la CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH de cualquier anticuerpo descrito en la presente (véanse, *por ejemplo*, **las Tablas 1-5**); y (ii) una segunda secuencia de ácido nucleico que codifica un segundo polipéptido, donde el segundo polipéptido comprende una VL que comprende la CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL de cualquier anticuerpo descrito en la presente (véanse, *por ejemplo*, **las Tablas 1-5**). En algunos casos, el polinucleótido comprende: (i) una primera secuencia de ácido nucleico que codifica un primer polipéptido, donde el primer polipéptido comprende una cadena pesada que comprende una VH que comprende la CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH de cualquier anticuerpo descrito en la presente (véanse, *por ejemplo*, **las Tablas 1-5**); y (ii) una segunda secuencia de ácido nucleico que codifica un segundo polipéptido, en donde el segundo polipéptido

comprende una cadena ligera que comprende una VL que comprende la CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL de cualquier anticuerpo descrito en la presente (véanse, *por ejemplo*, las **Tablas 1-5**). En algunos casos, el primer ácido nucleico está enlazado operativamente a un primer promotor y el segundo ácido nucleico está enlazado operativamente a un segundo promotor.

En algunos casos, el polinucleótido codifica una VH descrita en la presente (véanse, *por ejemplo*, las **Tablas 4-5**) o una variante de esta. En algunos casos, el polinucleótido codifica un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 97 % o 100 % de identidad con la secuencia de aminoácidos establecida en cualquiera de las SEQ ID NO:165-208. En algunos casos, el polinucleótido codifica un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene una o más (*por ejemplo*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) sustituciones, adiciones y/o eliminaciones de aminoácidos con respecto a la secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de las SEQ ID NO:165-208. En algunos casos, el polinucleótido codifica un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de las SEQ ID NO:165-208. En algunos casos, el polinucleótido está enlazado operativamente a un promotor.

En algunos casos, el polinucleótido codifica una VL descrita en la presente (véanse, *por ejemplo*, las **Tablas 4-5**) o una variante de esta. En algunos casos, el polinucleótido codifica un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 97 % o 100 % de identidad con la secuencia de aminoácidos establecida en cualquiera de las SEQ ID NO:264-318. En algunos casos, el polinucleótido codifica un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene una o más (*por ejemplo*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) sustituciones, adiciones y/o eliminaciones de aminoácidos con respecto a la secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de las SEQ ID NO:264-318. En algunos casos, el polinucleótido codifica un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de las SEQ ID NO:264-318. En algunos casos, el polinucleótido está enlazado operativamente a un promotor.

En algunos casos, el polinucleótido comprende: (i) un primer ácido nucleico que codifica un primer polipéptido, donde el primer polipéptido comprende una VH descrita en la presente (véanse, *por ejemplo*, las **Tablas 4-5**) o una variante de esta; y (ii) un segundo ácido nucleico que codifica un segundo polipéptido, donde el segundo polipéptido comprende una VL descrita

en la presente (véanse, *por ejemplo*, las **Tablas 4-5**) o una variante de esta. En algunos casos, el polinucleótido comprende: (i) una primera secuencia de ácido nucleico que codifica un primer polipéptido, en donde el primer polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 97 % o 100 % de identidad con la secuencia de aminoácidos establecida en cualquiera de las SEQ ID NO: 165-208 y (ii) una segunda secuencia de ácido nucleico que codifica un segundo polipéptido, en donde el segundo polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 97 % o 100 % de identidad con la secuencia de aminoácidos establecida en cualquiera de las SEQ ID NO: 264-318. En algunos casos, el polinucleótido comprende: (i) una primera secuencia de ácido nucleico que codifica un primer polipéptido, en donde el primer polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que tiene una o más (*por ejemplo*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) sustituciones, adiciones y/o eliminaciones de aminoácidos con respecto a la secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de las SEQ ID NO: 165-208; y (ii) una segunda secuencia de ácido nucleico que codifica un segundo polipéptido, donde el segundo polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que tiene una o más (*por ejemplo*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) sustituciones, adiciones y/o eliminaciones de aminoácidos con respecto a la secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de las SEQ ID NO: 264-318. En algunos casos, el primer ácido nucleico codifica la secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de las SEQ ID NO: 165-208 y el segundo ácido nucleico codifica la secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de las SEQ ID NO: 264-318. En algunos casos, el primer ácido nucleico está enlazado operativamente a un primer promotor y el segundo ácido nucleico está enlazado operativamente a un segundo promotor.

En la presente también se proporcionan vectores de expresión que codifican los anticuerpos anti-mutCALR o partes de estos (*por ejemplo*, VH, VL, HC y/o LC) descritos en la presente. En la presente también se proporcionan vectores de expresión que comprenden uno o más polinucleótidos descritos en la presente. Varios tipos de vectores de expresión son conocidos en la técnica y se describen en la presente.

En la presente también se proporcionan células que comprenden los anticuerpos anti-mutCALR descritos en la presente. En la presente también se proporcionan células que comprenden uno o más polinucleótidos descritos en la presente. En la presente también se proporcionan células que comprenden uno o más vectores de expresión descritos en la presente. Varios tipos de células son conocidos en la técnica y se describen en la presente.

Indicaciones

Los anticuerpos anti-mutCALR de la presente descripción pueden inhibir la actividad de mutCALR, inhibir la actividad de una o más vías de señalización en dirección 3' de MPL, inhibir la proliferación celular oncogénica, inhibir la dimerización de MPL, competir con MPL por la unión a mutCALR o una combinación de estos.

Tal como se usa en la presente, un anticuerpo anti-mutCALR que compite con MPL por la unión a mutCALR significa que el anticuerpo anti-mutCALR se une a mutCALR con una afinidad mayor que MPL. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-mutCALR se une a mutCALR con alrededor de 10 veces, 50 veces, 100 veces, 500 veces o 1000 veces mayor afinidad que MPL. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-mutCALR se une a mutCALR con un IC₅₀ de alrededor de 10 veces, 50 veces, 100 veces, 500 veces o 1000 veces menor que MPL. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-mutCALR se une a mutCALR con un IC₅₀ de entre aproximadamente 0,1 y 1 nM. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-mutCALR se une a mutCALR con un IC₅₀ de alrededor de 0,1 nM, 0,2 nM, 0,3 nM, 0,4 nM, 0,5 nM, 0,6 nM, 0,7 nM, 0,8 nM, 0,9 nM o 1 nM.

Por consiguiente, los anticuerpos o composiciones descritos en la presente se pueden utilizar en métodos para inhibir la actividad de mutCALR, inhibir la actividad de una o más vías de señalización en dirección 3' de MPL, inhibir la proliferación celular oncogénica, inhibir la dimerización de MPL, inhibir la unión de MPL a mutCALR o una combinación de estos en un individuo/paciente que necesita la inhibición mediante la administración de una cantidad eficaz de un anticuerpo descrito en la presente.

Los ejemplos no taxativos de vías de señalización en dirección 3' a MPL incluyen señalización de tirosina cinasa Jano (JAK) y transductores de señal y activadores de transcripción (STAT), proteína cinasa activada por mitógeno (MEK) y cinasa regulada por señal extracelular (ERK), señalización de serina/treonina cinasa (AKT) y señalización de diana de rapamicina en mamíferos (mTOR).

Otro aspecto de la presente descripción se refiere a métodos para tratar una enfermedad o trastorno asociado con mutCALR en un individuo (*por ejemplo*, paciente) mediante la administración al individuo que necesite dicho tratamiento de una cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de uno o más anticuerpos de la presente descripción o una composición farmacéutica de estos. Una enfermedad o trastorno asociado con mutCALR puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que esté directa o indirectamente

ligada a la expresión o actividad de mutCALR.

Otro aspecto de la presente descripción se refiere a métodos para tratar una neoplasia mieloproliferativa en un individuo (*por ejemplo*, paciente) mediante la administración al individuo que necesita dicho tratamiento de una cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de uno o más anticuerpos de la presente descripción o una composición farmacéutica de estos.

Los ejemplos no taxativos de una neoplasia mieloproliferativa incluyen leucemia mielógena crónica, policitemia vera, mielofibrosis primaria, trombocitemia esencial, leucemia neutrofílica crónica, leucemia mielógena aguda, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mielomonocítica crónica, neoplasia mieloproliferativa y síndrome mielodisplásico, que incluye síndrome mielodisplásico con anemia refractaria con sideroblastos en anillo, síndrome mielodisplásico con anemia refractaria y síndrome mielodisplásico con anemia refractaria con exceso de blastos.

Los anticuerpos anti-mutCALR descritos en la presente se pueden usar para tratar, solo o en combinación con otros tratamientos, una neoplasia mieloproliferativa, o se pueden usar, solo o en combinación con otros tratamientos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una neoplasia mieloproliferativa. Los ejemplos no taxativos de otras terapias incluyen un inhibidor de JAK (*por ejemplo*, ruxolitinib, itacitinib), un inhibidor de PI3K (*por ejemplo*, parsaclisib), un tratamiento estándar (*por ejemplo*, IFN-alfa, hidroxiurea, talidomida, lenalidomida, un andrógeno, un agente estimulante de eritropoyetina, un agente quimioterapéutico) o una combinación de estos.

Los ejemplos no taxativos de inhibidores de JAK para su uso como se describe en la presente se proporcionan en la patente estadounidense núm. 7.335.667; patente estadounidense núm. 9.359.358; patente estadounidense núm. 8.691.807; patente estadounidense núm. 9.181.271; y la patente estadounidense núm. 9.034.884, cada una de las cuales se incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad.

Los ejemplos no taxativos de inhibidores de PI3K para su uso tal como se describe en la presente se proporcionan en la patente estadounidense núm. 9.108.984; patente estadounidense núm. 9.062.055; patente estadounidense núm. 8.759.359; y la patente estadounidense núm. 9.434.746, cada una de las cuales se incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad.

Los términos “individuo”, “paciente” o “sujeto”, utilizados indistintamente, se refieren a cualquier animal, incluidos mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos o primates y, más preferentemente,

humanos (*es decir*, un sujeto humano).

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” hace referencia a la cantidad de anticuerpo activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal buscada en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico.

Tal como se usa en la presente, el término “tratar” o “tratamiento” se refiere a uno o más de (1) inhibir *la enfermedad*; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que padece o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o *trastorno* (*es decir*, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología); y (2) mejorar *la enfermedad*; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que padece o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (*es decir*, revertir la patología y/o sintomatología) tal como reducir la gravedad de la enfermedad.

En algunas modalidades, los anticuerpos de la invención son útiles para prevenir o reducir el riesgo de desarrollar cualquiera de las enfermedades mencionadas en la presente; *por ejemplo*, prevenir o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimenta o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad.

Composiciones farmacéuticas

Un anticuerpo anti-mutCALR descrito en la presente se puede formular como una composición farmacéutica para administración a un sujeto, *por ejemplo*, para tratar una enfermedad o trastorno descrito en la presente. Comúnmente, una composición farmacéutica incluye un portador farmacéuticamente aceptable. Tal como se usa en la presente, “portador farmacéuticamente aceptable” incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y que retrasan la absorción y similares que son fisiológicamente compatibles. La composición puede incluir una sal farmacéuticamente aceptable, *por ejemplo*, una sal de adición de ácido o una sal de adición de base (véase, *por ejemplo*, Berge, S.M., et al. (1977) J. Pharm. Sci. 66:1-19).

La formulación farmacéutica es una técnica bien establecida y se describe adicionalmente, *por ejemplo*, en Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20° ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2000) (ISBN: 0683306472); Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7° Ed., Lippincott Williams & Wilkins Publishers (1999)

(ISBN: 0683305727); y Kibbe (ed.), Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association, 3° ed. (2000) (ISBN: 091733096X).

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en una variedad de formas. Estas incluyen, por ejemplo, formas de dosificación líquidas, semisólidas y sólidas, tales como soluciones líquidas (*por ejemplo*, soluciones inyectables e infusibles), dispersiones o suspensiones, comprimidos, píldoras, polvos, liposomas y supositorios. La forma preferida puede depender del modo previsto de administración y aplicación terapéutica. Típicamente, las composiciones de los agentes que se describen en la presente se encuentran en forma de soluciones inyectables o infundibles.

- 10 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en una variedad de formas. Estas incluyen, por ejemplo, formas de dosificación líquidas, semisólidas y sólidas, tales como soluciones líquidas (*por ejemplo*, soluciones inyectables e infusibles), dispersiones o suspensiones y liposomas. Una forma adecuada puede depender del modo de administración y la aplicación terapéutica previstos. Típicamente, las composiciones de los agentes que se describen en la presente se encuentran en forma de soluciones inyectables o infundibles.

- 15 La composición se puede formular como una solución, microemulsión, dispersión, liposoma u otra estructura ordenada adecuada para almacenamiento estable a alta concentración o como una preparación liofilizada. Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar mediante la incorporación de un anticuerpo anti-mutCALR descrito en la presente en la cantidad requerida en un solvente adecuado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización filtrada. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación de un agente descrito en la presente en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de los polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son el secado al vacío y la liofilización, que proporcionan un polvo de un agente que se describe en la presente y cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución de este filtrada previamente en condiciones estériles. La absorción prolongada de composiciones inyectables puede lograrse mediante la inclusión en la composición de un agente que retrase la absorción, por ejemplo, sales de monoestearato.

Los anticuerpos anti-mutCALR también se pueden formular como liposomas preparados mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas formuladas para administración subcutánea pueden ser

adecuadas en algunas circunstancias porque el sujeto puede autoadministrarse la composición farmacéutica. Las formulaciones farmacéuticas para administración subcutánea pueden comprender además formulaciones de proteínas que comprenden arginina-HCl, histidina y/o polisorbato, que pueden conferir mayor potencia, mayor semivida en suero o mayor solubilidad a los anticuerpos anti-mutCALR.

Administración

El anticuerpo anti-mutCALR se puede administrar a un sujeto, *por ejemplo*, un sujeto que lo necesite, *por ejemplo*, un sujeto humano, mediante una variedad de métodos. Para muchas aplicaciones, la vía de administración puede ser inyección o infusión intravenosa (IV), inyección subcutánea (SC), intraperitoneal (IP) o inyección intramuscular.

La ruta y/o el modo de administración del anticuerpo también se pueden adaptar para el caso individual, *por ejemplo*, mediante el monitoreo del sujeto, *por ejemplo*, mediante el uso de imágenes tomográficas, *por ejemplo*, para visualizar un tumor.

El anticuerpo anti-mutCALR se puede administrar como una dosis fija o en una dosis de mg/kg de peso del paciente. La dosis también se puede elegir para reducir o evitar la producción de anticuerpos contra el anticuerpo anti-mutCALR. Los regímenes de dosificación se ajustan para proporcionar la respuesta deseada, *por ejemplo*, una respuesta terapéutica o un efecto terapéutico combinatorio. Generalmente, se pueden utilizar dosis del anticuerpo anti-mutCALR (y opcionalmente un segundo agente) con el fin de proporcionar a un sujeto el agente en cantidades biodisponibles.

La forma de unidad de dosificación o “dosis fija” o “dosis constante”, tal como se usa en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido y opcionalmente en asociación con el otro agente. Se pueden administrar dosis únicas o múltiples. Alternativamente, o además, el anticuerpo se puede administrar mediante infusión continua.

La descripción también proporciona un kit que comprende uno o más recipientes de un anticuerpo anti-mutCALR o una formulación farmacéutica de este, opcionalmente con uno o más agentes profilácticos o terapéuticos adicionales útiles para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, y opcionalmente con instrucciones para usar el anticuerpo anti-mutCALR o una formulación farmacéutica de este.

Las instrucciones relacionadas con el uso de un anticuerpo anti-mutCALR generalmente incluyen información en cuanto a la dosificación, el cronograma de dosificación y la vía de administración para el tratamiento previsto. Los recipientes pueden ser dosis unitarias, paquetes a granel (*por ejemplo*, paquetes de dosis múltiples) o dosis de subunidades. Las instrucciones suministradas en los kits de la descripción son típicamente instrucciones escritas en una etiqueta o prospecto. El prospecto indica que se utiliza un anticuerpo anti-mutCALR para tratar, retrasar la aparición y/o aliviar una neoplasia mieloproliferativa.

Detección y diagnóstico

- 10 La CALR mutante se puede detectar en una muestra biológica de un sujeto que tiene una neoplasia mieloproliferativa. Por lo tanto, un aspecto de la presente descripción proporciona un método para detectar una mutación de exón 9 de CALR en la muestra biológica de un sujeto, donde el método comprende obtener una muestra biológica de un sujeto que tiene o se sospecha que tiene una neoplasia mieloproliferativa y poner en contacto la muestra con un anticuerpo anti-mutCALR descrito en la presente de modo que el anticuerpo anti-mutCALR se una a la proteína mutCALR si la proteína mutCALR está presente en la muestra biológica.

- 15 Otro aspecto de la presente descripción proporciona un método para diagnosticar un sujeto con una neoplasia mieloproliferativa, donde el método comprende obtener una muestra biológica de un sujeto que tiene o se sospecha que tiene una neoplasia mieloproliferativa y poner en contacto la muestra con un anticuerpo anti-mutCALR descrito en la presente de modo que el anticuerpo anti-mutCALR se una a la proteína mutCALR si la proteína mutCALR está presente en la muestra biológica.

- 20 La muestra biológica puede ser una muestra de sangre, una muestra de médula ósea o una muestra de suero. En algunas modalidades, la muestra biológica es fresca o congelada. En algunas modalidades, la muestra biológica es fija, por ejemplo, en formaldehído o paraformaldehído.

- Los ejemplos no taxativos de una neoplasia mieloproliferativa que se pueden diagnosticar con el presente método incluyen leucemia mielógena crónica, policitemia vera, mielofibrosis primaria, trombocitemia esencial, leucemia neutrofílica crónica, leucemia mielógena aguda, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mielomonocítica crónica, neoplasia mieloproliferativa y síndrome mielodisplásico, que incluye síndrome mielodisplásico con anemia refractaria con sideroblastos en anillo, síndrome mielodisplásico con anemia refractaria y síndrome mielodisplásico con anemia refractaria con exceso de blastos.

Un anticuerpo anti-mutCALR descrito en la presente para usar en los presentes métodos de detección o diagnóstico también puede comprender (por ejemplo, estar conjugado con) una etiqueta detectable. Las etiquetas detectables adecuadas incluyen un radioisótopo, una nanopartícula, un compuesto fluorescente, un compuesto bioluminiscente, un compuesto quimioluminiscente, un quelante de metal, perlas magnéticas, perlas metálicas, partículas coloidales, tintes fluorescentes, reactivos densos en electrones, enzimas (por ejemplo, tal como se usan en un ELISA), biotina, digoxigenina o haptenos. Las técnicas adecuadas para conjugar agentes de diagnóstico con anticuerpos son conocidas en la técnica (ver, por ejemplo, Jazayeri et al., *Sensing and Bio-Sensing Research* (2016); 9:17–22 y Balasubramanya, *Mater. Methods* (2018); 8:2670).

Un anticuerpo anti-mutCALR descrito en la presente unido a la proteína mutCALR, ya sea etiquetado o no etiquetado, se puede detectar mediante cualquier método de detección adecuado, que incluye técnicas inmunológicas tales como inmunohistoquímica (IHC), inmunocitoquímica, inmunoensayo de transferencia Western o ELISA; métodos basados en gel o transferencia; espectrometría de masas; citometría de flujo; o clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS).

La descripción también proporciona un kit para el diagnóstico de una neoplasia mieloproliferativa que comprende uno o más recipientes de un anticuerpo anti-mutCALR descrito en la presente o una formulación de diagnóstico de este, y opcionalmente con instrucciones para usar el anticuerpo anti-mutCALR o una formulación de diagnóstico de este para detectar una mutación de exón 9 de mutCALR o diagnosticar una neoplasia mieloproliferativa.

Los siguientes son ejemplos de prácticas de la invención. no se debe considerar que limiten el alcance de la invención de forma alguna.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar mejor la invención reivindicada y no se interpretarán como limitantes del alcance de la invención. En la medida en que se mencionan los materiales específicos, es meramente con fines ilustrativos y no se pretende limitar la invención. Un experto en la técnica puede desarrollar medios o reactivos equivalentes sin el ejercicio de la capacidad inventiva y sin apartarse del alcance de la invención.

Ejemplo 1: Generación de anticuerpos anti-mutCALR

Para generar anticuerpos monoclonales anti mutCALR humanos, se inmunizaron ratones con un plásmido que codifica MPL humano y un segundo plásmido que codifica mutCalR tipo 1 humano. Las secuencias para CalR y MPL mutantes se clonaron en el plásmido de expresión de pVAC2 (Invivogen). A continuación se muestran las secuencias de nucleótidos utilizadas en los vectores, así como las secuencias de las proteínas codificadas.

Secuencia de nucleótidos de MPL humano:

```

10  ATGCCCTCCTGGGCCCTCTTCATGGTCACCTCCTGCCTCCTCCTGGCCCCCTCAAACCT
    GGCCCAAGTCAGCAGCCAAGATGTCTCCTTGCTGGCATCAGACTCAGAGCCCCTGAAGT
    GTTCTCCCGAACATTTGAGGACCTCACTTGCTTCTGGGATGAGGAAGAGGCAGCGCCC
    AGTGGGACATACCAGCTGCTGTATGCCTACCCGCGGGAGAAGCCCCGTGCTTGCCCCC
    TGAGTTCCAGAGCATGCCCCACTTTGGAACCCGATACGTGTGCCAGTTTCCAGACCAG
    GAGGAAGTGCGTCTCTTCTTTCCGCTGCACCTCTGGGTGAAGAATGTGTTCTAAACCA
15  GACTCGGACTCAGCGAGTCCTCTTTGTGGACAGTGTAGGCCTGCCGGCTCCCCCAGT
    ATCATCAAGGCCATGGGTGGGAGCCAGCCAGGGGAACCTCAGATCAGCTGGGAGGAGC
    CAGCTCCAGAAATCAGTGATTTCTGAGGTACGAACTCCGCTATGGCCCCAGAGATCCC
    AAGAACTCCACTGGTCCACGGTCATACAGCTGATTGCCACAGAAACCTGCTGCCCTGC
    TCTGCAGAGGCCTCACTCAGCCTCTGCTCTGGACCAGTCTCCATGTGCTCAGCCCACAA
20  TGCCCTGGCAAGATGGACCAAAGCAGACCTCCCCAAGTAGAGAAGCTTCAGCTCTGACA
    GCAGAGGGTGGAAGCTGCCTCATCTCAGGACTCCAGCCTGGCAACTCCTACTGGCTGC
    AGCTGCGCAGCGAACCTGATGGGATCTCCCTCGGTGGCTCCTGGGGATCCTGGTCCCT
    CCCTGTGACTGTGGACCTGCCTGGAGATGCAGTGGCACTTGGACTGCAATGCTTTACCT
    TGGACCTGAAGAATGTTACCTGTCAATGGCAGCAACAGGACCATGCTAGCTCCCAAGGC
25  TTCTTCTACCACAGCAGGGCACGGTGCTGCCCCAGAGACAGGTACCCCATCTGGGAGA
    ACTGCGAAGAGGAAGAGAAAACAAATCCAGGACTACAGACCCACAGTTCTCTCGCTGC
    CACTTCAAGTCACGAAATGACAGCATTATTCACATCCTTGTGGAGGTGACCACAGCCCC
    GGGTACTGTTACAGCTACCTGGGCTCCCCTTTCTGGATCCACCAGGCTGTGCGCCTCC
    CCACCCCAAACCTTGCACTGGAGGGAGATCTCCAGTGGGCATCTGGAATTGGAGTGGCA
30  GCACCCATCGTCCTGGGCAGCCCAAGAGACCTGTTATCAACTCCGATACACAGGAGAAG
    GCCATCAGGACTGGAAGGTGCTGGAGCCGCCTCTCGGGGCCCGAGGAGGGACCCTGG
    AGCTGCGCCCCGCGATCTCGCTACCGTTTACAGCTGCGCGCCAGGCTCAACGGCCCCAC
    CTACCAAGGTCCCTGGAGCTCGTGGTCCGACCCAACTAGGGTGGAGACCGCCACCGAG
  
```

ACCGCCTGGATCTCCTTGGTGACCGCTCTGCATCTAGTGCTGGGCCTCAGCGCCGTCC
 TGGGCCTGCTGCTGCTGAGGTGGCAGTTTCCTGCACACTACAGGAGACTGAGGCATGC
 CCTGTGGCCCTCACTTCCAGACCTGCACCGGGTCCTAGGCCAGTACCTTAGGGACACT
 GCAGCCCTGAGCCCGCCCAAGGCCACAGTCTCAGATACCTGTGAAGAAGTGGAACCCA
 5 GCCTCCTTGAAATCCTCCCCAAGTCCTCAGAGAGGACTCCTTTGCCCCTGTGTTCTCC
 CAGGCCCAGATGGACTACCGAAGATTGCAGCCTTCTTGCCTGGGGACCATGCCCTGT
 CTGTGTGCCACCCATGGCTGAGTCAGGGTCCTGCTGTACCACCCACATTGCCAACCAT
 TCCTACCTACCACTAAGCTATTGGCAGCAGCCT (SEQ ID NO:323)

10 Secuencia de aminoácidos de MPL humana:

MPSWALFMVTSCLLAPQNLAQVSSQDVSLLASDSEPLKCFSRTFEDLTCFWDEEEAAPSG
 TYQLLYAYPREKPRACPLSSQSMPHFGTRYVCQFPDQEEVRLFFPLHLWVKNVFLNQTRTQ
 RVLFDVSVGLPAPPSIIKAMGGSQPGELQISWEEPAPEISDFLRYELRYGPRDPKNSTGPTVI
 QLIATETCCPALQRPHSASALDQSPCAQPTMPWQDGPQTSPSREASALTAEGGSCLISGL
 15 QPGNSYWLQLRSEPDGISLGGSWGWSLPTVDLPGDAVALGLQCFTLDLKNVTCQWQQ
 QDHASSQGFFYHSRARCPRDRYPIWENCEEEKTNPLQTPQFSRCHFCSRNDSSIIHILVE
 VTTAPGTVHSYLGSPFWIHQAVRLPTPNLHWREISSGHLELEWQHPSSWAAQETCYQLRYT
 GEGHQDWKVLEPPLGARGGTLELRPRSRYRLQLRARLNGPTYQGPWSSWSDPTRVETAT
 ETAWISLVLTALHLVLGLSAVLGLLLLWQFPAHYRRLRHALWPSLPDLHRVLGQYLRDTAAL
 20 SPPKATVSDTCEEVEPSLLEILPKSSERTPLPLCSSQAQMDYRRLQPSCLGTMPLSVCPMA
 ESGSCCTTHIANHSYLPYSYWQQP (SEQ ID NO:324)

Secuencia de nucleótidos MutCALR tipo 1 humana:

ATGCTGCTATCCGTGCCGCTGCTGCTCGGCCTCCTCGGCCTGGCCGTCGCCGAGCCTG
 25 CCGTCTACTTCAAGGAGCAGTTTCTGGACGGAGACGGGTGGACTTCCCGCTGGATCGA
 ATCCAAACACAAGTCAGATTTTGGCAAATTCGTTCTCAGTTCCGGCAAGTTCTACGGTGA
 CGAGGAGAAAGATAAAGGTTTGCAGACAAGCCAGGATGCACGCTTTTATGCTCTGTCGG
 CCAGTTTCGAGCCTTTTCAGCAACAAAGGCCAGACGCTGGTGGTGCAGTTCACGGTGAAA
 CATGAGCAGAACATCGACTGTGGGGGCGGCTATGTGAAGCTGTTTCCTAATAGTTTGA
 30 CCAGACAGACATGCACGGAGACTCAGAATACAACATCATGTTTGGTCCCGACATCTGTG
 GCCCTGGCACCAAGAAGGTTTCATGTCATCTTCAACTACAAGGGCAAGAACGTGCTGATC
 AACAAAGGACATCCGTTGCAAGGATGATGAGTTTACACACCTGTACACACTGATTGTGCG
 GCCAGACAACACCTATGAGGTGAAGATTGACAACAGCCAGGTGGAGTCCGGCTCCTTG

GAAGACGATTGGGACTTCCTGCCACCCAAGAAGATAAAGGATCCTGATGCTTCAAACC
 GGAAGACTGGGATGAGCGGGCCAAGATCGATGATCCCACAGACTCCAAGCCTGAGGAC
 TGGGACAAGCCCCGAGCATATCCCTGACCCTGATGCTAAGAAGCCCCGAGGACTGGGATG
 AAGAGATGGACGGAGAGTGGGAACCCCCAGTGATTGAGAACCCCTGAGTACAAGGGTGA
 5 GTGGAAGCCCCGGCAGATCGACAACCCAGATTACAAGGGCACTTGGATCCACCCAGAA
 ATTGACAACCCCCGAGTATTCTCCCGATCCCAGTATCTATGCCTATGATAACTTTGGCGTG
 CTGGGCCTGGACCTCTGGCAGGTCAAGTCTGGCACCATCTTTGACAACCTTCCTCATCAC
 CAACGATGAGGCATACGCTGAGGAGTTTGGCAACGAGACGTGGGGCGTAACAAAGGCA
 GCAGAGAAACAAATGAAGGACAAACAGGACGAGGAGCAGAGGACAAGGAGGATGATGA
 10 GGACAAAGATGAGGATGAGGAGGATGAGGAGGACAAGGAGGAAGATGAGGAGGAAGA
 TGTCCCCGGCCAGGCCAAGGACGAGCTGTAGAGAGGCCTGCCTCCAGGGCTGGACTG
 AGGCC (SEQ ID NO:325)

Secuencia de aminoácidos de mutCALR tipo I humana:

15 MLLSVPLLLGLLGLAVAEPVYFKEQFLDGDGWTSRWIESKHKSDFGKFVLSSGKFYGDDEEK
 DKGLQTSQDARFYALSASFEPFSNKGQTLVVQFTVKHEQNIDCGGGYVKLFPNSLDQDTMH
 GDSEYNIMFGPDICGPGTKKVHVIFNYKGKNVLINKDIRCKDDEFTHLYTLIVRPDNTYEVKID
 NSQVESGSLEDDWDFLPPKKIKDPDASKPEDWDERAKIDDPTDSKPEDWDKPEHIPDPDAK
 KPEDWDEEMDGEWEPPVIQNPEYKGEWKPRQIDNPDYKGTWIHPEIDNPEYSPDPSIYAYD
 20 NFGVLGLDLWQVKSGTIFDNFLITNDEAYAEFFGNETWGVTKAAEKQMKDKQDEEQRTTR
 MMRTKMRMRMRTRRKMRKMSPARPRTSCREACLQGWTEA (SEQ ID NO:320)

Los plasmablastos se aislaron del bazo de ratón y los ganglios linfáticos mediante citometría de flujo. Las secuencias de anticuerpos de los plasmablastos se determinaron utilizando secuenciación de linfocitos B emparejados 10x Genomics VH/VL. Los pares VH/VL
 25 murinos se expresaron como quimeras con hulgG1 Fc y se analizaron para determinar la unión y funcionalidad. Se produjo un anticuerpo designado clon 54 mediante este proceso. Además, se realizaron múltiples rondas de selección de bibliotecas de visualización de fagos de un solo donante y de múltiples donantes de acuerdo con el método de Erasmus et al., Biología de las Comunicaciones 4, artículo núm. 350 (2021). Las bibliotecas de fagos se
 30 enriquecieron para 2 o 3 rondas en proteína de fusión MBP-mutCalR Tipo 1 biotinilada (Cepter Biopartners) con anulación de la selección usando MBP (Rockland Immunochemicals) y perlas de estreptavidina (Thermo Fisher) cada ronda (ver, *por ejemplo*, Ejemplo 2). Los casetes de scFv de los grupos de bibliotecas que muestran el enriquecimiento específico más fuerte para

mutCalR luego se recombinaron en un vector de visualización de levadura para crear bibliotecas de visualización de levadura. Estos se seleccionaron en cuatro rondas usando concentraciones decrecientes de MBP-mutCalR con y sin bloqueo con un péptido revuelto o péptido de oligolisina (polímeros de Alamanda). En la ronda final de selección, la levadura

5 también se seleccionó para unirse a un péptido largo mutCalR biotinilado (Biot-LC-MKDKQDEEQRTTRMMRTKMRMRMRRTTRRKMRMKSPARPRTSSREASLQGWTEA; SEQ ID NO:332) o péptido corto (Biot-LC-MKDKQDEEQRTTRMMRTKMRMRMRRTTRRK; SEQ ID NO:333). Se obtuvieron secuencias únicas a partir de la salida de clasificación final mediante secuenciación de Sanger de colonias de levadura. Para el análisis, estos scFv se

10 reformatearon mediante clonación en un vector de expresión de IgG1 humana, luego se expresaron y purificaron a partir de célula Expi293F (Thermo Fisher, cat. #A14635) sobrenadantes. La proteína de fusión MBP-mutCalR tipo 1 utilizada en este experimento es:

15 HHHHHHMKIEEGKLVIWINGDKGYNGLAIEVGKKFEKDTGIKVTVEHPDKLEEKFPQVAATGD
 GPDIIFWAHDRFGGYAQSGLLAEITPDKAFQDKLYPFTWDAVRYNGKLIAYPIAVEALSLIYNK
 DLLPNPPKTWEEIPALDKELKAKGKSALMFNLQEPYFTWPLIAADGGYAFKYENGKYDIKDV
 GVDNAGAKAGLTFLVDLIKHKHMNADTDYSIAEAFNKGETAMTINGPWAWSNIDTSKVNYG
 VTVLPTFKGQPSKPFVGVLSAGINAASPNKELAKEFLENYLLTDEGLEAVNKDKPLGAVALKS
 YEEELAKDPRIAATMENAQKGEIMPNIQMSAFWYAVRTAVINAASGRQTVDEALKDAQTNS
 SSLEVLFFQGPGLNDIFEAQKIEWHEENLYFQGEPAVYFKEQFLDGDGWTSRWIEKHKSDFG
 20 KFVLSSGKFYGDDEEKDKGLQTSQDARFYALSASFEPFSNKGQTLVVQFTVKHEQNIDCGGG
 YVKLFPNSLDQTDHMGDSEYNIMFGPDICGPGTKKVHVIFNYKGKNVLINKDIRCKDDEFTHL
 YTLIVRPDNTYEVKIDNSQVESGSLEDDWDFLPPKKIKDPDASKPEDWDERAKIDDPTDSKP
 EDWDKPEHIPDPDAKKPEDWDEEMDGEWEPPVIQNPEYKGEWKPRQIDNPDYKGTWIHPE
 IDNPEYSPDPSIYAYDNFGVLGLDLWQVKSGTIFDNFLITNDEAYAEFEFGNETWGVTKAAEK
 25 QMKDKQDEEQRTTRMMRTKMRMRMRRTTRRKMRMKSPARPRTSCREACLQGWTEA
 (SEQ ID NO:334)

Las secuencias de aminoácidos de las seis CDR para cada uno de los 54 clones únicos se muestran en la **Tabla 1**. Las secuencias de cadena pesada, VH, cadena ligera y VL de cada

30 clon se muestran en la **Tabla 4**.

Se introdujeron mutaciones en tres de los clones identificados (clones 6, 15 y 17) para generar 161 clones mutantes únicos (clones 55-215). Las secuencias de aminoácidos de las seis CDR para cada uno de los clones mutantes se muestran en la **Tabla 2**. En la **Tabla 5** se muestran

secuencias de cadena ligera y cadena pesada de los clones originales (clones 6, 15 y 17) y clones mutantes (clones 55-215). Una de estas mutaciones a la cadena pesada, N297A, dio como resultado mutantes “nulos” de la función efectora de Fc, donde la función efectora de Fc, particularmente ADCC, se eliminó o se eliminó sustancialmente. Como se puede observar a partir de los datos de actividad en los Ejemplos, aquellos anticuerpos con mutaciones nulas de efector de Fc de N297A tienen una afinidad de unión generalmente aumentada para mutCALR que aquellos anticuerpos sin una mutación nula de efector de Fc.

10

Tabla 1. Secuencias de CDR.

Núm. de clon	Grupo	CDR1 de VH	CDR2 de VH	CDR3 de VH	CDR1 de VL	CDR2 de VL	CDR3 de VL
1	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETMYAEKFQ G (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNYIGSKSVH (SEQ ID NO:26)	DDGDRPS (SEQ ID NO:53)	QVWDSISDHVV (SEQ ID NO:69)
2	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETMYAEKFQ G (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSIDHLI (SEQ ID NO:70)
3	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETMYAERFQ G (SEQ ID NO:8)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
4	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETMYAEKFQ G (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
5	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETMYAEKFQ G (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	VGTFNGSKNVH (SEQ ID NO:29)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
6	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETMYAEKFQ G (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYV S (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
7	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETMYAEKFQ G (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	VGTFNGSKNVH (SEQ ID NO:29)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
8	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETMYAEKFQ G (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHL V (SEQ ID NO:73)
9	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETMYAEKFQ G (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDRDRPS (SEQ ID NO:56)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)

10	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETMYAEKFQ G (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSEGVH (SEQ ID NO:31)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
11	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETMYAEKFQ G (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVGGYNYV S (SEQ ID NO:30)	DVSKRPS (SEQ ID NO:57)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
12	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETMYAEKFQ G (SEQ ID NO:9)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVN (SEQ ID NO:32)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
13	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETMYAEKFQ G (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVF (SEQ ID NO:33)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHL V (SEQ ID NO:73)
14	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETMYAEKFQ G (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGYNIKSKFVH (SEQ ID NO:34)	DDDRPS (SEQ ID NO:56)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
15	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETMYAEKFQ G (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKSVH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
16	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETMYAEKFQ G (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNTGSKSVH (SEQ ID NO:35)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
17	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETMYAEKFQ G (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEIVH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSDHLI (SEQ ID NO:72)
18	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETMYAEKFQ G (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPL (SEQ ID NO:58)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
19	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETMYAEKFQ G (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSNIGDIRVH (SEQ ID NO:37)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
20	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETMYAEKFQ G (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKGVH (SEQ ID NO:38)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
21	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETMYAEKFQ G (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVN (SEQ ID NO:32)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
22	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETMYAEKFQ G (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKNVH (SEQ ID NO:39)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
23	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETMYAEKFQ G (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGIKSVH (SEQ ID NO:40)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
24	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETMYAEKLQ G (SEQ ID NO:10)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)

25	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETMYAEKFQ G (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGRKAVH (SEQ ID NO:41)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
26	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETMYAEKFQ G (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSIDHLI (SEQ ID NO:70)
27	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETMYAEKFQ G (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGIKSVH (SEQ ID NO:40)	DDDRPS (SEQ ID NO:56)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
28	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETMYAEKFQ G (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDADSDQLI (SEQ ID NO:74)
29	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETMYAEKFQ G (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSDILLI (SEQ ID NO:75)
30	1	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETMYAEKFQ G (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGTKSVH (SEQ ID NO:118)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
31	2	DYFIH (SEQ ID NO:2)	LVDPEGETIYAEKFQ (SEQ ID NO:11)	PGGILTDPDAFDI (SEQ ID NO:19)	TGTSSDVGGYNYV S (SEQ ID NO:30)	DVNRPS (SEQ ID NO:59)	SSYIPSTRWV (SEQ ID NO:76)
32	2	DYFIH (SEQ ID NO:2)	LVDPEGETIYAEKFQ (SEQ ID NO:11)	PGGILTDPDAFDI (SEQ ID NO:19)	TGTSSDVGGYNYV S (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	SSYTSSSTPYV (SEQ ID NO:77)
33	2	DYFIH (SEQ ID NO:2)	LVDPEGETIYAEKFQ (SEQ ID NO:11)	PGGILTDPDAFDI (SEQ ID NO:19)	AGTGSDVGGYNYH VS (SEQ ID NO:42)	DVNRPS (SEQ ID NO:59)	SSYIPSTRWV (SEQ ID NO:76)
34	2	DYFIH (SEQ ID NO:2)	LVDPEGETIYAEKFQ (SEQ ID NO:11)	PGGILTDPDAFDI (SEQ ID NO:19)	TGTSSDVGGYNYV S (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	SSYTSSSTYV (SEQ ID NO:78)
35	2	DYFIH (SEQ ID NO:2)	LVDPEGETIYAEKFQ (SEQ ID NO:12)	PGGILTDPDAFDI (SEQ ID NO:19)	TGTSSDVGGYNYV S (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	SSYTSSSTPYV (SEQ ID NO:77)
36	2	DYFIH (SEQ ID NO:2)	LVDPEGETIYAEKFQ (SEQ ID NO:11)	PGGILTDPDAFDI (SEQ ID NO:19)	AGTGSDVGGYNYV S (SEQ ID NO:43)	DVNRPS (SEQ ID NO:59)	SSYTSSSTFYV (SEQ ID NO:79)
37	2	DYFIH (SEQ ID NO:2)	LVDPEGETIYAEKFQ (SEQ ID NO:11)	PGGILTDPDAFDI (SEQ ID NO:19)	TGTSSDVGGYNYV S (SEQ ID NO:30)	DVSNRPS (SEQ ID NO:60)	SSYTSSSTFYV (SEQ ID NO:79)
38	3	SYAIS (SEQ ID NO:3)	LVDPEGETIYAEKFRG (SEQ ID NO:13)	EESYGP (SEQ ID NO:20)	QASQDISNYLN (SEQ ID NO:44)	DASNLET (SEQ ID NO:61)	QQLNSYPLT (SEQ ID NO:80)
39	3	SYAIS (SEQ ID NO:3)	LVDPEGETIYAEKFQ (SEQ ID NO:11)	EESYGP (SEQ ID NO:20)	QASQDISNYLD (SEQ ID NO:45)	DASNLET (SEQ ID NO:61)	QQLNSYPLT (SEQ ID NO:80)

40	4	ESSMH (SEQ ID NO:4)	LVDPEDGETIYAQKFQG (SEQ ID NO:14)	EEWSGDGDDAF DI (SEQ ID NO:21)	SGSSSNIGSYSVS (SEQ ID NO:46)	DNNKRPS (SEQ ID NO:62)	GTWDSLSAW V (SEQ ID NO:81)
41	4	ELSMH (SEQ ID NO:5)	LVDPEDGETIYAQKFQG (SEQ ID NO:14)	EEWSGDGDDAF DI (SEQ ID NO:21)	SGSSSNIGSYSVS (SEQ ID NO:46)	DNNKRPS (SEQ ID NO:62)	GTWDSLSAW V (SEQ ID NO:81)
42	4	ELSMH (SEQ ID NO:5)	LVDPEDGETIYAQKFQG (SEQ ID NO:14)	EEWSGDGDDAF DI (SEQ ID NO:21)	SGSSSNIGSYSVS (SEQ ID NO:46)	DDNKRPS (SEQ ID NO:63)	GTWDSLSAW V (SEQ ID NO:81)
43	6	SYAIS (SEQ ID NO:3)	GIPIFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO:15)	SPLRGSGWYW HYYYGMDV (SEQ ID NO:22)	GGNNIRAKHVH (SEQ ID NO:47)	QDSKRPS (SEQ ID NO:64)	QAWDSSTVV (SEQ ID NO:82)
44	6	SYAIS (SEQ ID NO:3)	GIPIFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO:15)	SPLRGSGWYW HYYYGMDV (SEQ ID NO:22)	GGNNIRSKSVH (SEQ ID NO:48)	QDSKRPS (SEQ ID NO:64)	QAWDSNTVV (SEQ ID NO:83)
45	6	SYAIS (SEQ ID NO:3)	GIPIFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO:15)	SPLRGSGWYW HYYYGMDV (SEQ ID NO:22)	GGNNIRKSVH (SEQ ID NO:49)	RDSNRPS (SEQ ID NO:65)	QVWDSSTVV (SEQ ID NO:84)
46	6	SYAIS (SEQ ID NO:3)	GIPIFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO:15)	SPLRGSGWYW HYYYGMDV (SEQ ID NO:22)	GGNNIRSKSVH (SEQ ID NO:48)	QDSKRPS (SEQ ID NO:64)	QVWDSSTAV (SEQ ID NO:85)
47	6	SYAIS (SEQ ID NO:3)	GIPIFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO:15)	SPLRGSGWYW HYYYGMDV (SEQ ID NO:22)	GGNKIGTKSVH (SEQ ID NO:50)	RDSNRPS (SEQ ID NO:65)	QVWDSSTVV (SEQ ID NO:84)
48	6	SYAIS (SEQ ID NO:3)	GIPIFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO:15)	SPLRGSGWYW HYYYGMDV (SEQ ID NO:22)	GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:28)	QDRKRPS (SEQ ID NO:66)	QAWDSSTAV (SEQ ID NO:86)
49	6	SYAIS (SEQ ID NO:3)	GIPIFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO:15)	SPLRGSGWYW HYYYGMDV (SEQ ID NO:22)	GGNNIRAKHVH (SEQ ID NO:47)	QDSKRPS (SEQ ID NO:64)	QVWDSSTVV (SEQ ID NO:84)
50	6	SYAIS (SEQ ID NO:3)	GIPIFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO:15)	SPLRGSGWYW HYYYGMDV (SEQ ID NO:22)	GGNNIGTKSVH (SEQ ID NO:118)	QDRKRPS (SEQ ID NO:66)	QVWDSSTEV (SEQ ID NO:87)
51	6	SYAIS (SEQ ID NO:3)	GIPIFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO:15)	SPLRGSGWYW HYYYGMDV (SEQ ID NO:22)	GGNKIGTKSVH (SEQ ID NO:50)	QDSKRPS (SEQ ID NO:64)	QAWGSSTVV (SEQ ID NO:88)
52	12	ELSMH (SEQ ID NO:5)	LVDPEDGETIYAEKFQG (SEQ ID NO:11)	TIGDDYFDY (SEQ ID NO:23)	QASQDISNYLN (SEQ ID NO:44)	DASNLET (SEQ ID NO:61)	QQYDNLPLT (SEQ ID NO:89)
53	13	ELSMH (SEQ ID NO:5)	GFDPEDGETIYAQKFQG (SEQ ID NO:16)	DIQGLAEFDY (SEQ ID NO:24)	TGTNTDVGAYIDVS (SEQ ID NO:51)	DVSKWPS (SEQ ID NO:67)	CSYAGNHSFS (SEQ ID NO:90)

54	14	TSGMGVG (SEQ ID NO:6)	HIWWDDDKYYNPYLKN (SEQ ID NO:17)	SAYGSTYGY (SEQ ID NO:25)	KASQSVDDYDGDSF MN (SEQ ID NO:52)	TASILES (SEQ ID NO:68)	QQSNEDPWT (SEQ ID NO:91)
----	----	--------------------------	------------------------------------	-----------------------------	-------------------------------------	---------------------------	-----------------------------

Tabla 2. CDR de clones mutantes.

Núm. de clon	Mutaciones de cadena pesada	Mutaciones de cadena ligera	CDR1 de VH	CDR2 de VH	CDR3 de VH	CDR1 de VL	CDR2 de VL	CDR3 de VL
6	Original	Original	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
55	N297A	Clon original 6 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
56	D54A N297A	Clon original 6 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDAGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
57	D54S N297A	Clon original 6 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
58	D54E N297A	Clon original 6 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
59	G55A N297A	Clon original 6 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDAETM YAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
60	R82aS T83R L89V N297A	Clon original 6 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
61	D54A R82aS T83R L89V N297A	Clon original 6 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDAGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
62	D54S R82aS T83R	Clon original 6 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)

	L89V N297A	pesada)				NO:30)		NO:71)
63	D54E R82aS T83R L89V N297A	Clon original 6 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPEGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
64	G55A R82aS T83R L89V N297A	Clon original 6 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDAETM YAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
65	N297A	Injerto CDR de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
66	D54A N297A	Injerto CDR de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDAGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
67	D54S N297A	Injerto CDR de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
68	D54E N297A	Injerto CDR de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPEGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
69	G55A N297A	Injerto CDR de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDAETM YAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
70	R82aS T83R L89V N297A	Injerto CDR de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
71	D54A R82aS T83R L89V N297A	Injerto CDR de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDAGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
72	D54S R82aS T83R L89V	Injerto CDR de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)

	N297A							
73	D54E R82aS T83R L89V N297A	Injerto CDR de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPEGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
74	G55A R82aS T83R L89V N297A	Injerto CDR de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDAETM YAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
75	N297A	Clon CDR3 6 de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDGGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKS VH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
76	D54A N297A	Clon CDR3 6 de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDAGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKS VH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
77	D54S N297A	Clon CDR3 6 de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDSGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKS VH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
78	D54E N297A	Clon CDR3 6 de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPEGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKS VH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
79	G55A N297A	Clon CDR3 6 de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDAETM YAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKS VH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
80	R82aS T83R L89V N297A	Clon CDR3 6 de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDGGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKS VH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
81	D54A R82aS T83R L89V N297A	Clon CDR3 6 de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDAGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKS VH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
82	D54S R82aS T83R L89V N297A	Clon CDR3 6 de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDSGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKS VH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)

83	D54E R82aS T83R L89V N297A	Clon CDR3 6 de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPEGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKS VH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
84	G55A R82aS T83R L89V N297A	Clon CDR3 6 de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDAETM YAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKS VH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
85	E1Q L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A	Clon original 6 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
86	D54A E1Q L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A	Clon original 6 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDAGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
87	D54S E1Q L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A	Clon original 6 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
88	D54E E1Q L67V V69M V78A R82aS	Clon original 6 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPEGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)

	T83R L89V F91Y N297A							
89	G55A E1Q L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A	Clon original 6 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDAETM YAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
90	E1Q L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A	Injerto CDR de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
91	D54A E1Q L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A	Injerto CDR de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDAGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
92	D54S E1Q L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A	Injerto CDR de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
93	D54E E1Q_	Injerto CDR de línea germinal 3-	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDGETM YAEKFQG	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI

	L67V_ V69M V78A_ R82aS T83R L89V F91Y_ N297A	21		(SEQ ID NO:94)		(SEQ ID NO:30)		(SEQ ID NO:71)
94	G55A E1Q_ L67V V69M V78A R82aS_ T83R L89V F91Y N297A	Injerto CDR de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDAETM YAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
95	E1Q L67V_ V69M V78A R82aS T83R_ L89V F91Y N297A	Clon CDR3 6 de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKS VH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
96	D54A E1Q_ L67V V69M V78A R82aS_ T83R L89V F91Y N297A	Clon CDR3 6 de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDAGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKS VH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
97	D54S E1Q_ L67V V69M V78A R82aS_ T83R L89V	Clon CDR3 6 de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDSGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKS VH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)

	F91Y N297A							
98	D54E E1Q_ L67V V69M V78A R82aS_ T83R L89V F91Y N297A	Clon CDR3 6 de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDEGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKS VH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
99	G55A E1Q_ L67V V69M V78A R82aS_ T83R L89V F91Y N297A	Clon CDR3 6 de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDAETM YAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKS VH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
100	E1Q N297A	Clon original 6 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
101	L67V N297A	Clon original 6 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
102	V69M N297A	Clon original 6 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
103	V78A N297A	Clon original 6 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
104	R82aS N297A	Clon original 6 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
105	T83R N297A	Clon original 6 (mutaciones solo en cadena)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID)

		pesada)				NO:30)		NO:71)
106	L89V N297A	Clon original 6 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
107	F91Y N297A	Clon original 6 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
108	E1Q N297A	Injerto CDR de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
109	L67V N297A	Injerto CDR de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
110	V69M N297A	Injerto CDR de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
111	V78A N297A	Injerto CDR de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
112	R82aS N297A	Injerto CDR de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
113	T83R N297A	Injerto CDR de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
114	L89V N297A	Injerto CDR de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
115	F91Y N297A	Injerto CDR de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	TGTSSDVG GYNYVS (SEQ ID NO:30)	EVSNRPS (SEQ ID NO:55)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
116	E1Q N297A	Clon CDR3 6 de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKS VH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)

117	L67V N297A	Clon CDR3 6 de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKS VH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
118	V69M N297A	Clon CDR3 6 de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKS VH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
119	V78A N297A	Clon CDR3 6 de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKS VH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
120	R82aS N297A	Clon CDR3 6 de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKS VH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
121	T83R N297A	Clon CDR3 6 de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKS VH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
122	L89V N297A	Clon CDR3 6 de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKS VH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
123	F91Y N297A	Clon CDR3 6 de línea germinal 3- 21	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGNNIGSKS VH (SEQ ID NO:28)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
15	Original	Original	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
124	N297A	Clon original 15 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
125	D54A N297A	Clon original 15 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDAGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
126	D54S N297A	Clon original 15 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
127	D54E	Clon original 15	ELSMQ	GFDPDEGETM	SPGYDFFDY	GGDNIGSKS	DDSDRPS	QVWDSSND

	N297A	(mutaciones solo en cadena pesada)	(SEQ ID NO:1)	YAEKFQG (SEQ ID NO:94)	(SEQ ID NO:18)	VH (SEQ ID NO:27)	(SEQ ID NO:54)	LLI (SEQ ID NO:71)
128	G55A N297A	Clon original 15 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDAETM YAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
129	R82aS T83R L89V N297A	Clon original 15 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
130	D54A R82aS T83R L89V N297A	Clon original 15 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDAGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
131	D54S R82aS T83R L89V N297A	Clon original 15 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPSGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
132	D54E R82aS T83R L89V N297A	Clon original 15 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDEGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
133	G55A R82aS T83R L89V N297A	Clon original 15 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDAETM YAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
134	N297A	El clon original 15 mutó en: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
135	D54A N297A	El clon original 15 mutó en: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDAGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
136	D54S N297A	El clon original 15 mutó en: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPSGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
137	D54E N297A	El clon original 15 mutó en:	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDEGETM YAEKFQG	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI

		E3V N76S		(SEQ ID NO:94)		(SEQ ID NO:27)		(SEQ ID NO:71)
138	G55A N297A	El clon original 15 mutó en: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDAETM YAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
139	R82aS T83R L89V N297A	El clon original 15 mutó en: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
140	D54A R82aS T83R L89V N297A	El clon original 15 mutó en: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDAGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
141	D54S R82aS T83R L89V N297A	El clon original 15 mutó en: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDSGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
142	D54E R82aS T83R L89V N297A	El clon original 15 mutó en: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDEGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
143	G55A R82aS T83R L89V N297A	El clon original 15 mutó en: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDAETM YAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
144	E1Q L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A	Clon original 15 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
145	D54A E1Q L67V V69M V78A R82aS	Clon original 15 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDAGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)

	T83R L89V F91Y N297A							
146	D54S E1Q_ L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A	Clon original 15 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDSGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
147	D54E E1Q_ L67V V69M V78A_ R82aS T83R_ L89V F91Y N297A	Clon original 15 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDEGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
148	G55A E1Q_ L67V V69M V78A R82aS_ T83R L89V F91Y N297A	Clon original 15 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDAETM YAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
149	E1Q L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A	El clon original 15 mutó en: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
150	D54Ah E1Q	El clon original 15 mutó en:	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDAGETM YAEKFQG	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI

	L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A	E3V N76S		(SEQ ID NO:92)		(SEQ ID NO:27)		(SEQ ID NO:71)
151	D54S E1Q L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A	El clon original 15 mutó en: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDSGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
152	D54E E1Q L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A	El clon original 15 mutó en: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDEGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
153	G55A E1Q L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A	El clon original 15 mutó en: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDAETM YAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
154	E1Q N297A	Clon original 15 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
155	L67V N297A	Clon original 15 (mutaciones solo en cadena)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)

		pesada)				NO:27)		NO:71)
156	V69M N297A	Clon original 15 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
157	V78A N297A	Clon original 15 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
158	R82aS N297A	Clon original 15 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
159	T83R N297A	Clon original 15 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
160	L89V N297A	Clon original 15 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
161	F91Y N297A	Clon original 15 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
162	E1Q N297A	El clon original 15 mutó en: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
163	L67V N297A	El clon original 15 mutó en: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
164	V69M N297A	El clon original 15 mutó en: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
165	V78A N297A	El clon original 15 mutó en: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
166	R82aS N297A	El clon original 15 mutó en: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)

167	T83R N297A	El clon original 15 mutó en: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
168	L89V N297A	El clon original 15 mutó en: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
169	F91Y N297A	El clon original 15 mutó en: E3V N76S	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGDNIGSKS VH (SEQ ID NO:27)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSND LLI (SEQ ID NO:71)
17	Original	Original	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
170	N297A	Clon original 17 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
171	D54A N297A	Clon original 17 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDAGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
172	D54S N297A	Clon original 17 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDSGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
173	D54E N297A	Clon original 17 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDEGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
174	G55A N297A	Clon original 17 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDAETM YAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
175	R82aS T83R L89V N297A	Clon original 17 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
176	D54A R82aS T83R L89V N297A	Clon original 17 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDAGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)

177	D54S R82aS T83R L89V N297A	Clon original 17 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDSGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
178	D54E R82aS T83R L89V N297A	Clon original 17 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPEDEGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
179	G55A R82aS T83R L89V N297A	Clon original 17 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDAETM YAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
180	N297A	El clon original 17 mutó en: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
181	D54A N297A	El clon original 17 mutó en: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDAGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
182	D54S N297A	El clon original 17 mutó en: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDSGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
183	D54E N297A	El clon original 17 mutó en: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPEDEGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
184	G55A N297A	El clon original 17 mutó en: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDAETM YAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
185	R82aS T83R L89V N297A	El clon original 17 mutó en: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
186	D54A R82aS T83R L89V N297A	El clon original 17 mutó en: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDAGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
187	D54S	El clon original 17	ELSMQ	GFDPPDSGETM	SPGYDFFDY	GGSDIGDEI	DDSDRPS	QVWDSSSD

	R82aS T83R L89V N297A	mutó en: A78V Q79E	(SEQ ID NO:1)	YAEKFQG (SEQ ID NO:93)	(SEQ ID NO:18)	VH (SEQ ID NO:36)	(SEQ ID NO:54)	HLI (SEQ ID NO:72)
188	D54E R82aS T83R L89V N297A	El clon original 17 mutó en: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPEGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
189	G55A R82aS T83R L89V N297A	El clon original 17 mutó en: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDAETM YAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
190	E1Q L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A	Clon original 17 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
191	D54A E1Q L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A	Clon original 17 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDAGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
192	D54S E1Q L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A	Clon original 17 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPSGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
193	D54E E1Q	Clon original 17 (mutaciones solo	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPEGETM YAEKFQG	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI

	L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A	en cadena pesada)		(SEQ ID NO:94)		(SEQ ID NO:36)		(SEQ ID NO:72)
194	G55A E1Q L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A	Clon original 17 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDAETM YAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
195	E1Q L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A	El clon original 17 mutó en: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
196	D54A E1Q L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A	El clon original 17 mutó en: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDAGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:92)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
197	D54S E1Q L67V V69M V78A R82aS T83R L89V	El clon original 17 mutó en: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDSGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:93)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)

	F91Y N297A							
198	D54E E1Q L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A	El clon original 17 mutó en: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDEGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:94)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
199	G55A E1Q L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A	El clon original 17 mutó en: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDAETM YAEKFQG (SEQ ID NO:95)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
200	E1Q N297A	Clon original 17 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
201	L67V N297A	Clon original 17 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
202	V69M N297A	Clon original 17 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
203	V78A N297A	Clon original 17 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
204	R82aS N297A	Clon original 17 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
205	T83R N297A	Clon original 17 (mutaciones solo en cadena)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID)

		pesada)				NO:36)		NO:72)
206	L89V N297A	Clon original 17 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
207	F91Y N297A	Clon original 17 (mutaciones solo en cadena pesada)	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
208	E1Q N297A	El clon original 17 mutó en: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
209	L67V N297A	El clon original 17 mutó en: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
210	V69M N297A	El clon original 17 mutó en: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
211	V78A N297A	El clon original 17 mutó en: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
212	R82aS N297A	El clon original 17 mutó en: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
213	T83R N297A	El clon original 17 mutó en: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
214	L89V N297A	El clon original 17 mutó en: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)
215	F91Y N297A	El clon original 17 mutó en: A78V Q79E	ELSMQ (SEQ ID NO:1)	GFDPPDDGETM YAEKFQG (SEQ ID NO:7)	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)	GGSDIGDEI VH (SEQ ID NO:36)	DDSDRPS (SEQ ID NO:54)	QVWDSSSD HLI (SEQ ID NO:72)

Tabla 3. Secuencias de CDR de consenso.

Grupos 1, 2, 3, 4, 6, 12 y 13	
CDR1 de VH	$X_1X_2X_3X_4X_5$ X_1 es S, E o D; X_2 es Y, L o S; X_3 es A, S o F; X_4 es I o M; y X_5 es S, Q o H.
CDR2 de VH	$X_6X_7X_8PX_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}YAX_{15}X_{16}X_{17}X_{18}G$ (SEQ ID NO:97) X_6 es L o G; X_7 es V, F o I; X_8 es D o I; X_9 es E, D o I; X_{10} es D, G, F, A, S o E; X_{11} es G o A; X_{12} es E o T; X_{13} es T o A; X_{14} es I, M o N; X_{15} es E o Q; X_{16} es K o R; X_{17} es F o L; X_{18} es R o Q.
CDR3 de VH	$X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}$ (SEQ ID NO:98) X_{19} es P, E o ausente; X_{20} es G, E o ausente; X_{21} es G, W, S o ausente; X_{22} es I, D, S, P o ausente; X_{23} es S, L, I, T, G o ausente; X_{24} es P, T, Q, I, D, R o ausente; X_{25} es G, D o ausente; X_{26} es E, Y, P, L, D o S;

	X₂₇ es E, D, A o G; X₂₈ es S, F, A, E, Y o W; X₂₉ es Y o F; X₃₀ es G, D o W; X₃₁ es P, Y, I o H; X₃₂ es Y o está ausente; X₃₃ es Y o está ausente; X₃₄ es Y o está ausente; X₃₅ es G o está ausente; X₃₆ es M o ausente; X₃₇ es D o ausente; X₃₈ es V o ausente.
CDR1 de VL	X₃₉X₄₀X₄₁X₄₂X₄₃X₄₄X₄₅X₄₆X₄₇X₄₈X₄₉X₅₀X₅₁X₅₂X₅₃X₅₄ (SEQ ID NO:99) X₃₉ es T, A o ausente; X₄₀ es G o está ausente; X₄₁ es Q, G, V, T o S; X₄₂ es A, G, S o N; X₄₃ es S, N, D, T o Y; X₄₄ es Q, Y, N, D, S o K; X₄₅ es D, I, F, V, S o T; X₄₆ es N o ausente; X₄₇ es I o ausente; X₄₈ es I, G o R; X₄₉ es S, G, A, D, I, R o T; X₅₀ es Y o está ausente; X₅₁ es N, K, I o E; X₅₂ es Y, S, N, D, H, F, R o G; X₅₃ es L o V; y X₅₄ es N, H, S, D o F.
CDR2 de VL	X₅₅X₅₆X₅₇X₅₈X₅₉X₆₀X₆₁ X₅₅ es T, D, E, Q o R;

	X₅₆ es A, D, V o N; X₅₇ es S, G, N o R; X₅₈ es I, N, D o K; X₅₉ es L, R o W; X₆₀ es E o P; y X₆₁ es S, T o L.
CDR3 de VL	X₆₂X₆₃X₆₄X₆₅X₆₆X₆₇X₆₈X₆₉X₇₀X₇₁X₇₂ X₆₂ es Q, S, C o G; X₆₃ es Q, V, S, T o A; X₆₄ es Q, L, W o Y; X₆₅ es Q, N, D, I, T, A o G; X₆₆ es S, P, G, N o A; X₆₇ es N, Y, I, S, N, L o D; X₆₈ es E, P, S, I, N, H, L o T; X₆₉ es D, T, S o ausente; X₇₀ es P, H, L, R, F, A, Q o ausente; X₇₁ es W, L, V, Y, S, A o E; y X₇₂ es T, V o I.
Grupo 1	
CDR1 de VH	ELSMQ (SEQ ID NO:1)
CDR1 de VH	GYTLTELSMQ (SEQ ID NO:329)
CDR2 de VH	GFDPPDX₁₀₁ETMYAEX₁₀₂X₁₀₃QG (SEQ ID NO:102) X₁₀₁ es D o G; X₁₀₂ es K o R; y X₁₀₃ es F o L.
CDR3 de VH	SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18)
CDR1 de	GGX ₁₀₄ X ₁₀₅ X ₁₀₆ GX ₁₀₇ X ₁₀₈ X ₁₀₉ VX ₁₁₀ (SEQ ID NO:103)

VL	X₁₀₄ es N, D o S; X₁₀₅ es Y, N o D; X₁₀₆ es I o T; X₁₀₇ es S, D, I, R o T; X₁₀₈ es K, E o I; X₁₀₉ es S, I, R, G, N o A; y X₁₁₀ es H, F o N.
CDR2 de VL	DDX₁₁₁DRPX₁₁₂ (SEQ ID NO:104) X₁₁₁ es G, S o R; y X₁₁₂ es S o L.
CDR3 de VL	QVWDX₁₁₃X₁₁₄X₁₁₅DX₁₁₆X₁₁₇X₁₁₈ (SEQ ID NO:105) X₁₁₃ es S o A; X₁₁₄ es I o S; X₁₁₅ es S, I o N; X₁₁₆ es H, L o Q; X₁₁₇ es V o L; y X₁₁₈ es V o I.
CDR1 de VL	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30)
CDR2 de VL	X₁₁₉VSX₁₂₀RPS (SEQ ID NO:106) X₁₁₉ es E o D; y X₁₂₀ es N o K
CDR3 de VL	QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71)
Grupo 2	
CDR1 de VH	DYFIH (SEQ ID NO:2)
CDR2 de	LVDPEDGETIYAEX₁₂₁FQG (SEQ ID NO:107)

VH	X ₁₂₁ es K o R.
CDR3 de VH	PGGILTDPDAFDI (SEQ ID NO:19)
CDR1 de VL	X ₁₂₂ GTX ₁₂₃ SDVGGYNX ₁₂₄ VS (SEQ ID NO:108) X ₁₂₂ es T o A; X ₁₂₃ es S o G; y X ₁₂₄ es Y o H.
CDR2 de VL	X ₁₂₅ VX ₁₂₆ X ₁₂₇ RPS (SEQ ID NO:109) X ₁₂₅ es D o E; X ₁₂₆ es N o S; y X ₁₂₇ es K o N.
CDR3 de VL	SSYX ₁₂₈ X ₁₂₉ SSTX ₁₃₀ X ₁₃₁ V (SEQ ID NO:110) X ₁₂₈ es I o T; X ₁₂₉ es P o S; X ₁₃₀ es R, P, F o ausente; y X ₁₃₁ es W o Y.
Grupo 3	
CDR1 de VH	SYAIS (SEQ ID NO:3)
CDR2 de VH	LVDPEDGETIYAEKFX ₁₃₂ G (SEQ ID NO:111) X ₁₃₂ es R o Q
CDR3 de VH	EESYGP (SEQ ID NO:20)
CDR1 de VL	QASQDISNYLX ₁₃₃ (SEQ ID NO:112) X ₁₃₃ es N o D
CDR2 de	DASNLET (SEQ ID NO:61)

VL	
CDR3 de VL	QQLNSYPLT (SEQ ID NO:80)
Grupo 4	
CDR1 de VH	EX ₁₃₄ SMH (SEQ ID NO:113) X ₁₃₄ es S o L
CDR2 de VH	LVDPEDGETIYAQKFQG (SEQ ID NO:14)
CDR3 de VH	EEWSGDGDDAFDI (SEQ ID NO:21)
CDR1 de VL	SGSSSNIGSYSVS (SEQ ID NO:46)
CDR2 de VL	DX ₁₃₅ NKRPS (SEQ ID NO:114) X ₁₃₅ es N o D
CDR3 de VL	GTWDSSLSAWV (SEQ ID NO:81).
Grupo 6	
CDR1 de VH	SYAIS (SEQ ID NO:3)
CDR2 de VH	GIIPFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO:15)
CDR3 de VH	SPLRGSGWYWHYYYGMDV (SEQ ID NO:22)
CDR1 de VL	GGNX ₁₃₆ IX ₁₃₇ X ₁₃₈ KX ₁₃₉ VH (SEQ ID NO:115) X ₁₃₆ es N o K; X ₁₃₇ es R o G; X ₁₃₈ es A, S, R o T; y X ₁₃₉ es H o S.

CDR2 de VL	X_{140}DX$_{141}$X$_{142}$RPS (SEQ ID NO:116) X_{140} es Q o R; X_{141} es S o R; y X_{142} es N o K.
CDR3 de VL	QX$_{143}$WX$_{144}$SX$_{145}$TX$_{146}$V (SEQ ID NO:117) X_{143} es A o V; X_{144} es D o G; X_{145} es S o N; y X_{146} es V, A o E.

Tabla 4. Secuencias de cadena pesada, región variable de cadena pesada, cadena ligera y región variable de cadena ligera.

5

Núm. de clon	Grupo	Cadena pesada	VH	Cadena ligera	VL
1	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMQWVRQA PGKGLEWMGGFDPDDGETM YAEKFQGRLLTVTSTDSTDTVY MELRSLTSEDALYFCATSPG YDFFDYWGQGLTVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVTPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEV	EVQLVQSGA EVKKPGASV KVSCKVSGY TLTELSMQW VRQAPGKGL EWMGGFDP DDGETMYA EKFQGRLLTV TEDTSTDIV YMELRSLTS EDTALYFCA TSPGYDFFD YWGQGLTV TVSS (SEQ	SYVLTQPPSVSVAP GKTARITCGGNYIG SKSVHWYQQKPGQ APVLVYDDGDRP SGIPARFSGSNSGN TATLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSISD HVVFGGGTKLTVLG QPKAAPSVTLFPPS SEELQANKATLVCLI SDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAASS YLSLTPEQWKSHR	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITC GGNIGSKSVH WYQQKPGQAP VLVYDDGDR PSGIPARFSGS NSGNTATLTIS RVEAGDEADY YCQVWDSISD HVVFGGGTKLT VL (SEQ ID NO:264)

		HNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPVLDSGGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:119)	ID NO:165)	SYSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:209)	
2	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMQWVRQA PGKGLEWMGGFDPDDGETM YAEKFQGRLLTVTSTDTVY MELRSLTSEDALYFCATSPG YDFFDYWGQGTLLTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVTPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVKPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVIV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPVLDSGGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:119)	EVQLVQSGA EVKKPGASV KVSCKVSGY TLTELSMQW VRQAPGKGL EWMGGFDP DDGETMYA EKFQGRLLTV TSTDTV YMELRSLTS EDTALYFCA TSPGYDFFD YWGQGTLLV TVSS (SEQ ID NO:165)	SYELTQPPSVSVAP GKTARITCGGDNIG SKSVHWYQQKPGQ APVLVYDDSDRPS GIPERFSGSNSGNT ATLTISRVEAGDEA DYQCQVWDSSIDHL IFGGGTKVTVLGQP KAAPSVTLFPPSSE ELQANKATLVCLISD FYPGAVTVAWKAD SSPVKAGVETTTTPS KQSNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTV APTECS (SEQ ID NO:210)	SYELTQPPSVS VAPGKTARITC GGDNIGSKSVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSN SGNTATLTISR VEAGDEADYY CQVWDSSIDHL IFGGGTKVTVL (SEQ ID NO:265)

3	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMQWVRQA PGKGLEWMGGFDPDDGETM YAERFQGRLTVTEDTSTDVY MELRSLTSEDALYFCATSPG YDFFDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVIV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSKS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:120)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMQWVRQA PGKGLEWMGGFDPDDGETM YAERFQGRLTVTEDTSTDVY MELRSLTSEDALYFCATSPG YDFFDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVIV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSKS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:120)	SYVLTQPPSVSVAP GQTARITCGGNNIG SKSVHWYQQKPGQ APVLVYDDSDRPS GIPERFSGSNSGNT ATLTINRVEAGDEA DYVCQVWDSSNDL LIFGGGTKLTVLGQ PKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTP SKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:211)	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGNNIGSKSVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSN SGNTATLTINR VEAGDEADYY CQVWDSSNDL LIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:266)
	4	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMQWVRQA PGKGLEWMGGFDPDDGETM YAEKFQGRLTVTEDTSTDVY MELRSLTSEDALYFCATSPG YDFFDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNV	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMQWVRQA PGKGLEWMGGFDPDDGETM YAEKFQGRLTVTEDTSTDVY MELRSLTSEDALYFCATSPG YDFFDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNV	SYVLTQPPSVSVAP GQTARITCGGNNIG SKSVHWYQQKPGQ APVLVYDDSDRPS GIPERFSGSNSGNT ATLTINRVEAGDEA DYVCQVWDSSNDL LIFGGGTKLTVLGQ PKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLIS	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGNNIGSKSVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSN SGNTATLTINR VEAGDEADYY CQVWDSSNDL LIFGGGTKLTVL

		NHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVWV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:119)	EDTALYFCA TSPGYDFFD YWGQGTLLV TVSS (SEQ ID NO:165)	DFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTP SKQSNNKYAASSYL SLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:211)	(SEQ ID NO:266)
5	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMQWVRQA PGKGLEWMGGFDPDDGETM YAEKFQGRLLTVTEDTSTDVY MELRSLTSEDALYFCATSPG YDFFDYWGQGTLLTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVWV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDSFFL	EVQLVQSGA EVKKPGASV KVSCKVSGY TLTELSMQW VRQAPGKGL EWMGGFDP DDGETMYA EKFQGRLLTV TEDTSTDVY YMELRSLTS EDTALYFCA TSPGYDFFD YWGQGTLLV TVSS (SEQ ID NO:165)	SYVLTQPPSVSVAP GQTASITCVGTNFG SKNVHWYQQRPG QAPVLVYDDSDR PSGIPERFSGSNSG NTATLTISRVEAGD EADYYCQVWDSSS DHLIFGGGTLTVL GQPKAAPSVTLFPP SSEELQANKATLVC LISDFYPGAVTVAW KADSSPVKAGVETT TPSKQSNNKYAASS YLSLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGSTV EKT VAPTECS (SEQ ID NO:212)	SYVLTQPPSVS VAPGQTASITC VGTNFGSKNV HWYQQRPGQA PVLVYDDSDR PSGIPERFSGS NSGNTATLTIS RVEAGDEADY YCQVWDSSSD HLIFGGGTLT VL (SEQ ID NO:267)

		YSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:119)			
6	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMQWVRQA PGKGLEWMGGFDPDDGETM YAEKFQGRLTVTEDTSTDVY MELRSLTSEDALYFCATSPG YDFFDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVWV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:119)	EVQLVQSGA EVKKPGASV KVSCKVSGY TLTELSMQW VRQAPGKGL EWMGGFDP DDGETMYA EKFQGRLTV TEDTSTDV YMELRSLTS EDTALYFCA TSPGYDFFD YWGQGTLV TVSS (SEQ ID NO:165)	QSALTQPASVSGSP GQSITISCTGTSSDV GGYNYVSWYQQHP GKAPKLMIEVSNR PSGVSNRFGSNGS GNTATLTINRVEAG DEADYYCQVWDSS NDLLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLFPP SSEELQANKATLVC LISDFYPGAVTVAW KADSSPVKAGVETT TPSKQSNNKYAASS YLSLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:213)	QSALTQPASVS GSPGQSITISCT GTSSDVGGYN YVSWYQQHPG KAPKLMIEVS NRPSGVSNRF SGSNSGNTATL TINRVEAGDEA DYCQVWDSS NDLLIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:268)
7	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMQWVRQA PGKGLEWMGGFDPDDGETM YAEKFQGRLTVTEDTSTDVY MELRSLTSEDALYFCATSPG YDFFDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTA	EVQLVQSGA EVKKPGASV KVSCKVSGY TLTELSMQW VRQAPGKGL EWMGGFDP DDGETMYA	SYVLTQPPSVSVAP GQTASITCVGTNFG SKNVHWYQQRPG QAPVLVYDDSDR PSGIPERFSGSNSG NTATLTINRVEAGD EADYYCQVWDSSN	SYVLTQPPSVS VAPGQTASITC VGTNFGSKNV HWYQQRPGQA PVLVYDDSDR PSGIPERFSGS NSGNTATLTIN

		ALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVTV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:119)	EKFGQRLTV TEDTSTDV YMELRSLTS EDTALYFCA TSPGYDFFD YWGQGTLLV TVSS (SEQ ID NO:165)	DLLIFGGGKLTVLG QPKAAPSVTLFPPS SEELQANKATLVCLL SDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAASS YLSLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:214)	RVEAGDEADY YCQVWDSSND LLIFGGGKLTV L (SEQ ID NO:269)
8	1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKVSGYTLTELSMQWVRQA PGKGLEWMGGFDPDDGETM YAEKFQGRLLTVTEDTSTDVY MELRSLTSEDALYFCATSPG YDFFDYWGQGTLLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVTV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE	QVQLVQSG AEVKKPGSS VKVSCKVSG YTLTELSMQ WVRQAPGK GLEWMGGF DPDDGETM YAEKFQGRLL TVTEDTSTD TVYMELRSL TSEDALYF CATSPGYDF FDYWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO:167)	SYELTQPPSVSVAP GQTARITCGGNNIG SKSVHWYQQKPGQ APVLVYDDSDRPS GIPERFSGSNSGRT ATLISRVEAGDEA DYHCQVWDSSSDH LVFGGGKLTVLGQ PKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTTP SKQSNNKYAASSYL SLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:215)	SYELTQPPSVS VAPGQTARITC GGNNIGSKSVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRPS SGIPERFSGSN SGRTATLTISR VEAGDEADYH CQVWDSSSDH LVFGGGKLTV L (SEQ ID NO:270)

		PQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:121)			
9	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMQWVRQA PGKGLEWMGGFDPDDGETM YAEKFQGRLLTVTEDTSTDVY MELRSLTSEDALYFCATSPG YDFFDYWGQGTLLTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVKPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVIV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:119)	EVQLVQSGA EVKKPGASV KVSCKVSGY TLTELSMQW VRQAPGKGL EWMGGFDP DDGETMYA EKFQGRLLTV TEDTSTDVY YMELRSLTS EDTALYFCA TSPGYDFFD YWGQGTLLV TVSS (SEQ ID NO:165)	SYVLTQPPSVSVAP GQTARIPCGGNNIG SKSVHWYQQKPGQ APVLVYDDRDRPS GIPERFSGSNSGNT ATLTINRVEAGDEA DYQCQWVDSSNDL LIFGGGTKLTVLGQ PKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTP SKQSNNKYAASSYL SLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:216)	SYVLTQPPSVS VAPGQTARIPC GGNNIGSKSVH WYQQKPGQAP VLVYDDRDRP SGIPERFSGSN SGNTATLTINR VEAGDEADYY CQWVDSSNDL LIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:271)
10	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMQWVRQA PGKGLEWMGGFDPDDGETM YAEKFQGRLLTVTEDTSTDVY	EVQLVQSGA EVKKPGASV KVSCKVSGY TLTELSMQW	SYELTQPPSVSVAP GQTARIPCGGNNIG SEGVHWYQQKPG QAPVLVYDDSDR	SYELTQPPSVS VAPGQTARIPC GGNNIGSEGV HWYQQKPGQA

		MELRSLTSEDALYFCATSPG YDFFDYWGQGTTLTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVTV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDSFLL YSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:119)	VRQAPGKGL EWMGGFDP DDGETMYA EKFQGRLLTV TEDTSTDV YMELRSLTS EDTALYFCA TSPGYDFFD YWGQGTLLV TVSS (SEQ ID NO:165)	PSGIPERFSGSNSG NTATLTISRVEAGD EADYYCQVWDSSN DLLIFGGGTKLTVLG QPKAAPSVTLFPPS SEELQANKATLVCLI SDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTT PSKQSNKYYAASS YLSLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:217)	PVLVYDDSDR PSGIPERFSGS NSGNTATLTIS RVEAGDEADY YCQVWDSSND LLIFGGGTKLTV L (SEQ ID NO:272)
11	1	EVRLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMQWVRQA PGKGLEWMGGFDPDDGETM YAEKFQGRLLTVTEDTSTDV MELRSLTSEDALYFCATSPG YDFFDYWGQGTTLTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVTV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEV	EVRLVQSGA EVKKPGASV KVSCKVS TLTELSMQW VRQAPGKGL EWMGGFDP DDGETMYA EKFQGRLLTV TEDTSTDV YMELRSLTS EDTALYFCA TSPGYDFFD YWGQGTLLV TVSS (SEQ	QSALTQPRSVSGS PGQSVTISCTGTSS DVGGYNYVSWYQQ HPGKAPKLMYDVS KRPSGVPDRFSGS NSGNTATLTINRVE AGDEADYYCQVWD SSNDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPSVTL FPPSSEELQANKAT LVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGV ETTPSKQSNKYYA ASSYLSLTPEQWKS	QSALTQPRSVS GSPGQSVTISC TGTSSDVGGY NYVSWYQQHP GKAPKLMYDV SKRPSGVPDR FSGSNSGNTAT LTINRVEAGDE ADYYCQVWDS SNDLLIFGGGT KLTVL (SEQ ID NO:273)

		HNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPVLDSGGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:122)	ID NO:168)	HRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:218)	
12	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMQWVRQA PGKGLEWMGGFDPDGGGETM YAEKFQGRLLTVTSTDTVY MELRSLTSEDALYFCATSPG YDFFDYWGQGTLLTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVTPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVKPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVIV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPVLDSGGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:123)	EVQLVQSGA EVKKPGASV KVSCKVSGY TLTELSMQW VRQAPGKGL EWMGGFDP DGGETMYA EKFQGRLLTV TSTDTV YMELRSLTS EDTALYFCA TSPGYDFFD YWGQGTLLV TVSS (SEQ ID NO:169)	SYVLTQPPSVSVAP GQTARVSCGNNI GSKSVNWYRQKPG QAPVLVIYDDSDRP SGIPERFSGSNSGN TATLTINRVEAGDE ADYYCQVWDSSND LLIFGGGKTLTVLG QPKAAPSVTLFPPS SEELQANKATLVCLI SDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTT PSKQSNKYYAASS YLSLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:219)	SYVLTQPPSVS VAPGQTARVS CGGNNIGSKSV NWYRQKPGQA PVLVIYDDSDR PSGIPERFSGS NSGNTATLTIN RVEAGDEADY YCQVWDSSND LLIFGGGKTLTV L (SEQ ID NO:274)

13	1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMQWVRQA PGKGLEWMGGFDPDDGETM YAEKFQGRLLTVTEDTSTDVY MELRSLTSEDALYFCATSPG YDFFDYWGQGTTLTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVIV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:124)	QVQLVQSG AEVKKPGAS VKVSCKVSG YTLTELSMQ WVRQAPGK GLEWMGGF DPDDGETM YAEKFQGRLL TVTEDTSTD TVYMELRSL TSEDALYF CATSPGYDF FDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO:170)	SYVLTQPPSVSVAP GKTARITCGGNNIG SKSVFWYQQKPGQ APVLVYDDSDRPS GIPERFSGSNSGNT ATLTISGTQAMDEA DYQCQVWDSSSDH LVFGGGTKLTVLGQ PKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTP SKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:220)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITC GGNNIGSKSVF WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSN SGNTATLTISG TQAMDEADYY CQVWDSSSDH LVFGGGTKLTV L (SEQ ID NO:275)
14	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMQWVRQA PGKGLEWMGGFDPDDGETM YAEKFQGRLLAVTEDTSTDVY MELRSLTSEDALYFCATSPG YDFFDYWGQGTTLTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVPSSSLGTQTYICNV	EVQLVQSGA EVKKPGASV KVSCKVSGY TLTELSMQW VRQAPGKGL EWMGGFDP DDGETMYA EKFQGRLLAV TEDTSTDV YMELRSLTS	SYVLTQPPSVSVAP GKTARITCGGYNIG SKFVHWYRQRPGQ APVLVYDDRDRPS GIPERFSGSNSGNT ATLTISRVEAGDEA DYQCQVWDSSNDL LIFGGGTKLTVLGQ PKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLIS	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITC GGYNIGSKFVH WYRQRPGQAP VLVYDDRDRP SGIPERFSGSN SGNTATLTISR VEAGDEADYY CQVWDSSNDL LIFGGGTKLTVL

		NHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVWV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:125)	EDTALYFCA TSPGYDFFD YWGQGTLLV TVSS (SEQ ID NO:171)	DFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTP SKQSNNKYAASSYL SLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:221)	(SEQ ID NO:276)
15	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMQWVRQA PGKGLEWMGGFDPDDGETM YAEKFQGRLLTVTEDTSTDVY MELRSLTSEDALYFCATSPG YDFFDYWGQGTLLTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVTPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVWV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFL	EVQLVQSGA EVKKPGASV KVSCKVSGY TLTELSMQW VRQAPGKGL EWMGGFDP DDGETMYA EKFQGRLLV TEDTSTDV YMELRSLTS EDTALYFCA TSPGYDFFD YWGQGTLLV TVSS (SEQ ID NO:165)	SYELTQPPSVSVAP GKTARITCGGDNIG SKSVHWYQQKPGQ APVLVYDDSDRPS GIPERFSGSNSGNT ATLTINRVEAGDEA DYQCQVWDSSNDL LIFGGGTKLTVLGQ PKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTP SKQSNNKYAASSYL SLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:222)	SYELTQPPSVS VAPGKTARITC GGDNIGSKSVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSN SGNTATLTINR VEAGDEADYY CQVWDSSNDL LIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:277)

		YSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:119)			
16	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMQWVRQA PGKGLEWMGGFDPDDGETM YAEKFQGRLTVTEDTSTDVY MELRSLTSEDALYFCATSPG YDFFDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVKPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVIV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGGSFLL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:119)	EVQLVQSGA EVKKPGASV KVSCKVSGY TLTELSMQW VRQAPGKGL EWMGGFDP DDGETMYA EKFQGRLTV TEDTSTDV YMELRSLTS EDTALYFCA TSPGYDFFD YWGQGTLLV TVSS (SEQ ID NO:165)	SYVLTQPPSVSVAP GKTARITCGGNNTG SKSVHWYQQKPGQ APVLVYDDSDRPS GIPERFSGSNSGNT ATLTINRVEAGDEA DYVCQVWDSSNDL LIFGGGKTLTVLGQ PKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTP SKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:223)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITC GGNNTGSKSV HWYQQKPGQA PVLVYDDSDR PSGIPERFSGS NSGNTATLTIN RVEAGDEADY YCQVWDSSND LLIFGGGKTLTV L (SEQ ID NO:278)
17	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMQWVRQA PGKGLEWMGGFDPDDGETM YAEKFQGRLTVTEDTSTDVY MELRSLTSEDALYFCATSPG YDFFDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTA	EVQLVQSGA EVKKPGASV KVSCKVSGY TLTELSMQW VRQAPGKGL EWMGGFDP DDGETMYA	SYVLTQPPSVSVAP GQTARITCGGSDIG DEIVHWYQQKPGQ APVLVYDDSDRPS GIPERFSGSNSGNT ATLTISRAQAGDEA DYVCQVWDSSSDH	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSN SGNTATLTISR

		ALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVTV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:119)	EKFGGRLTV TEDTSTDV YMERLSTLS EDTALYFCA TSPGYDFFD YWGQGTLLV TVSS (SEQ ID NO:165)	LIFGGGTKLTVLGQ PKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTTP SKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:224)	AQAGDEADYY CQVWDSSSDH LIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:279)
18	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMQWVRQA PGKGLEWMGGFDPDDGETM YAEKFQGRLLTVTEDTSTDVY MELRSLTSEDALYFCATSPG YDFFDYWGQGTLLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVTV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE	EVQLVQSGA EVKKPGASV KVSCKVSGY TLTELSMQW VRQAPGKGL EWMGGFDP DDGETMYA EKFGGRLTV TEDTSTDV YMERLSTLS EDTALYFCA TSPGYDFFD YWGQGTLLV TVSS (SEQ ID NO:165)	SYVLTQPPSVSVAP GKTARITCGGNNIG SKSVHWYQQKPGQ APVLVYDDSDRPL GIPERFSGSNSGNT ATLTINRVEAGDEA DYQCQVWDSSNDL LIFGGGTKLTVLGQ PKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTTP SKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:225)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITC GGNIGSKSVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRPL LGIPERFSGSN SGNTATLTINR VEAGDEADYY CQVWDSSNDL LIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:280)

		PQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:119)			
19	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMQWVRQA PGKGLEWMGGFDPDDGETM YAEKFQGRLLTVTEDTPTDTVY MELRSLTSEDALYFCATSPG YDFFDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVKPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVIV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:126)	EVQLVQSGA EVKKPGASV KVSCKVSGY TLTELSMQW VRQAPGKGL EWMGGFDP DDGETMYA EKFQGRLLTV TEDTPTDTV YMELRSLTS EDTALYFCA TSPGYDFFD YWGQGTLV TVSS (SEQ ID NO:172)	SYVLTQPLSVSVAL GQTARITCGGSNIG DIRVHWYQQKPGQ APVLVYDDSDRPS GIPERFSGSNSGNT ATLTINRVEAGDEA DYQCQVWDSSNDL LIFGGGTKLTVLGQ PKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTP SKQSNNKYAASSYL SLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:226)	SYVLTQPLSVS VALGQTARITC GGSNIGDIRVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRPS SGIPERFSGSN SGNTATLTINR VEAGDEADYY CQVWDSSNDL LIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:281)
20	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMQWVRQA PGKGLEWMGGFDPDDGETM YAEKFQGRLLTVTEDTSTDTVY	EVQLVQSGA EVKKPGASV KVSCKVSGY TLTELSMQW	SYVLTQPPSVSVAP GKTARITCGGNIG SKGVHWYQQKPG QAPVLVYDDSDR	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITC GGNNIGSKGV HWYQQKPGQA

		MELRSLTSED TALYFCATSPG YDFFDYWGQGTLTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVTV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:119)	VRQAPGKGL EWMGGFDP DDGETMYA EKFQGRLLTV TEDTSTDV YMELRSLTS EDTALYFCA TSPGYDFFD YWGQGTLLV TVSS (SEQ ID NO:165)	PSGIPERFSGSNSG NTATLTINRVEAGD EADYYCQVWDSSN DLLIFGGGTKLTVLG QPKAAPSVTLFPPS SEELQANKATLVCLI SDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAASS YLSLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:227)	PVLVYDDSDR PSGIPERFSGS NSGNTATLTIN RVEAGDEADY YCQVWDSSND LLIFGGGTKLTV L (SEQ ID NO:282)
21	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCEVSGYTLTELSMQWVRQA PGKGLEWMGGFDPDDGETM YAEKFQGRLLTVTEDTSTDVY MELRSLTSED TALYFCATSPG YDFFDYWGQGTLTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVTV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEV	EVQLVQSGA EVKKPGASV KVSCEVSGY TLTELSMQW VRQAPGKGL EWMGGFDP DDGETMYA EKFQGRLLTV TEDTSTDV YMELRSLTS EDTALYFCA TSPGYDFFD YWGQGTLLV TVSS (SEQ	SYVLTQPPSVSVAP GQTARVSCGGNNI GSKSVNWYRQKPG QAPVLVIYDDSDRP SGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVLG QPKAAPSVTLFPPS SEELQANKATLVCLI SDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAASS YLSLTPEQWKSHR	SYVLTQPPSVS VAPGQTARVS CGGNNIGSKSV NWYRQKPGQA PVLVIYDDSDR PSGIPERFSGS NSGNTATLTIS RVEAGDEADY YCQVWDSSND LLIFGGGTKLTV L (SEQ ID NO:283)

		HNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPVLDSGGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:127)	ID NO:173)	SYSCQVTHEGSTV EKT VAPTECS (SEQ ID NO:228)	
22	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMQWVRQA PGKGLEWMGGFDPDDGETM YAEKFQGR LTVTEDTSTD TVY MELRSLTSED TALYFCATSPG YDFFDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVT VSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVTPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCV VV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPVLDSGGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:119)	EVQLVQSGA EVKKPGASV KV SCKVSGY TLTELSMQW VRQAPGKGL EWMGGFDP DDGETMYA EKFQGR LTV TEDTSTD TV YMELRSLTS EDTALYFCA TSPGYDFFD YWGQGTLV TVSS (SEQ ID NO:165)	SYVLTQPPSVSVAP GKTARITCGGNNIG SKNVHWYQQKPGQ APVLVYDDSDRPS GIPERFSGSNSGNT ATLTINRVEAGDEA DYQCQVWDSSNDL LIFGGGTKLTVLGQ PKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTP SKQSNNKYAASSYL SLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:229)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITC GGNNIGSKNVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSN SGNTATLTINR VEAGDEADYY CQVWDSSNDL LIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:284)

23	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMQWVRQA PGKGLEWMGGFDPDDGETM YAEKFQGRLLTVTEDTSTDVY MELRSLTSEDALYFCATSPG YDFFDYWGQGTLLTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVIV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFIYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:119)	EVQLVQSGAEVKKPGASV EVKKPGASV KVSCKVS TLTELSMQW VRQAPGKGL EWMGGFDP DDGETMYA EKFQGRLLTV TEDTSTDV YMELRSLT EDTALYFCA TSPGYDFFD YWGQGTLLV TVSS (SEQ ID NO:165)	SYVLTQPPSVSVAP GQTARITCGGNNIGI KSVHWYQQKPGQA PVLVYDDSDRPS GIPERFSGSNSGNT ATLTINRVEAGDEA DYVCQVWDSSNDL LIFGGGTKLTVLGQ PKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTP SKQSNKYAASSYL SLTPEQWKS SCQVTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:230)	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGNNIGIKSVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSN SGNTATLTINR VEAGDEADYY CQVWDSSNDL LIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:285)
24	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMQWVRQA PGKGLEWMGGFDPDDGETM YAEKLQGRLLTVTEDTSTDVY MELRSLTSEDALYFCATSPG YDFFDYWGQGTLLTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNV	EVQLVQSGAEVKKPGASV EVKKPGASV KVSCKVS TLTELSMQW VRQAPGKGL EWMGGFDP DDGETMYA EKLQGRLLTV TEDTSTDV YMELRSLT	SYVLTQPPSVSVAP GKTARITCGGNNIG SKSVHWYQQKPGQ APVLVYDDSDRPS GIPERFSGSNSGNT ATLTINRVEAGDEA DYVCQVWDSSNDL LIFGGGTKLTVLGQ PKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLIS	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITC GGNNIGSKSVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSN SGNTATLTINR VEAGDEADYY CQVWDSSNDL LIFGGGTKLTVL

		NHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVWV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:128)	EDTALYFCA TSPGYDFFD YWGQGTLLV TVSS (SEQ ID NO:174)	DFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTP SKQSNNKYAASSYL SLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:231)	(SEQ ID NO:286)
25	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMQWVRQA PGKGLEWMGGFDPDDGETM YAEKFQGRLLTVTEDTSTDVY MELRSLTSEDALYFCATSPG YDFFDYWGQGTLLTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVTPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVWV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFL	EVQLVQSGA EVKKPGASV KVSCKVSGY TLTELSMQW VRQAPGKGL EWMGGFDP DDGETMYA EKFQGRLLTV TEDTSTDVY YMELRSLTS EDTALYFCA TSPGYDFFD YWGQGTLLV TVSS (SEQ ID NO:165)	SYELTQPPSVAVAP GQTARITCGGNNIG RKAVHWYQQKPGQ APVLVYDDSDRPS GIPERFSGSNSGNT ATLTINRVEAGDEA DYQCQVWDSSNDL LIFGGGTKLTVLGQ PKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTP SKQSNNKYAASSYL SLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:232)	SYELTQPPSVA VAPGQTARITC GGNNIGRKAVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRPS SGIPERFSGSN SGNTATLTINR VEAGDEADYY CQVWDSSNDL LIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:287)

		YSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:119)			
26	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMQWVRQA PGKGLEWMGGFDPDDGETM YAEKFQGRLTVTEDTSTDVY MELRSLTSEDALYFCATSPG YDFFDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVWV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:119)	EVQLVQSGA EVKKPGASV KVSCKVSGY TLTELSMQW VRQAPGKGL EWMGGFDP DDGETMYA EKFQGRLTV TEDTSTDV YMELRSLTS EDTALYFCA TSPGYDFFD YWGQGTLV TVSS (SEQ ID NO:165)	SYVLTQPPSVSVAP GQTARITCGGNNIG SKSVHWYQQKPGQ APVLVYDDSDRPS GIPERFSGSNSGNT ATLTISRVEAGDEA DYVCQVWDSSIDHL IFGGGTKVTVLGQP KAAPSVTLFPSSSE ELQANKATLVCLISD FYPGAVTVAWKAD SSPVKAGVETTTPS KQSNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTV APTECS (SEQ ID NO:233)	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGNNIGSKSVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSN SGNTATLTISR VEAGDEADYY CQVWDSSIDHL IFGGGTKVTVL (SEQ ID NO:288)
27	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMQWVRQA PGKGLEWMGGFDPDDGETM YAEKFQGRLTVTEDTSTDVY MELRSLTSEDALYFCATSPG YDFFDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTA	EVQLVQSGA EVKKPGASV KVSCKVSGY TLTELSMQW VRQAPGKGL EWMGGFDP DDGETMYA	SYVLTQPPSVSVAP GQTARITCGGNNIGI KSVHWYQQKPGQA PVLVYDDDRDRPS GIPERFSGSNSGNT ATLTINRVEAGDEA DYVCQVWDSSNDL	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGNNIGIKSVH WYQQKPGQAP VLVYDDDRDP SGIPERFSGSN SGNTATLTINR

		ALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVTV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:119)	EKFGQRLTV TEDTSTDV YMELRSLTS EDTALYFCA TSPGYDFFD YWGQGTLLV TVSS (SEQ ID NO:165)	LIFGGGTKLTVLGQ PKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTTP SKQSNNKYAASSYL SLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:234)	VEAGDEADYY CQVWDSSNDL LIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:289)
28	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMQWVRQA PGKGLEWMGGFDPDDGETM YAEKFQGRLLTVTEDTSTDVY MELRSLTSEDALYFCATSPG YDFFDYWGQGTLLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVTV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE	EVQLVQSGA EVKKPGASV KVSCKVSGY TLTELSMQW VRQAPGKGL EWMGGFDP DDGETMYA EKFGQRLTV TEDTSTDV YMELRSLTS EDTALYFCA TSPGYDFFD YWGQGTLLV TVSS (SEQ ID NO:165)	SYELTQPPSVSVAP GQTARITCGGNNIG SKSVHWYQQKPGQ APVLVYDDSDRPS GIPERFSGSNSGNT ATLISRVEAGDEA DYICQVWDADSDQ LIFGGGTKLTVLGQ PKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTTP SKQSNNKYAASSYL SLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:235)	SYELTQPPSVS VAPGQTARITC GGNIGSKSVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRPS SGIPERFSGSN SGNTATLTISR VEAGDEADYY CQVWDADSDQ LIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:290)

		PQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:119)			
29	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMQWVRQA PGKGLEWMGGFDPDDGETM YAEKFQGRLLTVTEDTSTDVY MELRSLTSEDALYFCATSPG YDFFDYWGQGTLLTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVTPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVKPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVIV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:119)	EVQLVQSGA EVKKPGASV KVSCKVSGY TLTELSMQW VRQAPGKGL EWMGGFDP DDGETMYA EKFQGRLLTV TEDTSTDVY YMELRSLTS EDTALYFCA TSPGYDFFD YWGQGTLLV TVSS (SEQ ID NO:165)	SYVLTQPPSVSVAP GKTARITCGGNNIG SKSVHWYQQKPGQ APVLVYDDSDRPS GIPERFSGSNSGNT ATLTISRVEAGDEA DYQCQWDSDDL LIFGGGAKLTVLGQ PKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTP SKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSRSY SCQVTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:236)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITC GGNNIGSKSVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSN SGNTATLTISR VEAGDEADYY CQWDSDDL LIFGGGAKLTVL (SEQ ID NO:291)
30	1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMQWVRQA PGKGLEWMGGFDPDDGETM YAEKFQGRLLTVTEDTSTDVY	EVQLVQSGA EVKKPGASV KVSCKVSGY TLTELSMQW	SYVLTQPPSVSVAP GKTATITCGGNNIG TKSVHWYQQKPGQ APVLVYDDSDRPS	SYVLTQPPSVS VAPGKTATITC GGNNIGTKSVH WYQQKPGQAP

		MELRSLTSED TALYFCATSPG YDFFDYWGQGT LVT VSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVT VSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLT V LHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:119)	VRQAPGKGL EWMGGFDP DDGETMYA EKFQGR LTV TEDTSTD TV YMELRSLTS EDTALYFCA TSPGYDFFD YWGQGT L V TVSS (SEQ ID NO:165)	GIPERFSGSNSGNT ATLTINRVEAGDEA DY YCQVWDSSNDL LIFGGG TKLTVLGQ PKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVET TTP SKQSNNKYAASSYL SLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:237)	VLVVYDDSDRP SGIPERFSGSN SGNTATLTINR VEAGDEADYY CQVWDSSNDL LIFGGG TKLTVL (SEQ ID NO:292)
31	2	QVQLVQSGAEVKKPGATVKIS CKVSGYSFTDYFIHWVQQAP GKGLAWVGLVDPEDGETIYA EKFQGRVTITADTSTD TAYME LSSLRSED TAVYYCATPGGIL TDPDAFDIWGQGTMVT VSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVT VSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVV	QVQLVQSG AEVKKPGAT VKISCKVSG YSFTDYFIH WVQQAPGK GLAWVGLV DPEDGETIY AEKFQGRVT ITADTSTD TA YMELSSLR S EDTAVYYCA TPGGILTDP DAFDIWGQG	QSALTQPASVSGSP GQSVTISCTGTSSD VGGYNYSWYQHH PGKAPKLM IYDVNK RPSGVPDRFSGSK SGNTASLTISGLQA EDEADYYCSSYIPS STRWVFGGGTKLT VLGQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGV ETTPSKQSNNKYA	QSALTQPASVS GSPGQSVTISC TGTSSDVGGY NYVSWYQHHP GKAPKLM IYDV NKRPSGVPDR FSGSKSGNTAS LTISGLQAEDE ADYYCSSYIPS STRWVFGGGT KLT V L (SEQ ID NO:293)

		VDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPVLDSGDSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:129)	TMVTVSS (SEQ ID NO:175)	ASSYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:238)	
32	2	QVQLVQSGAEVKKPGATVKIS CKVSGYSFTDYFIHWVQQAP GKGLAWVGLVDPEDGETIYA EKFQGRVTITADTSTDYME LSSLRSEDVAVYYCATPGGIL TDPDAFDIWGQGTMTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPVLDSGDSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:129)	QVQLVQSG AEVKKPGAT VKISCKVSG YSFTDYFIH WVQQAPGK GLAWVGLV DPEDGETIY AEKFQGRVT ITADTSTDY YMESSLRS EDTAVYYCA TPGGILTDP DAFDIWGQG TMVTVSS (SEQ ID NO:175)	QSALTQPASVSGSP GQSITISCTGTSSDV GGYNYVSWYQQHP GKAPKLMIEVSNR PSGVSNRFGSGKS GNTASLTISGLQAE DEADYYCSSYTSSS TPYVFGTGTKVTVL GQPKAAPSVTLFPP SSEELQANKATLVC LISDFYPGAVTVAW KADSSPVKAGVETT TPSKQSNNKYAASS YLSLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:239)	QSALTQPASVS GSPGQSITISCT GTSSDVGGYN YVSWYQQHPG KAPKLMIEVS NRPSGVSNRFG SGSKSGNTASL TISGLQAEDEA DYCASSYTSSS TPYVFGTGTKV TVL (SEQ ID NO:294)

33	2	QVQLVQSGAEVKKPGATVKIS CKVSGYSFTDYFIHWVQQAP GKGLAWVGLVDPEDGETIYA EKFAQGRVTITADTSTDYME LSSLRSEDVAVYYCATPGGIL TDPDAFDIWGQGTMTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:129)	QVQLVQSG AEVKKPGAT VKISCKVSG YSFTDYFIH WVQQAPGK GLAWVGLV DPEDGETIY AEKFQGRVT ITADTSTDY YMESSLRS EDTAVYYCA TPGGILTDP DAFDIWGQG TMVTVSS (SEQ ID NO:175)	QSALTQPRSVSGS PGQSVTISCAGTGS DVGGYNHVSQYQH HPGKAPKLMYDVN KRPSGVPDRFSGS KSGNTASLTISGLQ AEDEADYYCSSYIP SSTRWVFGGGTKL TVLGQPKAAPSVTL FPPSSEELQANKAT LVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGV ETTTPSKQSNKYA ASSYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPECS (SEQ ID NO:240)	QSALTQPRSVS GSPGQSVTISC AGTGSDVGGY NHVSWYQHHP GKAPKLMYDV NKRPSGVPDR FSGSKSGNTAS LTISGLQAEDE ADYYCSSYIPS STRWVFGGGT KLTVL (SEQ ID NO:295)
34	2	QVQLVQSGAEVKKPGATVKIS CKVSGYSFTDYFIHWVQQAP GKGLAWVGLVDPEDGETIYA EKFAQGRVTITADTSTDYME LSSLRSEDVAVYYCATPGGIL TDPDAFDIWGQGTMTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICN	QVQLVQSG AEVKKPGAT VKISCKVSG YSFTDYFIH WVQQAPGK GLAWVGLV DPEDGETIY AEKFQGRVT ITADTSTDY YMESSLRS	QSALTQPASVSGSP GQSITISCTGTSSDV GGYNYVSWYQQHP GKAPKLMYEVSNR PSGVSNRFSGSKS GNTASLTISGLQAE DEADYYCSSTSSS TYVFGTGKVTVLG QPKAAPSVTLFPPS SEELQANKATLVCLI	QSALTQPASVS GSPGQSITISCT GTSSDVGGYN YVSWYQQHPG KAPKLMYEVSNR NRPSGVSNRF SGSKSGNTASL TISGLQAEDEA DYYCSSTSSS TYVFGTGKVT

		VNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:129)	EDTAVYYCA TPGGILTDP DAFDIWGQG TMVTVSS (SEQ ID NO:175)	SDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAASS YLSLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:241)	VL (SEQ ID NO:296)
35	2	QVQLVQSGAEVKKPGATVKIS CKVSGYSFTDYFIHWVQQAP GKGLAWVGLVDPEDGETIYA ERFQGRVTITADTSTDYAYME LSSLRSEDVAVYYCATPGGIL TDPDAFDIWGQGTMTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFL	QVQLVQSG AEVKKPGAT VKISCKVSG YSFTDYFIH WVQQAPGK GLAWVGLV DPEDGETIY AERFQGRVT ITADTSTDY YMESSLRS EDTAVYYCA TPGGILTDP DAFDIWGQG TMVTVSS (SEQ ID NO:176)	QSALTQPASVSGSP GQSITISCTGTSSDV GGYNYVSWYQQHP GKAPKLMIEVSNR PSGVSNNRFSGSKS GNTASLTISGLQAE DEADYYCSSYTSSS TPYVFGTGTKVTVL GQPKAAPSVTLFPP SSEELQANKATLV LISDFYPGAVTVAW KADSSPVKAGVETT TPSKQSNNKYAASS YLSLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:239)	QSALTQPASVS GSPGQSITISCT GTSSDVGGYN YVSWYQQHPG KAPKLMIEVS NRPSGVSNNRF SGSKSGNTASL TISGLQAEDEA DYCASSYTSSS TPYVFGTGTKV TVL (SEQ ID NO:294)

		YSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:130)			
36	2	QVQLVQSGAEVKKPGATVKIS CKVSGYSFTDYFIHWVQQAP GKGLAWVGLVDPEDGETIYA EKFQGRVTITADTSTDYAYME LSSLRSEDVAVYYCATPGGIL TDPDAFDIWGQGTMTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:129)	QVQLVQSG AEVKKPGAT VKISCKVSG YSFTDYFIH WVQQAPGK GLAWVGLV DPEDGETIY AEKFQGRVT ITADTSTDY YMESSLRS EDTAVYYCA TPGGILTDP DAFDIWGQG TMVTVSS (SEQ ID NO:175)	QSALTQPRSVSGS PGQSVTISCAGTGS DVGGYNVSWYQH HPGKAPKLMYDVN KRPSGVPDRFSGS KSGNTASLTISGLQ AEDEADYYCSSYTS SSTFYVFGTGKVT VLGQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGV ETTPSKQSNKYA ASSYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:242)	QSALTQPRSVS GSPGQSVTISC AGTGSVDVGGY NYVSWYQHHP GKAPKLMYDV NKRPSGVPDR FSGSKSGNTAS LTISGLQAEDE ADYYCSSYTSS STFYVFGTGK VTVL (SEQ ID NO:297)
37	2	QVQLVQSGAEVKKPGATVKIS CKVSGYSFTDYFIHWVQQAP GKGLAWVGLVDPEDGETIYA EKFQGRVTITADTSTDYAYME LSSLRSEDVAVYYCATPGGIL TDPDAFDIWGQGTMTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGT	QVQLVQSG AEVKKPGAT VKISCKVSG YSFTDYFIH WVQQAPGK GLAWVGLV DPEDGETIY	QSALTQPASVSGSP GQSITISCTGTSSDV GGYNVSWYQQHP GKAPKLMYDVSNR PSGVSNRFSGSKS GNTASLTISGLQAE DEADYYCSSYTSSS	QSALTQPASVS GSPGQSITISCT GTSSDVGGYN YVSWYQQHPG KAPKLMYDVS NRPSGVSNRF SGSKSGNTASL

		AALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:129)	AEKFQGRVT ITADTSTD YMESSLRS EDTAVYYCA TPGGILTDP DAFDIWGGG TMVTVSS (SEQ ID NO:175)	TFYVFGTGTKVTVL GQPKAAPSVTLFPP SSEELQANKATLVC LISDFYPGAVTVAW KADSSPVKAGVETT TPSKQSNNKYAASS YLSLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:243)	TISGLQAEDEA DYYCSSYTSSS TFYVFGTGTKV TVL (SEQ ID NO:298)
38	3	EVQPVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSYAISWVRQA PGQGLEWMGLVDPEDGETIY AEKFRGRVTITADTSTDYAYM ELSSLRSEDTAVYYCATEESY GPWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKHTTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPA	EVQPVQSG AEVKKPGSS VKVSCKASG GTFSSYAIS WVRQAPGQ GLEWMGLV DPEDGETIY AEKFRGRVT ITADTSTD YMESSLRS EDTAVYYCA TEESYGPW GQGTLVTVS S (SEQ ID NO:177)	DIQLTQSPSSLSAS VGDRVITTCQASQD ISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYDASNLET GVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPEDFA TYYCQQLNSYPLTF GGGKLEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLT LSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKS FNRGEC (SEQ ID	DIQLTQSPSSL SASVGDRVITIT CQASQDISNYL NWYQQKPGKA PKLLIYDASNLE TGVPSRFSGS GSGTEFTLTISS LQPEDFATYYC QQLNSYPLTFG GGTKLEIK (SEQ ID NO:299)

		PIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:131)		NO:244)	
39	3	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSYAISWVRQA PGQGLEWMGLVDPEDGETIY AEKFQGRVTITADTSTDYAM ELSSLRSEDTAVYYCATEESY GPWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVPEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:132)	EVQLVQSGA EVKKKPGSSV KVSCKASGG TFSSYAISW VRQAPGQG LEWMGLVD PEDGETIYA EKFQGRVTI TADTSTDY YMESSLRS EDTAVYYCA TEESYGPW GQGTLVTVS S (SEQ ID NO:178)	DIQLTQSPSSLSAS VGDRVITTCQASQD ISNYLDWYQQKPG KAPKLLIYDASNLET GVPSRFSGSGSGT EFTLTISLQPEDFA TYYCQQLNSYPLTF GGGTKLEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLK SGTASVCLLNIFY PREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLT LSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKS FNRGEC (SEQ ID NO:245)	DIQLTQSPSSL SASVGDRVITIT CQASQDISNYL DWYQQKPGKA PKLLIYDASNLE TGVPSRFSGS GSGTEFTLTIS LQPEDFATYYC QQLNSYPLTFG GGTKLEIK (SEQ ID NO:300)
40	4	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTESSMHWRQA	EVQLVQSGA EVKKKPGASV	QSVLTQPPSVSAAP GQKVTISCSGSSSN	QSVLTQPPSVS AAPGQKVTISC

		PGKGLEWMGLVDPEDGETIY AQKFQGRVTMTEDTSTDY MELSSLRSEDYAVYYCAREE WSGDGDDAFDIWGQGTMT VSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRV KSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPVLDS GSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO:133)	KVSCKVS TLTESSMHW VRQAPGKGL EWMGLVDP EDGETIYAQ KFQGRVTMT EDTSTDY MELSSLRSE DTAVYYCAR EEWSGDGD DAFDIWGG TMVTVSS (SEQ ID NO:179)	IGSYSVSWYQQLP GTAPKLLIYDNNKR PSGIPDRFSGSNSG TSATLGITGLQTGD EADYYCGTWDSSL SAWVFGGGTKLTV LGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVA WKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKYAA SSYLSLTPEQWKSH RSYSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:246)	SGSSSNIGSYS VSWYQQLPGT APKLLIYDNNK RPSGIPDRFSG SNSGTSATLGI TGLQTGDEAD YYCGTWDSSL SAWVFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:301)
41	4	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMHWVRQA PGKGLEWMGLVDPEDGETIY AQKFQGRVTMTEDTSTDY MELSSLRSEDYAVYYCAREE WSGDGDDAFDIWGQGTMT VSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRV KSCDKTHTCPPCPAPELLGG	EVQLVQSGA EVKKPGASV KVSCKVS TLTELSMHW VRQAPGKGL EWMGLVDP EDGETIYAQ KFQGRVTMT EDTSTDY MELSSLRSE DTAVYYCAR EEWSGDGD	QSVLTQPPSVSAAP GQKVTISCSGSSSN IGSYSVSWYQQLP GTAPKLLIYDNNKR PSGIPDRFSGSNSG TSATLGITGLQTGD EADYYCGTWDSSL SAWVFGGGTKLTV LGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVA WKADSSPVKAGVE	QSVLTQPPSVS AAPGQKVTISC SGSSSNIGSYS VSWYQQLPGT APKLLIYDNNK RPSGIPDRFSG SNSGTSATLGI TGLQTGDEAD YYCGTWDSSL SAWVFGGGTK LTVL (SEQ ID NO:301)

		PSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO:134)	DAFDIWGQG TMVTVSS (SEQ ID NO:180)	TTTPSKQSNNKYAA SSYLSLTPEQWKSH RSYSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:246)	
42	4	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMHWRQA PGKGLEWMGLVDPEDGETIY AQKFQGRVTMTEDTSTDYAY MELSSLRSEDTAVYYCAREE WSGDGDDAFDIWGQGTMTV VSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRV KSCDKHTCPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSL	EVQLVQSGA EVKKPGASV KVSCKVSGY TLTELSMHW VRQAPGKGL EWMGLVDP EDGETIYAQ KFQGRVTMT EDTSTDYAY MELSSLRSE DTAVYYCAR EEWSGDGD DAFDIWGQG TMVTVSS (SEQ ID NO:180)	QSVLTQPPSVSAAP GQKVTISCSGSSSN IGSYSVSWYQQLP GTAPKLLIYDDNKR PSGIPDRFSGSNSG TSATLSITGLQTGD EADYYCGTWDSSL SAWVFGGGTKLTV LGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVA WKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKYAA SSYLSLTPEQWKSH RSYSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO:247)	QSVLTQPPSVS AAPGQKVTISC SGSSSNIGSYS VSWYQQLPGT APKLLIYDDNK RPSGIPDRFSG SNSGTSATLSIT GLQTGDEADY YCGTWDSSLS AWVFGGGTKL TVL (SEQ ID NO:302)

		SLSPG (SEQ ID NO:134)			
43	6	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGGTFSSYAISWVRQA PGQGLEWMGGIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSED TAVYYCASSPLRG SGWYWHYYYGMDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO:135)	EVQLVQSGA EVKKPGASV KVSCKASGG TFSSYAISW VRQAPGQG LEWMGGIPI FGTANYAQK FQGRVTITA DESTSTAYM ELSSLRSED TAVYYCASS PLRGSGWY WHYYYGMD VWGQGTTV TVSS (SEQ ID NO:181)	SYELTQPPSVSVAP GKTARVTCGGNNIR AKHVHWYQQKPGQ SPVLVIYQDSKRPS GIPERFSGSNSGNT ATLTI SG TQAMDEA DYICQAWDSSTV FGGG TKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDF YPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSL TPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTV PTECS (SEQ ID NO:248)	SYELTQPPSVS VAPGKTARVTC GGNNIRAKHVH WYQQKPGQSP VLVIYQDSKR SGIPERFSGSN SGNTATLTISG TQAMDEADYY CQAWDSSTV FGGG TKLTVL (SEQ ID NO:303)
44	6	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSYAISWVRQA PGQGLEWMGGIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSED TAVYYCASSPLRG SGWYWHYYYGMDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSS	EVQLVQSGA EVKKPGSSV KVSCKASGG TFSSYAISW VRQAPGQG LEWMGGIPI FGTANYAQK	SYVLTQPPSVSAAP GKTARISCGGNNIR SKSVHWYQQKAGQ APVLVIYQDSKRPS GIPERFSGSNSGNT ATLTI SG TQAMDEA DYICQAWDSNTV	SYVLTQPPSVS AAPGKTARISC GGNNIRSKSVH WYQQKAGQAP VLVIYQDSKR SGIPERFSGSN SGNTATLTISG

		KSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKT SKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO:136)	FQGRVTITA DESTSTAYM ELSSLRSED TAVYYCASS PLRGS GWY WHYYYGMD VWGQGTTV TVSS (SEQ ID NO:182)	FGGGTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDF YPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTTPSK QSNNKYAASSYLSL TPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTV PTECS (SEQ ID NO:249)	TQAMDEADYY CQAWDSNTVV FGGGTKLTVL (SEQ ID NO:304)
45	6	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSYAISWVRQA PGQGLEWMGGIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSED TAVYYCASSPLRG SGWYWHYYYGMDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKT	EVQLVQSGA EVKKPGSSV KVSCKASGG TFSSYAISW VRQAPGQG LEWMGGIPI FGTANYAQK FQGRVTITA DESTSTAYM ELSSLRSED TAVYYCASS PLRGS GWY WHYYYGMD VWGQGTTV TVSS (SEQ ID NO:182)	SYVLTQPLSVSVAP GQTARITCGGNNIG RKSVHWYQQKPGQ APVLVIYRDSNRPS GIPERFSGSNSGNT ATLTISRAQAGDEA DYQCQWDSSTV FGGGTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDF YPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTTPSK QSNNKYAASSYLSL TPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTV PTECS (SEQ ID NO:250)	SYVLTQPLSVS VAPGQTARITC GGNNIGRKSVH WYQQKPGQAP VLVIYRDSNRP SGIPERFSGSN SGNTATLTISR AQAGDEADYY CQVWDSSTVV FGGGTKLTVL (SEQ ID NO:305)

		SKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO:136)			
46	6	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSYAISWVRQA PGQGLEWMGGIIPFGTANYA QKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSED TAVYYCASSPLRG SGWYWHYYYGMDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO:137)	QVQLVQSG AEVKKPGSS VKV SCKASG GTFSSYAIS WVRQAPGQ GLEWMGGII PIFGTANYA QKFQGRVTI TAEDESTSTA YME LSSLR S EDTAVYYCA SSPLRGSG WYWHYYYG MDVWGQGT TVTVSS (SEQ ID NO:183)	SYELTQPPSVSVAP GKTARITCGGNNIR SKSVHWYQQKPGQ APVLVYQDSKRPS GIPERFSGSNSGNT ATLTISGTQAMDEA DYQCQWDSSTAV FGGGTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDF YPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSL TPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTV PTECS (SEQ ID NO:251)	SYELTQPPSVS VAPGKTARITC GGNNIRSKSVH WYQQKPGQAP VLVYQDSKR SGIPERFSGSN SGNTATLTISG TQAMDEADYY CQWDSSTAV FGGGTKLTVL (SEQ ID NO:306)
47	6	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSYAISWVRQA PGQGLEWMGGIIPFGTANYA QKFQGRVTITADESTSTAYME	EVQLVQSGA EVKKPGSSV KV SCKASGG TFSSYAISW	SYELTQPPSVSVAP GKTARITCGGNKIG TKSVHWYQQKPGQ APVLVIYRDSNRPS	SYELTQPPSVS VAPGKTARITC GGNKIGTKSVH WYQQKPGQAP

		LSSLRSED TAVYYCASSPLRG SGWYWHYYYGMDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO:136)	VRQAPGQG LEWMGGIPI FGTANYAQK FQGRVTITA DESTSTAYM ELSSLRSED TAVYYCASS PLRGSGWY WHYYYGMD VWGQGTTV TVSS (SEQ ID NO:182)	GIPERFSGSNSGNT ATLTISRAQAGDEA DYQCQVWDSSTV FGGGTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDF YPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSL TPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTV PTECS (SEQ ID NO:252)	VLVIYRDSNRP SGIPERFSGSN SGNTATLTISR AQAGDEADYY CQVWDSSTVV FGGGTKLTVL (SEQ ID NO:307)
48	6	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSYAISWVRQA PGQGLEWMGGIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSED TAVYYCASSPLRG SGWYWHYYYGMDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVDVSHEDPEVK	EVQLVQSGA EVKKPGSSV KVSCKASGG TFSSYAISW VRQAPGQG LEWMGGIPI FGTANYAQK FQGRVTITA DESTSTAYM ELSSLRSED TAVYYCASS PLRGSGWY WHYYYGMD VWGQGTTV	SYVLTQPPSVSVAP GKTARITCGGNNIG SKSVHWYQQKPGQ APVLVIYQDRKRPS GIPERFSGSNSGNT ATLTISGTQAMDEA DYQCQAWDSSTAV FGGGTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDF YPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSL TPEQWKSHRSYSC	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITC GGNNIGSKSVH WYQQKPGQAP VLVIYQDRKRP SGIPERFSGSN SGNTATLTISG TQAMDEADYY CQAWDSSTAV FGGGTKLTVL (SEQ ID NO:308)

		FNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKT SKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO:136)	TVSS (SEQ ID NO:182)	QVTHEGSTVEKTVA PTECS (SEQ ID NO:253)	
49	6	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSYAISWVRQA PGQGLEWMGGIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSED TAVYYCASSPLRG SGWYWHYGGMDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPSDDL GTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKT SKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO:136)	EVQLVQSGA EVKKPGSSV KVSCKASGG TFSSYAISW VRQAPGQG LEWMGGIPI FGTANYAQK FQGRVTITA DESTSTAYM ELSSLRSED TAVYYCASS PLRGSGWY WHYGGMD VWGQGT TVSS (SEQ ID NO:182)	SYELTQPPSVSVAP GKTARITCGGNNIR AKHVHWYQQKPGQ SPVLVIYQDSKRPS GIPERFSGSNSGST ATLTISRVEAGDEA DYQCQVWDSSTV FGGGTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDF YPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTSPSK QSNNKYAASSYLSL TPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVA PTECS (SEQ ID NO:254)	SYELTQPPSVS VAPGKTARITC GGNNIRAKHVH WYQQKPGQSP VLVIYQDSKRP SGIPERFSGSN SGSTATLTISR V EAGDEADYYC QVWDSSTVVF GGGTKLTVL (SEQ ID NO:309)

50	6	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSYAISWVRQA PGQGLEWMGGIIPFGTANYA QKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSED TAVYYCASSPLRG SGWYWHYHYGMDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO:138)	QMQLVQSG AEVKKPGSS VKVSCKASG GTFSSYAIS WVRQAPGQ GLEWMGGII PIFGTANYA QKFQGRVTI TADESTSTA YMELSSLRS EDTAVYYCA SSPLRGSG WYWHYHYG MDVWGQGT TVTVSS (SEQ ID NO:184)	SYVLTQPPSVSVAP GKTARITCGGNNIG TKSVMHWYQQKPGQ SPVLVIYQDRKRPS GIPERFSGSNSGNT ATLTISGTQAMDEA DYVCQVWDSSTEV FGGGTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDF YPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSK QSNKNYAASSYL TPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTV PTECS (SEQ ID NO:255)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITC GGNIGTKSVH WYQQKPGQSP VLVIYQDRKRP SGIPERFSGSN SGNTATLTISG TQAMDEADYY CQVWDSSTEV FGGGTKLTVL (SEQ ID NO:310)
51	6	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSYAISWVRQA PGQGLEWMGGIIPFGTANYA QKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSED TAVYYCASSPLRG SGWYWHYHYGMDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPSSSL	EVQLVQSGA EVKKPGSSV KVSCKASGG TFSSYAISW VRQAPGQG LEWMGGIPI FGTANYAQK FQGRVTITA DESTSTAYM ELSSLRSED	SYELTQPPSVSVAP GKTARITCGGNKIG TKSVMHWYQQKPGQ APVLVIYQDSKRPS GIPERFSGSNSGNT ATLTISGTQAMDEA DYVCQAWGSSTV FGGGTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSSEE LQANKATLVCLISDF	SYELTQPPSVS VAPGKTARITC GGNKIGTKSVH WYQQKPGQAP VLVIYQDSKRP SGIPERFSGSN SGNTATLTISG TQAMDEADYY CQAWGSSTV FGGGTKLTVL

		GTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKT SKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO:136)	TAVYYCASS PLRGSGWY WHYYYYGMD VWGQGTTV TVSS (SEQ ID NO:182)	YPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTTPSK QSNNKYAASSYLSL TPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTV PTECS (SEQ ID NO:256)	(SEQ ID NO:311)
52	12	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMHWRQA PGKGLEWMGLVDPEDGETIY AEKFQGRVTITADTSTDYAYM ELSSPRSEDYAVYYCATTIGD DYFDYWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPEN	EVQLVQSGA EVKKPGASV KVSCKVSGY TLTELSMHW VRQAPGKGL EWMGLVDP EDGETIYAE KFQGRVTIT ADTSTDYAY MELSSPRSE DTAVYYCAT TIGDDYFDY WGQGTSLV VSS (SEQ ID NO:185)	DIQLTQSPSSLSAS VGDRVITTCQASQD ISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYDASNLET GVPSRFGSGSGGT DFTFTISSLPEDIA TYYCQQYDNLPLTF GGGKLEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLK SGTASVCLLNIFY PREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLT LSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKS FNRGEC (SEQ ID NO:257)	DIQLTQSPSSL SASVGDRVITIT CQASQDISNYL NWYQQKPGKA PKLLIYDASNLE TGVPSRFGSGS GSGTDFTFTIS SLQPEDIATYY CQQYDNLPLTF GGGKLEIK (SEQ ID NO:312)

		NYKTTTPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:139)			
53	13	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTLTELSMHWVRQA PGKGLEWMGGFDPEDGETIY AQKFQGRVTMTEDTSTDYAY MELSSLRSED TAVYYCATDIQ GLAEFDYWGQGLTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVIV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDS DGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:140)	QVQLVQSG AEVKKPGAS VKVSCKVSG YTLTELSMH WVRQAPGK GLEWMGGF DPEDGETIY AQKFQGRVT MTEDTSTDY AYMELSSLR SED TAVYYC ATDIQGLAE FDYWGQGT LTVTVSS (SEQ ID NO:186)	QSALTQPRSVSGS PGQSVTISCTGTNT DVGAYIDVSWYQQ HPGKAPKLIYDVSK WPSGVPDRFSGSK SGNTASLTISGLQA EDEADYYCCSYAG NHSFSFGGGTKVT VLGQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGV ETTTSPSKQSNKYA ASSYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:258)	QSALTQPRSVS GSPGQSVTISC TGTNTDVGAYI DVSWYQQHPG KAPKLIYDVSK WPSGVPDRFS GSKSGNTASLT ISGLQAEDEAD YYCCSYAGNH SFSFGGGTKVT VL (SEQ ID NO:313)
54	14	QVTLKESGPGILKPSQTLST CSFSGFSLSTSGMGVGVIRQ PSGKGLEWLAHIWWDDDKYY NPYLKNQVTISKDTSRNQVFL	QVTLKESGP GILKPSQTLS LTCSFSGFS LSTSGMGV	DIVLTQSPASLAVSL GQRATISCKASQSV DYDGDSFMNWWYQ QKPGQPPKLLIYTA	DIVLTQSPASLA VSLGQRATISC KASQSVDYDG DSFMNWWYQQK

		KITSVDTADTATYYCARSAYG STYGYWGGQTTTLTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGSSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFCFSVMH EALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:141)	GWIRQPSGK GLEWLAHIW WDDDKYYN PYLKNQVTIS KDTSRNQVF LKITSVDTAD TATYYCARS AYGSTYGY WGQGTTLT VSS (SEQ ID NO:187)	SILESGIPARFSGSG SGTDFTLNHPVEE EDAATYYCQQSNE DPWTFGGGGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVCL LNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDYSTSL SSTLTLSKADYEKH KVVACEVTHQGLSS PVTKSFNREGC (SEQ ID NO:259)	PGQPPKLLIYT ASILESGIPARF SGSGSGTDFTL NIHPVEEEDAA TYYCQQSNED PWTFGGGTKL EIK (SEQ ID NO:314)
--	--	---	--	---	---

Tabla 5. Secuencias de cadena pesada, región variable de cadena pesada, cadena ligera y región variable de cadena ligera de tres clones originales y variantes de estos.

5

Núm. de clon	Secuencia de cadena pesada	VH	Secuencia de cadena ligera	VL
6	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRITVT EDTSTDTVYMELRSLTSEDALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRIT	QSALTQPASVSG SPGQSITISCTGT SSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPK LMIYEVSNRPSG VSNRFGSGNSG	QSALTQPASVS GSPGQSITISCT GTSSDVGGYNY VSWYQQHPGK APKLMIYEVSNR PSGVSNRFGSGS

	LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO:119)	VTEDTSTDVYM ELRSLTSEDAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:165)	NTATLTINRVEAG DEADYYCQVWD SSNDLLIFGGGT KLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISD FYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETT TPSKQSNNKYAA SSYLSLTPEQWK SHRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:213)	NSGNTATLTINR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGGTKLTVL (SEQ ID NO:268)
55	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRITVT EDTSTDVYMELESLTSEDALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 142)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRIT VTEDTSTDVYM ELRSLTSEDAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:165)	QSALTQPASVSG SPGQSITISCTGT SSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPK LMIYEVSNRPSG VSNRFGSNGSG NTATLTINRVEAG DEADYYCQVWD SSNDLLIFGGGT KLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISD FYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETT TPSKQSNNKYAA SSYLSLTPEQWK SHRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID	QSALTQPASVS GSPGQSITISCT GTSSDVGGYNY VSWYQQHPGK APKLMIYEVSNR PSGVSNRFGS NSGNTATLTINR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGGTKLTVL (SEQ ID NO:268)

			NO:213)	
56	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDAGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDTVYME LRSLTSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 143)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDAGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDTVYM ELRSLTSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVT V SS (SEQ ID NO:188)	QSALTQPASVSG SPGQSITISCTGT SSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPK LMIYEVSNRPSG VSNRFSGSNSG NTATLTINRVEAG DEADYYCQVWD SSNDLLIFGGGT KLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISD FYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETT TPSKQSNKYAA SSYLSLTPEQWK SHRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:213)	QSALTQPASVS GSPGQSITISCT GTSSDVGGYNY VSWYQQHPGK APKLMYEVSNR PSGVSNRFSGS NSGNTATLTINR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGGTKLTVL (SEQ ID NO:268)
57	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDSGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDTVYME LRSLTSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDSGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDTVYM ELRSLTSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVT V SS (SEQ ID NO:189)	QSALTQPASVSG SPGQSITISCTGT SSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPK LMIYEVSNRPSG VSNRFSGSNSG NTATLTINRVEAG DEADYYCQVWD SSNDLLIFGGGT KLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISD	QSALTQPASVS GSPGQSITISCT GTSSDVGGYNY VSWYQQHPGK APKLMYEVSNR PSGVSNRFSGS NSGNTATLTINR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGGTKLTVL (SEQ ID NO:268)

	EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 144)		FYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETT TPSKQSNNKYAA SSYLSLTPEQWK SHRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:213)	
58	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDEGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDTVYME LRSLTSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 145)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDEGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDTVYM ELRSLTSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVT V SS (SEQ ID NO:190)	QSALTQPASVSG SPGQSITISCTGT SSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPK LMIYEVSNRPSG VSNRFSGSNSG NTATLTINRVEAG DEADYYCQVWD SSNDLLIFGGGT KLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISD FYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETT TPSKQSNNKYAA SSYLSLTPEQWK SHRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:213)	QSALTQPASVS GSPGQSITISCT GTSSDVGGYNY VSWYQQHPGK APKLMYEVSNR PSGVSNRFSGS NSGNTATLTINR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGGTKLTVL (SEQ ID NO:268)
59	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDAETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDTVYME LRSLTSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDAE	QSALTQPASVSG SPGQSITISCTGT SSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPK LMIYEVSNRPSG	QSALTQPASVS GSPGQSITISCT GTSSDVGGYNY VSWYQQHPGK APKLMYEVSNR

	TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 146)	TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDVYM ELRSLTSEDAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:191)	VSNRFGSNSG NTATLTINRVEAG DEADYYCQVWD SSNDLLIFGGGT KLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISD FYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETT TPSKQSNNKYAA SSYLSLTPEQWK SHRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:213)	PSGVSNRFGS NSGNTATLTINR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGGTKLTVL (SEQ ID NO:268)
60	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDVYMESSLRSEDVAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDVYM ELSSLRSEDVAV YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:192)	QSALTQPASVSG SPGQSITISCTGT SSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPK LMIYEVSNRPSG VSNRFGSNSG NTATLTINRVEAG DEADYYCQVWD SSNDLLIFGGGT KLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISD FYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETT TPSKQSNNKYAA SSYLSLTPEQWK SHRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE	QSALTQPASVS GSPGQSITISCT GTSSDVGGYNY VSWYQQHPGK APKLMIYEVSNR PSGVSNRFGS NSGNTATLTINR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGGTKLTVL (SEQ ID NO:268)

	SLSPG (SEQ ID NO: 147)		CS (SEQ ID NO:213)	
61	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDAGETMYAEKFQGRITVT EDTSTDTVYMELSSLRSEDTAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 148)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDAGE TMYAEKFQGRIT VTEDTSTDTVYM ELSSLRSEDTAV YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:193)	QSALTQPASVSG SPGQSITISCTGT SSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPK LMIYEVSNRPSG VSNRFSGSNSG NTATLTINRVEAG DEADYYCQVWD SSNDLLIFGGGT KLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISD FYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETT TPSKQSNKNYAA SSYLSLTPEQWK SHRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:213)	QSALTQPASVS GSPGQSITISCT GTSSDVGGYNY VSWYQQHPGK APKLMIYEVSNR PSGVSNRFSGS NSGNTATLTINR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGGTKLTVL (SEQ ID NO:268)
62	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDSGETMYAEKFQGRITVT EDTSTDTVYMELSSLRSEDTAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDSGE TMYAEKFQGRIT VTEDTSTDTVYM ELSSLRSEDTAV YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID	QSALTQPASVSG SPGQSITISCTGT SSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPK LMIYEVSNRPSG VSNRFSGSNSG NTATLTINRVEAG DEADYYCQVWD SSNDLLIFGGGT KLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEEL	QSALTQPASVS GSPGQSITISCT GTSSDVGGYNY VSWYQQHPGK APKLMIYEVSNR PSGVSNRFSGS NSGNTATLTINR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGGTKLTVL (SEQ ID NO:268)

	DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 149)	NO:194)	QANKATLVCLISD FYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETT TPSKQSNNKYAA SSYLSLTPEQWK SHRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:213)	
63	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDEGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDTVYMESSLRSED TAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 150)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDEGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDTVYM ELSSLRSED TAV YFCATSPGYDFF DYWGQGT LTV SS (SEQ ID NO:195)	QSALTQPASVSG SPGQSITISCTGT SSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPK LMIYEVSNRPSG VSNRFSGSNSG NTATLTINRVEAG DEADYYCQVWD SSNDLLIFGGGT KLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISD FYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETT TPSKQSNNKYAA SSYLSLTPEQWK SHRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:213)	QSALTQPASVS GSPGQSITISCT GTSSDVGGYNY VSWYQQHPGK APKLMIYEVSNR PSGVSNRFSGS NSGNTATLTINR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGGTKLTVL (SEQ ID NO:268)
64	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDAETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDTVYMESSLRSED TAVYFC	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE	QSALTQPASVSG SPGQSITISCTGT SSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPK	QSALTQPASVS GSPGQSITISCT GTSSDVGGYNY VSWYQQHPGK

	ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 151)	WMGGFDPDDAE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDVYM ELSSLRSED TAV YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:196)	LMIYEVSNRPSG VSNRFSGSNSG NTATLTINRVEAG DEADYYCQVWD SSNDLLIFGGGT KLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISD FYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETT TPSKQSNNKYAA SSYLSLTPEQWK SHRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:213)	APKLMYEVSNR PSGVSNRFSGS NSGNTATLTINR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGGKLTVL (SEQ ID NO:268)
65	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDVYME LRSLTSED TAYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW	EVQLVQSGAEVK KPGASVKV SCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDVYM ELRSLTSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:165)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYVS WYQQKPGQAPV LVVYEVSNRPSG IPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGD EADYYCQVWDS SNDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPSV TLFPPSSEELQA NKATLVCLISDFY PGAVTVAWKAD SSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAAS SYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHE	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCT GTSSDVGGYNY VSWYQQKPGQ APVLVVYEVSN RPSGIPERFSGS NSGNTATLTISR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGGKLTVL (SEQ ID NO:315)

	QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 142)		GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:260)	
66	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDAGETMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDTVYMELRSLTSEDALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLLTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 143)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDAGE TMYAEKFQGRLL VTEDTSTDTVYM ELRSLTSEDAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTLLTV SS (SEQ ID NO:188)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYVS WYQQKPGQAPV LVVYEVSNRPSG IPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGD EADYYCQVWDS SNDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPSV TLFPPSSEELQA NKATLVCLISDFY PGAFTVAWKAD SSPVKAGVETTT PSKQSNKNKYAAS SYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:260)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCT GTSSDVGGYNY VSWYQQKPGQ APVLVVYEVS RPSGIPERFSGS NSGNTATLTISR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGGKLTVL (SEQ ID NO:315)
67	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDSGETMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDTVYMELRSLTSEDALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLLTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDSGE TMYAEKFQGRLL VTEDTSTDTVYM ELRSLTSEDAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTLLTV	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYVS WYQQKPGQAPV LVVYEVSNRPSG IPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGD EADYYCQVWDS SNDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPSV	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCT GTSSDVGGYNY VSWYQQKPGQ APVLVVYEVS RPSGIPERFSGS NSGNTATLTISR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGGKLTVL

	PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 144)	SS (SEQ ID NO:189)	TLFPPSSEELQA NKATLVCLISDFY PGAFTVAWKAD SSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAAS SYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:260)	(SEQ ID NO:315)
68	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDEGETMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDTVYMELRSLTSEDALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLLTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 145)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDEGE TMYAEKFQGRLL VTEDTSTDTVYM ELRSLTSEDAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTLLTV SS (SEQ ID NO:190)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYVS WYQQKPGQAPV LVVYEVSNRPSG IPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGD EADYYCQVWDS SNDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPSV TLFPPSSEELQA NKATLVCLISDFY PGAFTVAWKAD SSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAAS SYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:260)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCT GTSSDVGGYNY VSWYQQKPGQ APVLVVYEVS RPSGIPERFSGS NSGNTATLTISR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGGKLTVL (SEQ ID NO:315)
69	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDAETMYAEKFQGRLLTVT	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYVS	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCT GTSSDVGGYNY

	EDTSTD TVYME LRSLT SEDTAL YFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 146)	WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDAE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTD TVYME ELRSLTSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVT SS (SEQ ID NO:191)	WYQQKPGQAPV LVVYEVS NRPSG IPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGD EADYYCQVWDS SNDLLIFGGG TKL TVLGQPKAAPSV TLFPPSSEELQA NKATLVCLISDFY PGA VTVAWKAD SSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAAS SYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:260)	VSWYQQKPGQ APVLVVYEVS N RPSGIPERFSGS NSGNTATLTISR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGG TKLTVL (SEQ ID NO:315)
70	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLT VT EDTSTD TVYME LSSLRSED TAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK	EVQLVQSGAEVK KPGASVKV SCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTD TVYME ELSSLRSED TAV YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVT SS (SEQ ID NO:192)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYVS WYQQKPGQAPV LVVYEVS NRPSG IPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGD EADYYCQVWDS SNDLLIFGGG TKL TVLGQPKAAPSV TLFPPSSEELQA NKATLVCLISDFY PGA VTVAWKAD SSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAAS SYLSLTPEQWKS	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCT GTSSDVGGYNY VSWYQQKPGQ APVLVVYEVS N RPSGIPERFSGS NSGNTATLTISR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGG TKLTVL (SEQ ID NO:315)

	TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 147)		HRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:260)	
71	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDAGETMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDTVYMELSSLRSEDTAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 148)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDAGE TMYAEKFQGRLL VTEDTSTDTVYM ELSSLRSEDTAV YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:193)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYVS WYQQKPGQAPV LVVYEVSNRPSG IPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGD EADYYCQVWDS SNDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPSV TLFPPSSEELQA NKATLVCLISDFY PGAFTVAWKAD SSPVKAGVETTT PSKQSNKNYAAS SYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:260)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCT GTSSDVGGYNY VSWYQQKPGQ APVLVVYEVS RPSGIPERFSGS NSGNTATLTISR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF (SEQ ID NO:315)
72	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDSGETMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDTVYMELSSLRSEDTAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDSGE TMYAEKFQGRLL VTEDTSTDTVYM ELSSLRSEDTAV YFCATSPGYDFF	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYVS WYQQKPGQAPV LVVYEVSNRPSG IPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGD EADYYCQVWDS SNDLLIFGGGTKL	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCT GTSSDVGGYNY VSWYQQKPGQ APVLVVYEVS RPSGIPERFSGS NSGNTATLTISR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF

	CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 149)	DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:194)	TVLGQPKAAPSV TLFPPSSEELQA NKATLVCLISDFY PGAFTVAWKAD SSPVKAGVETTT PSKQSNKYAAS SYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:260)	GGGTKLTVL (SEQ ID NO:315)
73	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDEGETMYAEKFQGRITVT EDTSTDTVYMELSSLRSEDTAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 150)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDEGE TMYAEKFQGRIT VTEDTSTDTVYM ELSSLRSEDTAV YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:195)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYVS WYQQKPGQAPV LVVYEVSNRPSG IPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGD EADYYCQVWDS SNDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPSV TLFPPSSEELQA NKATLVCLISDFY PGAFTVAWKAD SSPVKAGVETTT PSKQSNKYAAS SYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:260)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCT GTSSDVGGYNY VSWYQQKPGQ APVLVVYEVS RPSGIPERFSGS NSGNTATLTISR VEAGDEADYYC QVWDSNDLLIF GGGTKLTVL (SEQ ID NO:315)
74	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCT

	MGGFDPDDAETMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDVYMESSLRSEDVAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGLTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPELPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 151)	SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDAE TMYAEKFQGRLLTVT VTEDTSTDVYME ELSSLRSEDVAV YFCATSPGYDFF DYWGQGLTVTV SS (SEQ ID NO:196)	TSSDVGGYNYVS WYQQKPGQAPV LVVYEVSNRPSG IPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGD EADYYCQVWDS SNDLLIFGGGTLK TVLGQPKAAPSV TLFPPSSEELQA NKATLVCLISDFY PGAFTVAWKAD SSPVKAGVETTT PSKQSNKNKYAAS SYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:260)	GTSSDVGGYNY VSWYQQKPGQ APVLVVYEVS RPSGIPERFSGS NSGNTATLTISR VEAGDEADYYC QVWDSNDLLIF GGGTLKTVL (SEQ ID NO:315)
75	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDVYMELRSLTSEDVAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGLTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPELPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL	EVQLVQSGAEV KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLLTVT VTEDTSTDVYME ELRSLTSEDVAV YFCATSPGYDFF DYWGQGLTVTV SS (SEQ ID NO:165)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSND LLIFGGGTLKTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GNNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTLKTVL (SEQ ID NO:316)

	VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 142)		LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:261)	
76	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDAGETMYAEKFQGRITVT EDTSTDTVYMEIRSLTSEDALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTITVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGC LVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVITPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVSVLTITLVHQLDNLGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQP REPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 143)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDAGE TMYAEKFQGRIT VTEDTSTDTVYME ELRSLTSEDAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTITVTV SS (SEQ ID NO:188)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKITVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETITPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:261)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GNNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKITVL (SEQ ID NO:316)
77	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDSGETMYAEKFQGRITVT EDTSTDTVYMEIRSLTSEDALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTITVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGC LVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVITPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDSGE TMYAEKFQGRIT VTEDTSTDTVYME ELRSLTSEDAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTITVTV	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKITVL GQPKAAPSVTLF	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GNNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKITVL (SEQ

	PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 144)	SS (SEQ ID NO:189)	PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:261)	ID NO:316)
78	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDEGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDVYME LRSLTSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 145)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDEGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDVYME ELRSLTSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVT V SS (SEQ ID NO:190)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:261)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GNNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:316)
79	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDAETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDVYME LRSLTSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDAE	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GNNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSG

	TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 146)	TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDVYM ELRSLTSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:191)	FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTSPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:261)	IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:316)
80	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDVYMESSLRSED TAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 147)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDVYM ELSSLRSED TAV YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:192)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVYV DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTSPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:261)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GNNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:316)

81	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDAGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDTVYMESSLRSEDNAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 148)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDAGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDTVYM ELSSLRSEDNAV YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:193)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:261)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GNNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGKLTVL (SEQ ID NO:316)
82	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDSGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDTVYMESSLRSEDNAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDSGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDTVYM ELSSLRSEDNAV YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:194)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GNNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGKLTVL (SEQ ID NO:316)

	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 149)		SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPTCS (SEQ ID NO:261)	
83	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCVK SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDEGETMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDTVYMELSSLRSEDTAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 150)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCVK SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDEGE TMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDTVYM ELSSLRSEDTAV YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:195)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPTCS (SEQ ID NO:261)	SYVLTQPPSVSV VAPGKTARITCG GNNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:316)
84	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCVK SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDAETMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDTVYMELSSLRSEDTAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKS	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCVK SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDAE TMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDTVYM ELSSLRSEDTAV YFCATSPGYDFF	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL	SYVLTQPPSVSV VAPGKTARITCG GNNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG

	CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 151)	DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:196)	GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:261)	GGTKLTVL (SEQ ID NO:316)
85	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRVTM TEDTSTDYAMELSSLRSEDYAVYY CATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 152)	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRVT MTEDTSTDYAM ELSSLRSEDYAV YYCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:197)	QSALTQPASVSG SPGQSITISCTGT SSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPK LMIYEVSNRPSG VSNRFGSGNSG NTATLTINRVEAG DEADYYCQVWD SSNDLLIFGGGT KLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISD FYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETT TPSKQSNNKYAA SSYLSLTPEQWK SHRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPE CS (SEQ ID NO:213)	QSALTQPASVS GSPGQSITISCT GTSSDVGGYNY VSWYQQHPGK APKLMYEVSNR PSGVSNRFGSG NSGNTATLTINR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGGTKLTVL (SEQ ID NO:268)
86	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDAGETMYAEKFQGRVTM	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ	QSALTQPASVSG SPGQSITISCTGT SSDVGGYNYVS	QSALTQPASVS GSPGQSITISCT GTSSDVGGYNY

	TEDTSTD TAYMELSSLRSED TAVYY CATSPGYDFFDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 153)	WVRQAPGKGLE WMGGFDPDAGE TMYAEKFQGRVT MTEDTSTD TAYM ELSSLRSED TAV YYCATSPGYDFF DYWGQGT LVTV SS (SEQ ID NO:198)	WYQQHPGKAPK LMIYEVSNRPSG VSNRFSGSNSG NTATLTINRVEAG DEADYYCQVWD SSNDLLIFGGGT KLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISD FYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETT TPSKQSNNKYAA SSYLSLTPEQWK SHRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:213)	VSQYQQHPGK APKLMIYEVSNR PSGVSNRFSGS NSGNTATLTINR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGGTKLTVL (SEQ ID NO:268)
87	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDSGETMYAEKFQGRVTM TEDTSTD TAYMELSSLRSED TAVYY CATSPGYDFFDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDSGE TMYAEKFQGRVT MTEDTSTD TAYM ELSSLRSED TAV YYCATSPGYDFF DYWGQGT LVTV SS (SEQ ID NO:199)	QSALTQPASVSG SPGQSITISCTGT SSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPK LMIYEVSNRPSG VSNRFSGSNSG NTATLTINRVEAG DEADYYCQVWD SSNDLLIFGGGT KLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISD FYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETT TPSKQSNNKYAA SSYLSLTPEQWK	QSALTQPASVS GSPGQSITISCT GTSSDVGGYNY VSQYQQHPGK APKLMIYEVSNR PSGVSNRFSGS NSGNTATLTINR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGGTKLTVL (SEQ ID NO:268)

	NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 154)		SHRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:213)	
88	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDEGETMYAEKFQGRVTM TEDTSTDATAYMELSSLRSEDATVYY CATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 155)	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDEGE TMYAEKFQGRVT MTEDTSTDATAYM ELSSLRSEDATV YYCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:200)	QSALTQPASVSG SPGQSITISCTGT SSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPK LMIYEVSNRPSG VSNRFGSNGS NTATLTINRVEAG DEADYYCQVWD SSNDLLIFGGGT KLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISD FYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETT TPSKQSNKYAA SSYLSLTPEQWK SHRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:213)	QSALTQPASVS GSPGQSITISCT GTSSDVGGYNY VSWYQQHPGK APKLMIYEVSNR PSGVSNRFGS NSGNTATLTINR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF (SEQ ID NO:268)
89	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDAETMYAEKFQGRVTMT EDTSTDATAYMELSSLRSEDATVYYC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRV PKS	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDAE TMYAEKFQGRVT MTEDTSTDATAYM ELSSLRSEDATV YYCATSPGYDFF	QSALTQPASVSG SPGQSITISCTGT SSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPK LMIYEVSNRPSG VSNRFGSNGS NTATLTINRVEAG DEADYYCQVWD SSNDLLIFGGGT	QSALTQPASVS GSPGQSITISCT GTSSDVGGYNY VSWYQQHPGK APKLMIYEVSNR PSGVSNRFGS NSGNTATLTINR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF

	CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 156)	DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:201)	KLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISD FYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETT TPSKQSNNKYAA SSYLSLTPEQWK SHRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:213)	GGGTKLTVL (SEQ ID NO:268)
90	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRVTM TEDTSTDYAYMELSSLRSEDTAVYY CATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 152)	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRVT MTEDTSTDYAYM ELSSLRSEDTAV YYCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:197)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYVS WYQQKPGQAPV LVVYEVSNRPSG IPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGD EADYYCQVWDS SNDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPSV TLFPPSSEELQA NKATLVCLISDFY PGAVTVAWKAD SSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAAS SYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:260)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCT GTSSDVGGYNY VSWYQQKPGQ APVLVVYEVS RPSGIPERFSGS NSGNTATLTISR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGGTKLTVL (SEQ ID NO:315)
91	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCT

	MGGFDPDAGETMYAEKFQGRVTM TEDTSTD TAYMELSSLRSED TAVYY CATSPGYDFFDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 153)	VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDAGE TMYAEKFQGRVT MTEDTSTD TAYM ELSSLRSED TAV YYCATSPGYDFF DYWGQGT LVTV SS (SEQ ID NO:198)	TSSDVGGYNYVS WYQQKPGQAPV LVVYEVS NRPSG IPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGD EADYYCQVWDS SNDLLIFGGG TKL TVLGQPKAAPSV TLFPPSSEELQA NKATLVCLISDFY PGA VTVAWKAD SSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAAS SYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:260)	GTSSDVGGYNY VSWYQQKPGQ APVLVVYEVS N RPSGIPERFSGS NSGNTATLTISR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGG TKLTVL (SEQ ID NO:315)
92	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDSGETMYAEKFQGRVTM TEDTSTD TAYMELSSLRSED TAVYY CATSPGYDFFDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDSGE TMYAEKFQGRVT MTEDTSTD TAYM ELSSLRSED TAV YYCATSPGYDFF DYWGQGT LVTV SS (SEQ ID NO:199)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYVS WYQQKPGQAPV LVVYEVS NRPSG IPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGD EADYYCQVWDS SNDLLIFGGG TKL TVLGQPKAAPSV TLFPPSSEELQA NKATLVCLISDFY PGA VTVAWKAD SSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAAS	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCT GTSSDVGGYNY VSWYQQKPGQ APVLVVYEVS N RPSGIPERFSGS NSGNTATLTISR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGG TKLTVL (SEQ ID NO:315)

	TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 154)		SYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:260)	
93	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDEGETMYAEKFQGRVTM TEDTSTDATAYMELSSLRSEDTAVYY CATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 155)	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDEGE TMYAEKFQGRVT MTEDTSTDATAYM ELSSLRSEDTAV YYCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:200)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYVS WYQQKPGQAPV LVVYEVSNRPSG IPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGD EADYYCQVWDS SNDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPSV TLFPPSSEELQA NKATLVCLISDFY PGAFTVAWKAD SSPVKAGVETTT PSKQSNKYAAS SYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:260)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCT GTSSDVGGYNY VSWYQQKPGQ APVLVVYEVS RPSGIPERFSGS NSGNTATLTISR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGGKLTVL (SEQ ID NO:315)
94	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDAETMYAEKFQGRVTMT EDTSTDATAYMELSSLRSEDTAVYYC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDAE TMYAEKFQGRVT MTEDTSTDATAYM ELSSLRSEDTAV	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYVS WYQQKPGQAPV LVVYEVSNRPSG IPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGD EADYYCQVWDS	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCT GTSSDVGGYNY VSWYQQKPGQ APVLVVYEVS RPSGIPERFSGS NSGNTATLTISR VEAGDEADYYC

	TQTYICNVNHHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 156)	YYCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:201)	SNDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPSV TLFPPSSEELQA NKATLVCLISDFY PGAFTVAWKAD SSPVKAGVETTT PSKQSNKNYAAS SYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:260)	QVWDSSNDLLIF GGGKLTVL (SEQ ID NO:315)
95	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRVTM TEDTSTDYAMELSSLRSEDYAVYY CATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKRVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 152)	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRVT MTEDTSTDYAM ELSSLRSEDYAV YYCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:197)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVYV DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPTCS (SEQ ID NO:261)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GNNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGKLTVL (SEQ ID NO:316)
96	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG

	MGGFDPDAGETMYAEKFQGRVTM TEDTSTD TAYMELSSLRSED TAVYY CATSPGYDFFDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 153)	VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDAGE TMYAEKFQGRVT MTEDTSTD TAYM ELSSLRSED TAV YYCATSPGYDFF DYWGQGT LVTV SS (SEQ ID NO:198)	NNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGG TKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVA PTECS (SEQ ID NO:261)	GNNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:316)
97	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDSGETMYAEKFQGRVTM TEDTSTD TAYMELSSLRSED TAVYY CATSPGYDFFDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN	QVQLVQSGAEV KKPGASVKV SCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDSGE TMYAEKFQGRVT MTEDTSTD TAYM ELSSLRSED TAV YYCATSPGYDFF DYWGQGT LVTV SS (SEQ ID NO:199)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGG TKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GNNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:316)

	NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 154)		YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:261)	
98	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDEGETMYAEKFQGRVTM TEDTSTDATAYMELSSLRSEDATVYY CATSPGYDFFDYWGQGTLLTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 155)	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDEGE TMYAEKFQGRVT MTEDTSTDATAYM ELSSLRSEDATV YYCATSPGYDFF DYWGQGTLLTV SS (SEQ ID NO:200)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:261)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GNNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:316)
99	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDAETMYAEKFQGRVTMT EDTSTDATAYMELSSLRSEDATVYYC ATSPGYDFFDYWGQGTLLTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPS TQTYICNVNHKPSNTKVDKRV CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDAE TMYAEKFQGRVT MTEDTSTDATAYM ELSSLRSEDATV YYCATSPGYDFF DYWGQGTLLTV SS (SEQ ID	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GNNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:316)

	DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 156)	NO:201)	TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:261)	
100	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDTVYMELRSLTSEDALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLLTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 157)	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLL VTEDTSTDTVYM ELRSLTSEDAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTLLTV SS (SEQ ID NO:170)	QSALTQPASVSG SPGQSITISCTGT SSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPK LMIYEVSNRPSG VSNRFSGSNSG NTATLTINRVEAG DEADYYCQVWD SSNDLLIFGGGT KLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISD FYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETT TPSKQSNNKYAA SSYLSLTPEQWK SHRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPE CS (SEQ ID NO:213)	QSALTQPASVS GSPGQSITISCT GTSSDVGGYNY VSWYQQHPGK APKLMYEVSNR PSGVSNRFSGS NSGNTATLTINR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGGTKLTVL (SEQ ID NO:268)
101	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRVTVT EDTSTDTVYMELRSLTSEDALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLLTVSSAS	EVQLVQSGAEV KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE	QSALTQPASVSG SPGQSITISCTGT SSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPK LMIYEVSNRPSG	QSALTQPASVS GSPGQSITISCT GTSSDVGGYNY VSWYQQHPGK APKLMYEVSNR

	TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 158)	TMYAEKFQGRVT VTEDTSTDVYM ELRSLTSEDAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:202)	VSNRFGSNSG NTATLTINRVEAG DEADYYCQVWD SSNDLLIFGGGT KLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISD FYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETT TPSKQSNNKYAA SSYLSLTPEQWK SHRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:213)	PSGVSNRFGS NSGNTATLTINR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGGTKLTVL (SEQ ID NO:268)
102	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTMT EDTSTDVYMELRSLTSEDALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT MTEDTSTDVYM ELRSLTSEDAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:203)	QSALTQPASVSG SPGQSITISCTGT SSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPK LMIYEVSNRPSG VSNRFGSNSG NTATLTINRVEAG DEADYYCQVWD SSNDLLIFGGGT KLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISD FYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETT TPSKQSNNKYAA SSYLSLTPEQWK SHRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE	QSALTQPASVS GSPGQSITISCT GTSSDVGGYNY VSWYQQHPGK APKLMIYEVSNR PSGVSNRFGS NSGNTATLTINR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGGTKLTVL (SEQ ID NO:268)

	SLSPG (SEQ ID NO: 159)		CS (SEQ ID NO:213)	
103	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDTAYMELRSLTSEDALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 160)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDTAYM ELRSLTSEDAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:204)	QSALTQPASVSG SPGQSITISCTGT SSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPK LMIYEVSNRPSG VSNRFSGSNSG NTATLTINRVEAG DEADYYCQVWD SSNDLLIFGGGT KLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISD FYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETT TPSKQSNKYAA SSYLSLTPEQWK SHRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:213)	QSALTQPASVS GSPGQSITISCT GTSSDVGGYNY VSWYQQHPGK APKLMIYEVSNR PSGVSNRFSGS NSGNTATLTINR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGGTKLTVL (SEQ ID NO:268)
104	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDTVYMESSLTSEDALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDTVYM ELSSLTSEDALY FCATSPGYDFFD YWGQGTLVTVS S (SEQ ID	QSALTQPASVSG SPGQSITISCTGT SSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPK LMIYEVSNRPSG VSNRFSGSNSG NTATLTINRVEAG DEADYYCQVWD SSNDLLIFGGGT KLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEEL	QSALTQPASVS GSPGQSITISCT GTSSDVGGYNY VSWYQQHPGK APKLMIYEVSNR PSGVSNRFSGS NSGNTATLTINR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGGTKLTVL (SEQ ID NO:268)

	DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 161)	NO:205)	QANKATLVCLISD FYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETT TPSKQSNNKYAA SSYLSLTPEQWK SHRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:213)	
105	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDTVYME LRSLRSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 162)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDTVYME ELRSLRSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVT V SS (SEQ ID NO:206)	QSALTQPASVSG SPGQSITISCTGT SSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPK LMIYEVSNRPSG VSNRFGSGNSG NTATLTINRVEAG DEADYYCQVWD SSNDLLIFGGGT KLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISD FYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETT TPSKQSNNKYAA SSYLSLTPEQWK SHRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:213)	QSALTQPASVS GSPGQSITISCT GTSSDVGGYNY VSWYQQHPGK APKLMIYEVSNR PSGVSNRFGSGS NSGNTATLTINR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGGTKLTVL (SEQ ID NO:268)
106	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDTVYME LRSLTSED TAVYFC	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE	QSALTQPASVSG SPGQSITISCTGT SSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPK	QSALTQPASVS GSPGQSITISCT GTSSDVGGYNY VSWYQQHPGK

	ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 163)	WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTD TVYM ELRSLTSED TAV YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:207)	LMIYEVSNRPSG VSNRFSGSNSG NTATLTINRVEAG DEADYYCQVWD SSNDLLIFGGGT KLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISD FYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETT TPSKQSNNKYAA SSYLSLTPEQWK SHRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPE CS (SEQ ID NO:213)	APKLMIYEVSNR PSGVSNRFSGS NSGNTATLTINR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGGTKLTVL (SEQ ID NO:268)
107	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTD TVYME LRSLTSED TALYYC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTD TVYM ELRSLTSED TAL YYCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:208)	QSALTQPASVSG SPGQSITISCTGT SSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPK LMIYEVSNRPSG VSNRFSGSNSG NTATLTINRVEAG DEADYYCQVWD SSNDLLIFGGGT KLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISD FYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETT TPSKQSNNKYAA SSYLSLTPEQWK SHRSYSCQVTHE	QSALTQPASVS GSPGQSITISCT GTSSDVGGYNY VSWYQQHPGK APKLMIYEVSNR PSGVSNRFSGS NSGNTATLTINR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGGTKLTVL (SEQ ID NO:268)

	QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 164)		GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:213)	
108	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGR LTVT EDTSTDTVYME LRSLTSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 157)	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGR LTVT VTEDTSTDTVYME ELRSLTSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVTV SS (SEQ ID NO:170)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYVS WYQQKPGQAPV LVVYEVS NRPSG IPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGD EADYYCQVWDS SNDLLIFGGG TKL TVLGQPKAAPSV TLFPPSSEELQA NKATLVCLISDFY PGA VTVAWKAD SSPVKAGVETTT PSKQSN NKYAAS SYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:260)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCT GTSSDVGGYNY VSWYQQKPGQ APVLVVYEVS N RPSGIPERFSGS NSGNTATLTISR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGG TKLTVL (SEQ ID NO:315)
109	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGR VTVT EDTSTDTVYME LRSLTSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP	EVQLVQSGAEV KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGR VT VTEDTSTDTVYME ELRSLTSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVTV	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYVS WYQQKPGQAPV LVVYEVS NRPSG IPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGD EADYYCQVWDS SNDLLIFGGG TKL TVLGQPKAAPSV	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCT GTSSDVGGYNY VSWYQQKPGQ APVLVVYEVS N RPSGIPERFSGS NSGNTATLTISR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGG TKLTVL

	PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 158)	SS (SEQ ID NO:202)	TLFPPSSEELQA NKATLVCLISDFY PGAFTVAWKAD SSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAAS SYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:260)	(SEQ ID NO:315)
110	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTMT EDTSTDTVYME LRSLTSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 159)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT MTEDTSTDTVYM ELRSLTSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVT V SS (SEQ ID NO:203)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYVS WYQQKPGQAPV LVVYEVS NRPSG IPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGD EADYYCQVWDS SNDLLIFGGG TKL TVLGQPKAAPSV TLFPPSSEELQA NKATLVCLISDFY PGAFTVAWKAD SSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAAS SYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:260)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCT GTSSDVGGYNY VSWYQQKPGQ APVLVVYEVS N RPSGIPERFSGS NSGNTATLTISR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGG TKLTVL (SEQ ID NO:315)
111	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVT	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYVS	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCT GTSSDVGGYNY

	EDTSTDTAYMELRSLTSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKD YFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 160)	WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDTAYM ELRSLTSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVT V SS (SEQ ID NO:204)	WYQQKPGQAPV LVVYEVS NRPSG IPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGD EADYYCQVWDS SNDLLIFGGG TKL TVLGQPKAAPSV TLFPPSSEELQA NKATLVCLISDFY PGA VTVAWKAD SSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAAS SYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:260)	VSWYQQKPGQ APVLVVYEVS N RPSGIPERFSGS NSGNTATLTISR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGG TKLTVL (SEQ ID NO:315)
112	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGR LTVT EDTSTDTVYME LSSLTSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKD YFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDTVYM ELSSLTSED TALY FCATSPGYDFFD YWGQGT LVT VS S (SEQ ID NO:205)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYVS WYQQKPGQAPV LVVYEVS NRPSG IPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGD EADYYCQVWDS SNDLLIFGGG TKL TVLGQPKAAPSV TLFPPSSEELQA NKATLVCLISDFY PGA VTVAWKAD SSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAAS SYLSLTPEQWKS	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCT GTSSDVGGYNY VSWYQQKPGQ APVLVVYEVS N RPSGIPERFSGS NSGNTATLTISR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF GGG TKLTVL (SEQ ID NO:315)

	TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 161)		HRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:260)	
113	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDVYME LRSLRSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 162)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDVYME ELRSLRSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:206)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYVS WYQQKPGQAPV LVVYEVS NRPSG IPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGD EADYYCQVWDS SNDLLIFGGGTKL TVLGQPKAAPSV TLFPPSSEELQA NKATLVCLISDFY PGA VTVAWKAD SSPVKAGVETTT PSKQSN NKYAAS SYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:260)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCT GTSSDVGGYNY VSWYQQKPGQ APVLVVYEVS N RPSGIPERFSGS NSGNTATLTISR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF (SEQ ID NO:315)
114	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDVYME LRSLTSED TAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDVYME ELRSLTSED TAV YFCATSPGYDFF	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYVS WYQQKPGQAPV LVVYEVS NRPSG IPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGD EADYYCQVWDS SNDLLIFGGGTKL	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCT GTSSDVGGYNY VSWYQQKPGQ APVLVVYEVS N RPSGIPERFSGS NSGNTATLTISR VEAGDEADYYC QVWDSSNDLLIF

	CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 163)	DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:207)	TVLGQPKAAPSV TLFPPSSEELQA NKATLVCLISDFY PGAFTVAWKAD SSPVKAGVETTT PSKQSNKYAAS SYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:260)	GGGTKLTVL (SEQ ID NO:315)
115	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRITVT EDTSTDTVYMELRSLTSEDALYYC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 164)	EVQLVQSGAEV KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRIT VTEDTSTDTVYM ELRSLTSEDAL YYCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:208)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCTG TSSDVGGYNYVS WYQQKPGQAPV LVVYEVSNRPSG IPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGD EADYYCQVWDS SNDLLIFGGGTLK TVLGQPKAAPSV TLFPPSSEELQA NKATLVCLISDFY PGAFTVAWKAD SSPVKAGVETTT PSKQSNKYAAS SYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:260)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCT GTSSDVGGYNY VSWYQQKPGQ APVLVVYEVS RPSGIPERFSGS NSGNTATLTISR VEAGDEADYYC QVWDSNDLLIF GGGTKLTVL (SEQ ID NO:315)
116	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG

	MGGFDPDDGETMYAEKFQGRRLTVT EDTSTD TVYMELRSLTSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 157)	VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTD TVYM ELRSLTSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVT V SS (SEQ ID NO:170)	NNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPTecs (SEQ ID NO:261)	GNNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:316)
117	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRVTVT EDTSTD TVYMELRSLTSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRVT VTEDTSTD TVYM ELRSLTSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVT V SS (SEQ ID NO:202)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GNNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:316)

	TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 158)		YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:261)	
118	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTMT EDTSTDVYME LRSLTSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 159)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT MTEDTSTDVYME ELRSLTSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVT V SS (SEQ ID NO:203)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGG TKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:261)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GNNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:316)
119	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDAYME LRSLTSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDAYME ELRSLTSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVT V SS (SEQ ID	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGG TKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GNNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:316)

	DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 160)	NO:204)	TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:261)	
120	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDTVYMELSSLTSEDALYFC ATSPGYDFFDYWGQGLTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 161)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLL VTEDTSTDTVYM ELSSLTSEDALY FCATSPGYDFFD YWGQGLTVTVS S (SEQ ID NO:205)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:261)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GNNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:316)
121	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDTVYMELRSLRSEDALYFC ATSPGYDFFDYWGQGLTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLL	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GNNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG

	LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 162)	VTEDTSTDVYM ELRSLRSEDAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTTLTV SS (SEQ ID NO:206)	TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:261)	NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:316)
122	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRITVT EDTSTDVYMELRSLTSEDVAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGTTLTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 163)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRIT VTEDTSTDVYM ELRSLTSEDVAV YFCATSPGYDFF DYWGQGTTLTV SS (SEQ ID NO:207)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG NNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:261)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GNNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:316)
123	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV	EVQLVQSGAEVK	SYVLTQPPSVSV	SYVLTQPPSVS

	SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDVYME LRSLTSED TALYYC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKD YFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 164)	KPGASVKV SCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDVYME ELRSLTSED TAL YYCATSPGYDFF DYWGQGT LVT SS (SEQ ID NO:208)	APGKTARITCGG NNIGSKSVHWHYQ QKPGQAPVLV VY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGG TKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKT VAPTECS (SEQ ID NO:261)	VAPGKTARITCG GNNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:316)
15	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDVYME LRSLTSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKD YFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL	EVQLVQSGAEV KPGASVKV SCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDVYME ELRSLTSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVT SS (SEQ ID NO:165)	SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWHYQ QKPGQAPVLV VY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TINRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGG TKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS	SYELTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTINRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:277)

	VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 119)		LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:222)	
124	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDTVYMELRSLTSEDALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLLTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 142)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLL VTEDTSTDTVYM ELRSLTSEDAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTLLTV SS (SEQ ID NO:165)	SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TINRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:222)	SYELTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTINRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:277)
125	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDAGETMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDTVYMELRSLTSEDALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLLTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDAGE TMYAEKFQGRLL VTEDTSTDTVYM ELRSLTSEDAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTLLTV	SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TINRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF	SYELTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTINRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ

	PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 143)	SS (SEQ ID NO:188)	PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:222)	ID NO:277)
126	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDSGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDVYME LRSLTSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGLTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 144)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDSGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDVYME ELRSLTSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGLTVTV SS (SEQ ID NO:189)	SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TINRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:222)	SYELTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTINRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:277)
127	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDEGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDVYME LRSLTSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGLTVTVSSAS	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDEGE	SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER	SYELTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSG

	TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 145)	TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDVYM ELRSLTSEDAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:190)	FSGSNSGNTATL TINRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTSPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:222)	IPERFSGSNSG NTATLTINRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:277)
128	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDAETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDVYMELESLTSEDALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 146)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDAE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDVYM ELRSLTSEDAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:191)	SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVYV DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TINRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTSPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:222)	SYELTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTINRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:277)

129	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDTVYMESSLRSEDNAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 147)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDTVYM ELSSLRSEDNAV YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:192)	SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TINRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:222)	SYELTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTINRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGKLTVL (SEQ ID NO:277)
130	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDAGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDTVYMESSLRSEDNAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDAGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDTVYM ELSSLRSEDNAV YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:193)	SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TINRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ	SYELTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTINRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGKLTVL (SEQ ID NO:277)

	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 148)		SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:222)	
131	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDSGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDTVYMESSLRSED TAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 149)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDSGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDTVYM ELSSLRSED TAV YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:194)	SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TINRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:222)	SYELTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTINRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:277)
132	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDEGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDTVYMESSLRSED TAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDEGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDTVYM ELSSLRSED TAV YFCATSPGYDFF	SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TINRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL	SYELTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTINRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG

	CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 150)	DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:195)	GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:222)	GGTKLTVL (SEQ ID NO:277)
133	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDAETMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDTVYMELSSLRSEDATVYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 151)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDAE TMYAEKFQGRLL VTEDTSTDTVYM ELSSLRSEDATV YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:196)	SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TINRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:222)	SYELTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTINRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:277)
134	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDTVYMELRSLTSEDATLYFC	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVWY	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL

	ATSPGYDFFDYWGQGTTLTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 142)	WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTD TVYM ELRSLTSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTTLTV SS (SEQ ID NO:165)	DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:262)	VVYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:317)
135	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDAGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTD TVYME LRSLTSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTTLTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDAGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTD TVYM ELRSLTSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTTLTV SS (SEQ ID NO:188)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:317)

	SLSPG (SEQ ID NO: 143)		(SEQ ID NO:262)	
136	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDSGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDTVYME LRSLTSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 144)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDSGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDTVYM ELRSLTSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVT V SS (SEQ ID NO:189)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWHYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGG TKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:262)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:317)
137	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDEGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDTVYME LRSLTSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDEGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDTVYM ELRSLTSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVT V SS (SEQ ID NO:190)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWHYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGG TKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:317)

	EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 145)		KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:262)	
138	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDAETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDVYMELRSLTSEDALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLLTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 146)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDAE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDVYME ELRSLTSEDAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTLLTV SS (SEQ ID NO:191)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:262)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:317)
139	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDVYMELRSLRSEDATVYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLLTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDVYME ELSSLRSEDATV	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV

	TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPELPGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 147)	YFCATSPGYDFF DYWGQGTTLVTV SS (SEQ ID NO:192)	LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTSPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:262)	WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:317)
140	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDAGETMYAEKFQGRITVT EDTSTDVYMELSSLRSEDTAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGTTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPELPGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 148)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDAGE TMYAEKFQGRIT VTEDTSTDVYM ELSSLRSEDTAV YFCATSPGYDFF DYWGQGTTLVTV SS (SEQ ID NO:193)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTSPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:262)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:317)
141	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDSGETMYAEKFQGRITVT	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW

	EDTSTD TVYME LSSLRSEDTAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKD YFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKD TLMISRTPEVTCV VVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 149)	WVRQAPGKGLE WMGGFDPDSGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTD TVYME ELSSLRSEDTAV YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVT V SS (SEQ ID NO:194)	QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGG TKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVA PTECS (SEQ ID NO:262)	YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:317)
142	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDEGETMYAEKFQGRLT V EDTSTD TVYME LSSLRSEDTAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKD YFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKD TLMISRTPEVTCV VVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW	EVQLVQSGAEVK KPGASVKV SCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDEGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTD TVYME ELSSLRSEDTAV YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVT V SS (SEQ ID NO:195)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGG TKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:317)

	QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 150)		EKTVAPECS (SEQ ID NO:262)	
143	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDAETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDVTYMEELSSLRSEDTAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLLTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 151)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDAE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDVTYME ELSSLRSEDTAV YFCATSPGYDFF DYWGQGTLLTV SS (SEQ ID NO:196)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVYV DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTSPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:262)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:317)
144	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRVTM TEDTSTDATYMEELSSLRSEDTAVYY CATSPGYDFFDYWGQGTLLTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRVT MTEDTSTDATYME ELSSLRSEDTAV YYCATSPGYDFF DYWGQGTLLTV SS (SEQ ID NO:197)	SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVYV DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TINRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA	SYELTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTINRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:277)

	REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 152)		VTVAWKADSSPV KAGVETTTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPTecs (SEQ ID NO:222)	
145	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDAGETMYAEKFQGRVTM TEDTSTD TAYMELSSLRSEDTAVYY CATSPGYDFFDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 153)	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDAGE TMYAEKFQGRVT MTEDTSTD TAYM ELSSLRSEDTAV YYCATSPGYDFF DYWGQGT LVTV SS (SEQ ID NO:198)	SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TINRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGG TKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPTecs (SEQ ID NO:222)	SYELTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTINRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:277)
146	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDSGETMYAEKFQGRVTM TEDTSTD TAYMELSSLRSEDTAVYY CATSPGYDFFDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDSGE TMYAEKFQGRVT MTEDTSTD TAYM	SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TINRVEAGDEAD	SYELTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTINRVEA

	HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 154)	ELSSLRSED TAV YYCATSPGYDFF DYWGQGT LTV SS (SEQ ID NO:199)	YYCQVWDSSND LLIFGGG TKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKT VAPTECS (SEQ ID NO:222)	GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:277)
147	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDEGETMYAEKFQGRVTM TEDTSTD TAYMELSSLRSED TAVYY CATSPGYDFFDYWGQGT LTVVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 155)	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDEGE TMYAEKFQGRVT MTEDTSTD TAYM ELSSLRSED TAV YYCATSPGYDFF DYWGQGT LTV SS (SEQ ID NO:200)	SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVYV DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TINRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGG TKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKT VAPTECS (SEQ ID NO:222)	SYELTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTINRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:277)
148	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK	SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG	SYELTQPPSVS VAPGKTARITCG

	MGGFDPDDAETMYAEKFQGRVTMT EDTSTD TAYMELSSLRSED TAVYYC ATSPGYDFFDYWGQGT LVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 156)	VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDAE TMYAEKFQGRVT MTEDTSTD TAYM ELSSLRSED TAV YYCATSPGYDFF DYWGQGT LVTV SS (SEQ ID NO:201)	DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TINRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:222)	GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTINRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:277)
149	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRVTM TEDTSTD TAYMELSSLRSED TAVYY CATSPGYDFFDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN	QVQLVQSGAEV KKPGASVKV SCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRVT MTEDTSTD TAYM ELSSLRSED TAV YYCATSPGYDFF DYWGQGT LVTV SS (SEQ ID NO:197)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:317)

	NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 152)		YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:262)	
150	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDAGETMYAEKFQGRVTM TEDTSTDATAYMELSSLRSEDATVYY CATSPGYDFFDYWGQGTLLTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 153)	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDAGE TMYAEKFQGRVT MTEDTSTDATAYM ELSSLRSEDATV YYCATSPGYDFF DYWGQGTLLTV SS (SEQ ID NO:198)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:262)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:317)
151	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDSGETMYAEKFQGRVTM TEDTSTDATAYMELSSLRSEDATVYY CATSPGYDFFDYWGQGTLLTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 153)	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDSGE TMYAEKFQGRVT MTEDTSTDATAYM ELSSLRSEDATV YYCATSPGYDFF DYWGQGTLLTV SS (SEQ ID NO:198)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:262)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:317)

	HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGSSFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 154)	NO:199)	TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:262)	
152	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDEGETMYAEKFQGRVTM TEDTSTD TAYMELSSLRSEDTAVYY CATSPGYDFFDYWGQGLTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGSSFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 155)	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDEGE TMYAEKFQGRVT MTEDTSTD TAYM ELSSLRSEDTAV YYCATSPGYDFF DYWGQGLTVTV SS (SEQ ID NO:200)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:262)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:317)
153	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDAETMYAEKFQGRVTMT EDTSTD TAYMELSSLRSEDTAVYYC ATSPGYDFFDYWGQGLTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDAE TMYAEKFQGRVT	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG

	LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 156)	MTEDTSTD TAYM ELSSLRSED TAV YYCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:201)	TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKT VAPTECS (SEQ ID NO:262)	NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:317)
154	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTD TVYMELRSLTSED T ALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 157)	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTD TVYM ELRSLTSED T AL YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:170)	SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TINRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKT VAPTECS (SEQ ID NO:222)	SYELTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTINRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:277)
155	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV	EVQLVQSGAEVK	SYELTQPPSVSV	SYELTQPPSVS

	SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRVTVT EDTSTDVYME LRSLTSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKD YFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 158)	KPGASVKV SCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRVT VTEDTSTDVYME ELRSLTSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVT V SS (SEQ ID NO:202)	APGKTARITCGG DNIGSKSVHWHYQ QKPGQAPVLV VY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TINRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGG TKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKT VAPTECS (SEQ ID NO:222)	VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTINRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:277)
156	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGR L TMT EDTSTDVYME LRSLTSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKD YFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL	EVQLVQSGAEV KPGASVKV SCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGR L T MTEDTSTDVYME ELRSLTSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVT V SS (SEQ ID NO:203)	SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWHYQ QKPGQAPVLV VY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TINRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGG TKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS	SYELTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTINRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:277)

	VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 159)		LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:222)	
157	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDYAEMLRSLTSEDYALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLLTVVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 160)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLL VTEDTSTDYAE ELRSLTSEDYAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTLLTV SS (SEQ ID NO:204)	SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TINRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTSPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:222)	SYELTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTINRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:277)
158	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDYVYMESSLTSEDYALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLLTVVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLL VTEDTSTDYVY ELSSLTSEDYAL FCATSPGYDFFD YWGQGTLLTVS	SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TINRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF	SYELTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTINRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ

	PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 161)	S (SEQ ID NO:205)	PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:222)	ID NO:277)
159	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDVYME LRSLRSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 162)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDVYME ELRSLRSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVT V SS (SEQ ID NO:206)	SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TINRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:222)	SYELTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTINRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:277)
160	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDVYME LRSLTSED TAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE	SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER	SYELTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSG

	TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 163)	TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDVYM ELRSLTSED TAV YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:207)	FSGSNSGNTATL TINRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTSPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:222)	IPERFSGSNSG NTATLTINRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGKLTVL (SEQ ID NO:277)
161	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDVYMELESLTSED TAYYC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 164)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDVYM ELRSLTSED TAV YYCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:208)	SYELTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVYV DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TINRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTSPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:222)	SYELTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTINRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGKLTVL (SEQ ID NO:277)

162	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGR LTVT EDTSTDTVYME LRSLTSED T ALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 157)	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGR L T VTEDTSTDTVY M ELRSLTSED T AL YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:170)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLV VY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPT E CS (SEQ ID NO:262)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:317)
163	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGR VTVT EDTSTDTVYME LRSLTSED T ALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP	EVQLVQSGAEV KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGR V T VTEDTSTDTVY M ELRSLTSED T AL YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:202)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLV VY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:317)

	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 158)		SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:262)	
164	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTMT EDTSTDVYMELRSLTSEDALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 159)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT MTEDTSTDVYME ELRSLTSEDAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:203)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:262)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:317)
165	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDAYMELRSLTSEDALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDAYM ELRSLTSEDAL YFCATSPGYDFF	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTKLTVL	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG

	CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 160)	DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:204)	GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:262)	GGTKLTVL (SEQ ID NO:317)
166	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDTVYMELSSLTSEDALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 161)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLL VTEDTSTDTVYM ELSSLTSEDALY FCATSPGYDFFD YWQGQTLVTVS S (SEQ ID NO:205)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGGTLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:262)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:317)
167	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDTVYMELRSLRSEDALYFC	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVWY	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL

	ATSPGYDFFDYWGQGTTLTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 162)	WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTD TVYM ELRSLRSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTTLTV SS (SEQ ID NO:206)	DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGG TKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:262)	VVYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:317)
168	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTD TVYME LRSLTSED TAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGTTLTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL	EVQLVQSGAEVK KPGASVKV SCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTD TVYM ELRSLTSED TAV YFCATSPGYDFF DYWGQGTTLTV SS (SEQ ID NO:207)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGG TKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:317)

	SLSPG (SEQ ID NO: 163)		(SEQ ID NO:262)	
169	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDTVYME LRSLTSED TALYYC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 164)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLL VTEDTSTDTVYM ELRSLTSED TAL YYCATSPGYDFF DYWGQGT LVT V SS (SEQ ID NO:208)	SYVLTQPPSVSV APGKTARITCGG DNIGSKSVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSND LLIFGGG TKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:262)	SYVLTQPPSVS VAPGKTARITCG GDNIGSKSVHW YQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSG IPERFSGSNSG NTATLTISRVEA GDEADYYCQV WDSSNDLLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:317)
17	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDTVYME LRSLTSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGK	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLL VTEDTSTDTVYM ELRSLTSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVT V SS (SEQ ID NO:165)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRAQAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGG TKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGS DIGDEIVH WYQQKPGQAP VL VVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRAQ AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:279)

	EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 119)		KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:224)	
170	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDVYMELRSLTSEDALYFC ATSPGYDFFDYWGQGLTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 142)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDVYME ELRSLTSEDAL YFCATSPGYDFF DYWGQGLTVTV SS (SEQ ID NO:165)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRAQAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGGTLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:224)	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRAQ AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:279)
171	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDAGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDVYMELRSLTSEDALYFC ATSPGYDFFDYWGQGLTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDAGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDVYME ELRSLTSEDAL	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRAQAGDEAD YYCQVWDSSSD	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRAQ AGDEADYYCQV

	TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPELPGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 143)	YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:188)	HLIFGGGTLTLV GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTSPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:224)	WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:279)
172	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDSGETMYAEKFQGRITV EDTSTDTVYMELRSLTSEDALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPELPGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 144)	EVQLVQSGAEV KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDSGE TMYAEKFQGRIT VTEDTSTDTVYM ELRSLTSEDAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:189)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRAQAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGGTLTLV GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTSPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:224)	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRAQ AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:279)
173	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDEGETMYAEKFQGRITV	EVQLVQSGAEV KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH

	EDTSTD TVYME LRSLT SEDTAL YFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 145)	WVRQAPGKGLE WMGGFDPDEGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTD TVYME ELRSLTSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVT V SS (SEQ ID NO:190)	QKPGQAPVLV VY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRAQAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGG TKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVA PTECS (SEQ ID NO:224)	WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRAQ AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:279)
174	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDAETMYAEKFQGRLT V EDTSTD TVYME LRSLT SEDTAL YFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW	EVQLVQSGAEVK KPGASVKV SCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDAE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTD TVYME ELRSLTSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVT V SS (SEQ ID NO:191)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLV VY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRAQAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGG TKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRAQ AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:279)

	QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 146)		EKTVAPECS (SEQ ID NO:224)	
175	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTD TVYMELSSLRSED TAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKD YFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 147)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTD TVYM ELSSLRSED TAV YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVT V SS (SEQ ID NO:192)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLV VY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRAQAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGG TKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:224)	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRAQ AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:279)
176	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDAGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTD TVYMELSSLRSED TAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKD YFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDAGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTD TVYM ELSSLRSED TAV YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVT V SS (SEQ ID NO:193)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLV VY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRAQAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGG TKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRAQ AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:279)

	EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 148)		VTVAWKADSSPV KAGVETTTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPTecs (SEQ ID NO:224)	
177	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDSGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTD TVYMELSSLRSED TAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 149)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDSGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTD TVYM ELSSLRSED TAV YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:194)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRAQAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPTecs (SEQ ID NO:224)	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVWYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRAQ AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:279)
178	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDEGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTD TVYMELSSLRSED TAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDEGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTD TVYM	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRAQAGDEAD	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVWYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRAQ

	FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 150)	ELSSLRSED TAV YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:195)	YYCQVWDSSSD HLIFGGGTLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVA PTECS (SEQ ID NO:224)	AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:279)
179	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDAETMYAEKFQGR LTVT EDTSTDTVYMELSSLRSED TAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 151)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDAE TMYAEKFQGR LTVT EDTSTDTVYM ELSSLRSED TAV YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:196)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRAQAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGGTLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVA PTECS (SEQ ID NO:224)	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRAQ AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:279)
180	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC

	MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDVYME LRSLTSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLG TQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 142)	SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLLT VTEDTSTDVYME ELRSLTSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVT V SS (SEQ ID NO:165)	SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGG TKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVA PTECS (SEQ ID NO:263)	GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:318)
181	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDAGETMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDVYME LRSLTSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLG TQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDAGE TMYAEKFQGRLLT VTEDTSTDVYME ELRSLTSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVT V SS (SEQ ID NO:188)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGG TKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:318)

	TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 143)		YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:263)	
182	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDSGETMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDTVYME LRSLTSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 144)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDSGE TMYAEKFQGRLLT VTEDTSTDTVYM ELRSLTSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVT V SS (SEQ ID NO:189)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:263)	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVWYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:318)
183	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDEGETMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDTVYME LRSLTSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDEGE TMYAEKFQGRLLT VTEDTSTDTVYM ELRSLTSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVT V SS (SEQ ID	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVWYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:318)

	DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 145)	NO:190)	TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:263)	
184	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDAETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDVYME LRSLTSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGLTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 146)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDAE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDVYME ELRSLTSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGLTVTV SS (SEQ ID NO:191)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:263)	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:318)
185	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDVYME LSSLRSED TAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGLTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSNS

	LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 147)	VTEDTSTDVYM ELSSLRSED TAV YFCATSPGYDFF DYWGQGT LTV SS (SEQ ID NO:192)	TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGG TKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKT VAPTECS (SEQ ID NO:263)	GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:318)
186	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDAGETMYAEKFQGR LTVT EDTSTDVYME LSSLRSED TAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 148)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDAGE TMYAEKFQGR LTVT VTEDTSTDVYM ELSSLRSED TAV YFCATSPGYDFF DYWGQGT LTV SS (SEQ ID NO:193)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGG TKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKT VAPTECS (SEQ ID NO:263)	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:318)
187	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV	EVQLVQSGAEVK	SYVLTQPPSVSV	SYVLTQPPSVS

	SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDSGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDVYMESSLRSED TAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 149)	KPGASVKV SCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDSGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDVYME ELSSLRSED TAV YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVT V SS (SEQ ID NO:194)	APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLV VY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKT VAPTECS (SEQ ID NO:263)	VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:318)
188	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDEGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDVYMESSLRSED TAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL	EVQLVQSGAEV KPGASVKV SCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDEGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDVYME ELSSLRSED TAV YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVT V SS (SEQ ID NO:195)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLV VY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:318)

	VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 150)		LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:263)	
189	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDAETMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDTVYMELSSLRSEDTAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLLTVVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 151)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDAE TMYAEKFQGRLL VTEDTSTDTVYM ELSSLRSEDTAV YFCATSPGYDFF DYWGQGTLLTV SS (SEQ ID NO:196)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:263)	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:318)
190	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRVTM TEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYY CATSPGYDFFDYWGQGTLLTVVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRVT MTEDTSTDTAYM ELSSLRSEDTAV YYCATSPGYDFF DYWGQGTLLTV	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRAQAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRAQ AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ

	FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 152)	SS (SEQ ID NO:197)	PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTSPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:224)	ID NO:279)
191	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDAGETMYAEKFQGRVTM TEDTSTDYAYMELSSLRSEDYAVYY CATSPGYDFFDYWGQGTTLTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 153)	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDAGE TMYAEKFQGRVT MTEDTSTDYAYM ELSSLRSEDYAV YYCATSPGYDFF DYWGQGTTLTV SS (SEQ ID NO:198)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRAQAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTSPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:224)	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRAQ AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:279)
192	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDSGETMYAEKFQGRVTM TEDTSTDYAYMELSSLRSEDYAVYY CATSPGYDFFDYWGQGTTLTVSSA	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDSGE	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP

	STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 154)	TMYAEKFQGRVT MTEDTSTD TAYM ELSSLRSED TAV YYCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:199)	FSGSNSGNTATL TISRAQAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTSPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:224)	SGIPERFSGSNS GNTATLTISRAQ AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:279)
193	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDEGETMYAEKFQGRVTM TEDTSTD TAYMELSSLRSED TAVYY CATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 155)	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDEGE TMYAEKFQGRVT MTEDTSTD TAYM ELSSLRSED TAV YYCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:200)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRAQAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTSPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:224)	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRAQ AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:279)

194	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDAETMYAEKFQGRVTMT EDTSTDTAYMELSSLRSEDNAVYYC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 156)	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDAE TMYAEKFQGRVT MTEDTSTDTAYM ELSSLRSEDNAV YYCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:201)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRAQAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:224)	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRAQ AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:279)
195	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRVTM TEDTSTDTAYMELSSLRSEDNAVYY CATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVK KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRVT MTEDTSTDTAYM ELSSLRSEDNAV YYCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:197)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:318)

	QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 152)		SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:263)	
196	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDAGETMYAEKFQGRVTM TEDTSTDATAYMELSSLRSEDTAVYY CATSPGYDFFDYWGQGTTLTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV KSCDKHTCPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 153)	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDAGE TMYAEKFQGRVT MTEDTSTDATAYM ELSSLRSEDTAV YYCATSPGYDFF DYWGQGTTLTV SS (SEQ ID NO:198)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:263)	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:318)
197	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDSGETMYAEKFQGRVTM TEDTSTDATAYMELSSLRSEDTAVYY CATSPGYDFFDYWGQGTTLTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV KSCDKHTCPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 153)	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDSGE TMYAEKFQGRVT MTEDTSTDATAYM ELSSLRSEDTAV YYCATSPGYDFF	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGGTKLTVL	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG

	KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 154)	DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:199)	GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:263)	GGTKLTVL (SEQ ID NO:318)
198	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDEGETMYAEKFQGRVTM TEDTSTDYAMELSSLRSEDTAVYY CATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 155)	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDEGE TMYAEKFQGRVT MTEDTSTDYAM ELSSLRSEDTAV YYCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:200)	SYVLTPPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGGTLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:263)	SYVLTPPPSVSV VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:318)
199	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDAETMYAEKFQGRVTMT EDTSTDYAMELSSLRSEDTAVYYC	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE	SYVLTPPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVWY	SYVLTPPPSVSV VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP

	ATSPGYDFFDYWGQGTTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 156)	WMGGFDPDDAE TMYAEKFQGRVT MTEDTSTD TAYM ELSSLRSED TAV YYCATSPGYDFF DYWGQGTTLVT SS (SEQ ID NO:201)	DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:263)	VLVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:318)
200	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTD TVYMELRSLTSED TAYFC ATSPGYDFFDYWGQGTTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTD TVYM ELRSLTSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTTLVT SS (SEQ ID NO:170)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRAQAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRAQ AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:279)

	SLSPG (SEQ ID NO: 157)		(SEQ ID NO:224)	
201	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRVTVT EDTSTDTVYMELRSLTSEDALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLLTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 158)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRVT VTEDTSTDTVYM ELRSLTSEDAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTLLTV SS (SEQ ID NO:202)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRAQAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:224)	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRAQ AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGKLTVL (SEQ ID NO:279)
202	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTMT EDTSTDTVYMELRSLTSEDALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLLTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT MTEDTSTDTVYM ELRSLTSEDAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTLLTV SS (SEQ ID NO:203)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRAQAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRAQ AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGKLTVL (SEQ ID NO:279)

	EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 159)		KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:224)	
203	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDTAYMELRSLTSEDALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLLTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 160)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLL VTEDTSTDTAYM ELRSLTSEDAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTLLTV SS (SEQ ID NO:204)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRAQAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGGTLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:224)	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRAQ AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:279)
204	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDTVYMESSLTSEDALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLLTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLL VTEDTSTDTVYM ELSSLTSEDALY	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRAQAGDEAD YYCQVWDSSSD	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRAQ AGDEADYYCQV

	TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPELPGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 161)	FCATSPGYDFFD YWGQGTTLVTVS S (SEQ ID NO:205)	HLIFGGGKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTSPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:224)	WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:279)
205	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRITVT EDTSTDTVYMELRSLRSEDALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPELPGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 162)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRIT VTEDTSTDTVYM ELRSLRSEDAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTTLVTV SS (SEQ ID NO:206)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRAQAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGGKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTSPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:224)	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRAQ AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:279)
206	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRITVT	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH

	EDTSTD TVYME LRSLT SEDTAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 163)	WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTD TVYME ELRSLTSED TAV YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVT V SS (SEQ ID NO:207)	QKPGQAPVLV VY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRAQAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGG TKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTSPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVA PTECS (SEQ ID NO:224)	WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRAQ AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:279)
207	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLT VT EDTSTD TVYME LRSLT SEDTALYYC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW	EVQLVQSGAEVK KPGASVKV SCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTD TVYME ELRSLTSED TAL YYCATSPGYDFF DYWGQGT LVT V SS (SEQ ID NO:208)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLV VY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRAQAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGG TKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTSPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRAQ AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:279)

	QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 164)		EKTVAPECS (SEQ ID NO:224)	
208	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDTVYMELRSLTSEDALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLLTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 157)	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK VSGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLL VTEDTSTDTVYM ELRSLTSEDAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTLLTV SS (SEQ ID NO:170)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGGTLTLV GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTSPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:263)	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:318)
209	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRVTVT EDTSTDTVYMELRSLTSEDALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLLTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE	EVQLVQSGAEV KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRVT VTEDTSTDTVYM ELRSLTSEDAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTLLTV SS (SEQ ID NO:202)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGGTLTLV GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:318)

	EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 158)		VTVAWKADSSPV KAGVETTTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:263)	
210	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTMT EDTSTD TVYMELRSLTSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 159)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT MTEDTSTD TVYM ELRSLTSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGT LVT V SS (SEQ ID NO:203)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLV VY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGG TKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:263)	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLV VYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:318)
211	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTD TAYMELRSLTSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGT LVT VSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTD TAYM	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLV VY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLV VYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE

	FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 160)	ELRSLTSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:204)	YYCQVWDSSSD HLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKT VAPTECS (SEQ ID NO:263)	AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:318)
212	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGR LTVT EDTSTDTVYME LSSLTSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 161)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGR LTVT VTEDTSTDTVYME ELSSLTSED TALY FCATSPGYDFFD YWGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:205)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVWY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKT VAPTECS (SEQ ID NO:263)	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVWYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:318)
213	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKV	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC

	MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDVYME LRSLRSED TALYFC ATSPGYDFFDYWGQGLTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 162)	SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLLT VTEDTSTDVYME ELRSLRSED TAL YFCATSPGYDFF DYWGQGLTVTV SS (SEQ ID NO:206)	SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGG TKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPT ECS (SEQ ID NO:263)	GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:318)
214	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLLTVT EDTSTDVYME LRSLTSED TAVYFC ATSPGYDFFDYWGQGLTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK	EVQLVQSGAEVK KPGASVKV SCKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLLT VTEDTSTDVYME ELRSLTSED TAV YFCATSPGYDFF DYWGQGLTVTV SS (SEQ ID NO:207)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGG TKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:318)

	TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 163)		YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:263)	
215	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKV SGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEW MGGFDPDDGETMYAEKFQGRLTVT EDTSTDTVYMELRSLTSEDALYYC ATSPGYDFFDYWGQGTLLTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 164)	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSKV SGYTLTELSMQ WVRQAPGKGLE WMGGFDPDDGE TMYAEKFQGRLT VTEDTSTDTVYM ELRSLTSEDAL YYCATSPGYDFF DYWGQGTLLTV SS (SEQ ID NO:208)	SYVLTQPPSVSV APGQTARITCGG SDIGDEIVHWYQ QKPGQAPVLVY DDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATL TISRVEAGDEAD YYCQVWDSSSD HLIFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTV EKTVAPECS (SEQ ID NO:263)	SYVLTQPPSVS VAPGQTARITC GGSDIGDEIVH WYQQKPGQAP VLVYDDSDRP SGIPERFSGSNS GNTATLTISRVE AGDEADYYCQV WDSSSDHLIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO:318)

Ejemplo 2: Afinidad de unión

La secuencia de aminoácidos de la proteína de fusión MBP-mutCALR tipo 1 recombinante utilizada en los experimentos 1 y 2 es:

5 HHHHHHMKIEEGKLVIWINGDKGYNGLAIEVGKKFEKDTGIKVTVEHPDKLEEKFPQVAATGD
GPDIIFWAHDRFGGYAQSGLLAEITPDKAFQDKLYPFTWDAVRYNGKLIAYPIAVEALSLIYNK
DLLPNPPKTWEEIPALDKELKAKGKSALMFNLQEPYFTWPLIAADGGYAFKYENGKYDIKDV
GVDNAGAKAGLTFLVDLIKHKHMNADTDYSIAEAFNKGETAMTINGPWAWSNIDTSKVNYG
10 VTVLPTFKGQPSKPFVGVLSAGINAASPNKELAKEFLENYLLTDEGLEAVNKDKPLGAVALKS
YEEELAKDPRIAATMENAQKGEIMPNIQMSAFWYAVRTAVINAASGRQTVDEALKDAQTRS

SSLEV

LFQGPGLNDIFEAQKIEWHEENLYFQGEPAYVFKEQFLDGDGWTSRWIEKHKSDFGKFVLS
SGKFYGDDEEKDKGLQTSQDARFYALSASFEPFSNKGQTLVVQFTVKHEQNIDCGGGYVKLF
PNSLDQTDHMGDSEYNIMFGPDICGPGTKKVHVIFNYKGKNVLINKDIRCKDDEFTHLYTLIV
5 RPDNTYEVKIDNSQVESGSLEDDWDFLPPKKIKDPDASKPEDWDERAKIDDPTDSKPEDWD
KPEHIPDPDAKKPEDWDEEMDGEWEPPVIQNPEYKGEWKPRQIDNPDYKGTWIHPEIDNPE
YSPDPSIYAYDNFGVLGLDLWQVKSQTIFDNFLITNDEAYAEFGNETWGVTKAAEKQMKDK
QDEEQRTTRMMRTKMRMRMRRTTRKMRRKMSPARPRTSCREACLQGWTEA (SEQ ID
NO:335)

10

Experimento 1: La proteína de fusión MBP-mutCALR tipo 1 recombinante se elaboró a medida en Ceptor (ceptorbiopartners.com). Los datos para la interacción de anticuerpos con la proteína de fusión MBP-mutCALR tipo 1 recombinante se recogieron a 25 °C en un instrumento Biacore 8K (Cytiva, Marlborough, MA), y todos los reactivos se obtuvieron de Cytiva a menos
15 que se especifique lo contrario. Los experimentos se llevaron a cabo utilizando solución salina amortiguada con Tris (pH 7,2), tensioactivo P20 al 0,005 %, CaCl₂ 1 mM como amortiguador de ejecución. Para preparar las superficies de captura, los anticuerpos IgG (Fc) antihumanos (producto núm. 29234600) se acoplaron con amina en un chip CM4 (producto núm. BR100534) en condiciones estándar usando un kit de acoplamiento de amina (producto núm. BR100050).
20 Los anticuerpos anti-mutCALR se capturaron en la superficie del chip mediante la inyección de la célula de flujo 2 solo a una velocidad de flujo de 30 µL/min durante 30 segundos. Los niveles de captura típicos se encontraban en el intervalo de 10-30RU. La proteína de fusión MBP-mutCALR tipo 1 recombinante se preparó a concentraciones nominales de 0, 3,1, 9,3, 27,8, 83,3 y 250 nM en el amortiguador de ejecución y se inyectó en ambas células de flujo 1
25 y 2 durante 210 segundos a una velocidad de flujo de 50 µL/min, seguido de una fase de disociación de 510 segundos a la misma velocidad de flujo. Los parámetros cinéticos se obtuvieron mediante la aplicación de un modelo de unión 1:1 para ajustar los datos de experimentos de inyección de ciclo múltiple utilizando el software de evaluación Biacore Insight. La proteína MBP a una concentración de 250 nM se inyectó como un control, que no
30 mostró unión a anticuerpos anti-mutCALR.

Tabla 6. Las afinidades de unión y las constantes de asociación cinética y tasa de disociación a mutCALR para los anticuerpos indicados para el experimento 1.

Núm. de clon	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	KD (M)
38	1,28E+06	2,68E-03	2,10E-09
1	1,38E+06	1,96E-02	1,42E-08
2	1,63E+06	1,23E-02	7,58E-09
4	1,63E+06	7,04E-03	4,33E-09
5	9,35E+05	4,05E-03	4,33E-09
31	ND	ND	ND
32	1,36E+06	7,68E-03	5,63E-09
6	5,97E+05	1,53E-03	2,57E-09
53	2,29E+05	2,35E-03	1,02E-08
33	7,75E+05	1,26E-02	1,62E-08
39	3,22E+05	1,80E-03	5,59E-09
52	6,99E+06	1,23E-02	1,76E-09
7	1,59E+06	6,09E-03	3,83E-09
8	1,75E+06	8,02E-03	4,58E-09
40	5,17E+06	5,38E-03	1,04E-09
9	3,02E+06	9,04E-03	2,99E-09
10	2,11E+06	2,92E-03	1,38E-09
11	5,14E+05	5,24E-03	1,02E-08
34	2,27E+06	5,81E-03	2,56E-09
12	5,89E+05	2,40E-03	4,08E-09
13	2,99E+06	3,01E-02	1,01E-08
35	2,13E+06	5,99E-03	2,82E-09
36	6,95E+05	2,05E-03	2,95E-09
37	2,15E+05	2,12E-03	9,88E-09
14	ND	ND	ND
41	1,66E+06	8,11E-03	4,88E-09
15	3,57E+07	2,15E-01	6,03E-09
16	2,84E+06	3,54E-02	1,25E-08
17	1,56E+06	3,47E-03	2,22E-09
18	2,37E+06	6,28E-03	2,66E-09

3	2,08E+06	7,16E-03	3,45E-09
19	1,46E+06	1,32E-02	9,04E-09
20	1,12E+06	4,98E-03	4,46E-09
21	2,57E+06	6,64E-03	2,58E-09
22	2,29E+05	2,89E-03	1,26E-08
23	7,85E+05	3,43E-03	4,37E-09
42	6,49E+05	4,52E-03	6,97E-09
24	2,61E+05	1,99E-03	7,62E-09
25	5,85E+05	3,89E-03	6,64E-09
26	4,78E+05	4,71E-03	9,84E-09
27	3,80E+05	3,66E-03	9,63E-09
28	4,60E+05	8,97E-03	1,95E-08
29	6,88E+05	5,61E-03	8,16E-09
30	2,31E+05	2,95E-03	1,28E-08
43	1,87E+05	6,20E-04	3,32E-09
44	2,63E+05	1,01E-03	3,84E-09
45	2,14E+05	1,10E-03	5,13E-09
46	2,83E+05	1,56E-03	5,50E-09
47	2,13E+05	7,72E-04	3,62E-09
48	1,81E+05	2,97E-04	1,64E-09
49	1,85E+05	6,69E-04	3,61E-09
50	2,49E+05	1,04E-03	4,20E-09
51	2,35E+05	1,09E-03	4,64E-09

ND, no determinado.

Experimento 2: La proteína de fusión MBP-mutCALR tipo 1 recombinante se elaboró a medida en Cepter (cepterbiopartners.com). Los datos para la interacción de anticuerpos con la proteína mutCALR recombinante se recogieron a 25 °C en un instrumento Biacore 8K (Cytiva, Marlborough, MA), y todos los reactivos se obtuvieron de Cytiva a menos que se especifique lo contrario. Los experimentos se llevaron a cabo utilizando solución salina amortiguada con Tris (pH 7,2), tensioactivo P20 al 0,005 %, CaCl₂ 1 mM como amortiguador de ejecución. Para preparar las superficies de captura, los anticuerpos IgG (Fc) antihumanos (producto núm. 29234600) se acoplaron con amina en un chip CM4 (producto núm. BR100534) en condiciones

estándar usando un kit de acoplamiento de amina (producto núm. BR100050). Los anticuerpos anti-mutCALR se capturaron en la superficie del chip mediante la inyección de la célula de flujo 2 solo a una velocidad de flujo de 10 $\mu\text{L}/\text{min}$ durante 30 segundos. Los niveles de captura típicos se encontraban en el intervalo de 15-25RU. La proteína de fusión MBP-mutCALR tipo 1 recombinante se preparó a concentraciones nominales de 0, 0,75, 2,22, 6,67, 20 y 60 nM y se inyectó en ambas células de flujo 1 y 2 durante 150 segundos a una velocidad de flujo de 69 $\mu\text{L}/\text{min}$, seguido de una fase de disociación de 230 segundos a la misma velocidad de flujo. Los parámetros cinéticos se obtuvieron mediante la aplicación de un modelo de unión 1:1 para ajustar los datos de experimentos de inyección de ciclo múltiple utilizando el software de evaluación Biacore Insight.

Tabla 7. Las afinidades de unión y las constantes de asociación cinética y tasa de disociación a mutCALR para los anticuerpos parentales y variantes indicados para el experimento 2.

Núm. de clon	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	KD (M)
32	1,84E+06	3,14E-03	1,71E-09
6	2,29E+06	1,23E-03	5,38E-10
53	6,36E+06	1,08E-01	1,70E-08
52	1,79E+06	2,30E-03	1,29E-09
40	3,44E+06	1,21E-03	3,52E-10
36	1,36E+06	1,66E-03	1,22E-09
15	2,44E+06	2,49E-03	1,02E-09
17	5,12E+06	1,27E-03	2,49E-10
51	6,36E+05	5,24E-04	8,23E-10
64	3,89E+06	2,48E-03	6,38E-10
70	9,87E+05	9,53E-04	9,66E-10
55	5,32E+06	9,11E-04	1,71E-10
75	6,12E+06	3,90E-03	6,37E-10
68	1,44E+06	1,66E-03	1,15E-09
74	1,29E+06	1,53E-03	1,19E-09
69	9,94E+06	5,27E-03	5,30E-10
79	4,53E+06	6,31E-03	1,39E-09
58	6,76E+06	2,32E-03	3,43E-10

84	8,92E+05	1,80E-03	2,01E-09
170	4,27E+06	1,79E-03	4,19E-10
63	2,83E+06	6,91E-04	2,44E-10
65	4,60E+06	2,31E-03	5,02E-10
124	1,23E+06	1,28E-03	1,04E-09
179	1,00E+07	6,81E-03	4,55E-10
138	7,86E+06	6,88E-03	8,75E-10
134	1,27E+06	1,42E-03	1,12E-09
180	1,00E+07	1,27E-01	1,98E-10
189	1,00E+07	1,53E-02	4,22E-10
174	7,80E+06	4,10E-03	5,26E-10
128	1,29E+06	2,07E-03	1,61E-09
184	4,28E+05	6,73E-04	1,57E-09
178	1,02E+06	1,23E-03	1,21E-09
173	5,35E+06	3,49E-03	6,53E-10
61	4,13E+06	3,69E-03	8,93E-10
183	1,23E+06	1,24E-03	1,00E-09
56	6,90E+05	2,12E-03	3,08E-09
66	3,54E+06	8,36E-03	2,36E-09
83	5,62E+06	9,92E-03	1,76E-09
133	8,51E+06	7,02E-03	8,26E-10
143	5,74E+06	7,53E-03	1,31E-09
142	1,19E+06	2,69E-03	2,27E-09
78	8,73E+05	2,40E-03	2,75E-09
187	1,00E+07	1,63E-02	1,59E-09
72	1,02E+06	3,82E-03	3,74E-09
62	3,52E+06	6,21E-03	1,76E-09
137	7,51E+06	9,50E-03	1,27E-09
172	1,12E+06	2,50E-03	2,24E-09
127	6,92E+06	8,99E-03	1,30E-09
132	1,13E+06	2,44E-03	2,16E-09
182	5,62E+06	6,92E-03	1,23E-09

177	3,70E+06	5,49E-03	1,49E-09
186	8,48E+05	2,43E-03	2,86E-09
171	6,57E+06	1,09E-02	1,65E-09
181	1,00E+07	2,09E-02	1,58E-09
77	3,13E+06	1,75E-02	5,61E-09
76	3,16E+06	1,55E-02	4,90E-09
81	7,46E+05	4,94E-03	6,62E-09
82	7,62E+05	4,75E-03	6,23E-09
136	7,56E+05	5,07E-03	6,70E-09
135	9,91E+05	5,12E-03	5,17E-09
140	7,63E+05	5,41E-03	7,09E-09
141	4,18E+06	1,87E-02	4,47E-09
125	3,23E+06	1,54E-02	4,76E-09
130	1,08E+06	5,09E-03	4,71E-09
131	9,96E+05	4,81E-03	4,83E-09
176	9,94E+05	2,78E-03	2,80E-09
59	9,45E+05	1,36E-03	1,44E-09
188	7,32E+05	1,21E-03	1,65E-09
73	7,18E+06	5,46E-03	7,60E-10
71	4,63E+06	1,07E-02	2,31E-09
67	3,05E+06	1,02E-02	3,34E-09
80	3,89E+06	2,48E-03	6,38E-10
139	9,87E+05	9,53E-04	9,66E-10
185	5,32E+06	9,11E-04	1,71E-10
57	6,12E+06	3,90E-03	6,37E-10
60	1,44E+06	1,66E-03	1,15E-09
126	1,29E+06	1,53E-03	1,19E-09
129	9,94E+06	5,27E-03	5,30E-10
175	4,53E+06	6,31E-03	1,39E-09

ND, no determinado.

Experimento 3: La secuencia de aminoácidos de la proteína de fusión MBP-mutCALR tipo 2 recombinante utilizada en este experimento 3 es:

HHHHHHMKIEEGKLVIWINGDKGYNGLAEVGKKFEKDTGIKVTVEHPDKLEEKFPQVAATGD
 GPDIIFWAHD RFGGYAQSGLLAEITPDKAFQDKLYPFTWDVRYNGKLIAYPIAVEALSLIYNK
 DLLPNPPKTWEEIPALDKELKAKGKSALMFNLQEPYFTWPLIAADGGYAFKYENGKYDIKDV
 GVDNAGAKAGLTFLVDLIK NKHMNADTDYSIAEAAFNKGETAMTINGPWAWSNIDTSKVNYG
 5 VTVLPTFKGQPSKPFVGVLSAGINAASPNKELAKEFLENYLLTDEGLEAVNKDKPLGAVALKS
 YEEELVKDPRIAATMENAQKGEIMPNIQMSAFWYAVRTAVINAASGRQTVDEALKDAQTRS
 SSLEVL FQGPGLNDIFEAQKIEWHEENLYFQGEPAVYFKEQFLDGDGWT SRWIESKHKSDF
 GKFVLSSGKFYGD EEEKDKGLQTSQDARFYALSASFEPFSNKGQTLVVQFTVKHEQNIDCGG
 GYVKLFPNSLDQTD MHGDSEYNIMFGPDICGPGTKKVHVIFNYKGKNVLINKDIRCKDDEFTH
 10 LYTLIVRPDNTYEVKIDNSQVESGSLEDDWDFLPPKKIKDPDASKPEDWDERAKIDDPTDSKP
 EDWDKPEHIPDPDAKKPEDWDEEMDGEWEPPVIQNPEYKGEWKPRQIDNPDYKGTWIHPE
 IDNPEYSPDPSIYAYDNFGVLGLDLWQVKSGTIFDNFLITNDEAYAE EFGNETWGVTKAAEK
 QMKDKQDEEQRLKEEEEDKKRKEEEEAEDNCTRRMMRTKMRMRMRRTRRKMRRKMSP
 ARPRTSCREACLQGWTEA (SEQ ID NO:331)

15

La proteína de fusión MBP-mutCALR tipo 2 recombinante se elaboró a medida en Cepter (cepterbiopartners.com). Los datos para la interacción de anticuerpos con la proteína de fusión MBP-mutCALR tipo 2 recombinante se recogieron como se describe en el Experimento 2. El chip utilizado fue un Biacore Series S Sensor Chip CM4 con anti-huFc inmovilizado en la superficie del chip. La proteína de fusión MBP-mutCALR tipo 2 recombinante se preparó a concentraciones nominales de 1,1, 3,3, 10, 30 y 90 nM. Los niveles de captura típicos se encontraban en el intervalo de 16-37RU. Los resultados se muestran en la **Tabla 8**.

20

Tabla 8. Las afinidades de unión y las constantes de asociación cinética y tasa de disociación a mutCALR para los anticuerpos indicados.

25

Núm. de clon	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	KD (M)
162	6,07E+05	6,82E-03	1,12E-08
74	8,54E+05	5,79E-03	6,78E-09
65	6,68E+05	4,24E-03	6,35E-09

Ejemplo 3: Unión de anticuerpos anti-mutCALR a MPL de superficie celular y mutCALR

Para evaluar la unión de anticuerpos CALR a CALR de superficie celular, se utilizaron células

BaF3 (DSMZ) originales o células BaF3 que expresan de forma estable solo MPL humana o MPL humana (número de Uniprot: P40238-1) y mutCALR humana tipo 1 y tipo 2. El día del ensayo, las células se lavaron y resuspendieron en amortiguador de ensayo. Se agregaron aproximadamente 200 000 células/pocillo a placas de 96 pocillos y se tiñeron con la concentración indicada de anticuerpos durante 30 minutos en hielo. Luego se lavaron las células y se tiñeron con secundario antihumano de cabra conjugado con R-ficoeritrina (R-PE) (Jackson Immuno Research Laboratories) durante 30 minutos en hielo. A continuación, las células se lavaron y se analizaron mediante citometría de flujo. Se graficó la intensidad de fluorescencia media geométrica (GMFI) de la unión celular y se determinó la EC50, la pendiente de colina y el área bajo la curva (AUC) después del ajuste de cuatro parámetros de la curva utilizando GraphPad Prism Software (versión 7.04).

Tabla 9. Valores EC50 determinados por estudios de unión *in vitro* utilizando células MPL-mutCALR.

Núm. de clon	MPL-mutCALR EC50 (µg/mL)	MPL-mutCALR pendiente de colina	MPL-mutCALR AUC
38	1,44	0,45	36975
1	0,01	0,47	52843
2	0,01	0,38	60393
4	ND	ND	74025
5	0,09	0,31	57069
31	0,01	0,85	45746
32	0,01	0,57	52533
6	0,30	0,22	58250
53	0,02	0,68	64567
33	0,15	0,89	38688
39	ND	ND	51467
52	ND	ND	65829
7	0,19	0,24	66803
8	4,12	0,27	67416
40	0,07	0,50	52855

9	ND	ND	75254
10	ND	ND	72082
11	0,05	0,31	69724
34	0,02	0,53	71898
12	0,02	0,46	61044
13	0,04	0,52	57748
35	0,02	0,43	62105
36	0,01	0,67	73813
37	9,64	0,18	80925
14	ND	ND	ND
41	ND	0,17	60610
15	ND	ND	87585
16	0,04	0,35	63157
17	ND	ND	72716
18	ND	ND	91880
3	ND	ND	101685
19	ND	ND	91584
20	ND	ND	92745
21	0,70	0,22	70095
22	ND	ND	124443
23	ND	ND	65885
42	ND	ND	61297
24	29,30	0,41	67826
25	77,33	0,36	65151
26	0,42	0,46	41515
27	ND	0,28	55234
28	4,15	0,37	60413
29	3,19	0,39	77885
30	ND	0,28	63793
43	Unión baja	Unión baja	27869
44	Sin unión	Sin unión	22711
45	Unión baja	Unión baja	29834

46	Sin unión	Sin unión	28469
47	Sin unión	Sin unión	26698
48	Unión baja	Unión baja	30304
49	0,89	1,72	36401
50	0,80	1,73	36656
51	1,15	1,31	37302

ND, no determinado.

Tabla 10. Valores EC50 para clones variantes determinados por estudios de unión *in vitro* utilizando células MPL-mutCALR.

Núm. de clon	MPL-mutCALR EC50 (µg/mL)	MPL-mutCALR pendiente de colina	MPL-mutCALR AUC
64	0,0072	0,73	73166
70	0,0019	0,50	84756
55	0,0101	0,59	73079
75	ND	ND	84873
68	0,0033	0,49	68742
74	0,0022	0,60	81764
69	0,0021	0,49	71783
79	0,0033	0,28	71948
58	0,0086	0,70	69796
84	0,0029	0,34	82395
170	0,0232	0,56	76385
63	0,0055	0,89	69069
65	0,0059	0,48	81192
124	ND	ND	93695
179	0,0058	0,65	60232
138	0,0026	0,44	85777
134	ND	ND	96714
180	0,0109	0,24	74272
189	0,0100	0,60	57238

174	0,0040	0,64	63472
128	ND	ND	88882
184	0,0063	0,64	61557
178	0,0041	0,89	63621
173	0,0043	0,91	67293
61	0,0063	0,68	62366
183	0,0050	0,87	70657
56	0,0069	0,74	64360
66	0,0058	0,76	64963
83	0,0034	0,54	62800
133	0,0017	0,39	85219
143	0,0079	1,79	69938
142	0,0023	0,80	71120
78	0,0055	0,50	64267
187	0,0035	0,71	49545
72	0,0033	0,88	58004
62	0,0054	1,00	58771
137	0,0017	0,56	69749
172	0,0124	1,33	53603
127	0,0014	0,73	73519
132	0,0004	0,45	73424
182	0,0052	0,62	52069
177	0,0034	0,70	52926
186	0,0039	0,73	52984
171	0,0217	0,83	50342
181	0,0035	0,75	55586
77	0,0067	0,74	54229
76	0,0082	0,95	55058
81	0,0082	0,78	52888
82	0,0048	0,67	50241
136	0,0020	0,66	64988
135	0,0032	0,85	56343

140	0,0043	0,86	54721
141	0,0063	0,69	60764
125	0,0021	0,76	62652
130	0,0017	0,77	58276
131	0,0011	0,47	58328
176	0,0031	0,53	48363
59	0,0077	0,54	75686
188	0,0044	0,82	67953
73	0,0020	0,50	67561
71	0,0097	0,92	55899
67	0,0081	0,72	63887

ND, no determinado.

Ejemplo 4: Inhibición mediada por anticuerpo anti-mutCALR de pSTAT5

Para evaluar la capacidad de los anticuerpos anti-mutCALR para inhibir la fosforilación de STAT5, las células Ba/F3 (DSMZ) que expresan las variantes MPL y mutCALR Tipo 1 se generaron mediante nucleofección (Amaya Cell Line Nucleofection Kit V, Lonza, Basilea, Suiza) y se cultivaron en RPMI 1640 + FBS al 10 % + antibióticos de selección. Antes (24 horas) de la evaluación de pSTAT5, las células se cultivaron en medio libre de selección y luego se colocaron en placas a 200 000 células por pocillo (placa de 96 pocillos) en RPMI 1640, FBS al 10 %. Se agregaron anticuerpos a las células y se incubaron durante 2 horas seguidas de lisado celular y cuantificación de los niveles de pSTAT-5 mediante MSD (Phospho-STAT5a,b Whole Cell Lysate Kit, MSD, Kenilworth, NJ). Los anticuerpos anti-mutCALR inhiben la fosforilación de STAT5 de una manera dependiente de la dosis (**Figura 1**).

Tabla 11. Valores de IC₅₀ para la inhibición mediada por anticuerpos anti-mutCALR de pSTAT5.

Núm. de clon	IC ₅₀ (µg/mL)
54	12,7
38	3,55
1	0,47

2	0,12
4	0,04
5	0,03
31	26,8
32	0,47
6	0,03
53	0,402
33	80,4
39	3,97
52	0,346
7	0,049
8	0,043
40	0,742
9	0,056
10	0,055
11	0,052
34	0,072
12	0,061
13	0,091
35	0,444
36	0,092
37	0,039
14	0,06
41	0,364
15	0,041
16	0,028
17	0,031
18	0,036
3	0,021
19	0,062
20	0,018
21	0,032

22	0,035
23	0,03
42	0,196
24	0,031
25	0,024
26	0,125
27	0,037
28	0,193
29	0,037
30	0,054
43	6,9
44	7
45	13
46	3,9
47	10
48	2,6
49	9,3
50	28
51	14

Ejemplo 5: Inhibición mediada por anticuerpo anti-mutCALR de la proliferación celular

- 5 Para evaluar la capacidad de los anticuerpos anti-mutCALR para inhibir la proliferación celular, las células Ba/F3 modificadas genéticamente transfectadas con MPL y mutCALR Tipo 1 se colocaron en placas a 5000 células por pocillo en RPMI 1640 + FBS al 2 %, se agregaron anticuerpos, se incubaron durante 72 horas y luego se evaluó la viabilidad celular mediante el uso del ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (Promega, Madison, WI) y Top
- 10 Count (Perkin Elmer, Boston, MA) o Pherastar (BMG Labtech, Ortenberg, Alemania) para la cuantificación de luminiscencia. Los anticuerpos anti-mutCALR inhiben la proliferación celular oncogénica inducida por mutCALR de una manera dependiente de la dosis en ambas células modificadas ba/F3 (**Figura 2**).

Tabla 12. Valores de IC₅₀ para la inhibición mediada por anticuerpos anti-mutCALR de la proliferación celular (células modificadas con Ba/F3) obtenidas después de la detección primaria de alto rendimiento.

Núm. de clon	IC ₅₀ (µg/mL)
54	ND
38	1,9070
1	0,8345
2	0,0714
4	0,0022
5	0,0049
31	13,0100
32	0,2252
6	0,0032
53	0,3992
33	16,8800
39	0,1042
52	0,0337
7	0,0113
8	0,0067
40	0,0384
9	0,0046
10	0,0072
11	0,0104
34	0,0593
12	0,0043
13	0,0303
35	0,0880
36	0,0905
37	ND
14	ND
41	0,3420

15	0,0037
16	0,0315
17	0,0129
18	0,0090
3	0,0095
19	0,0152
20	0,0136
21	~ 0,009274
22	0,0077
23	0,0065
42	ND
24	0,0045
25	0,0035
26	0,1094
27	0,0040
28	0,0068
29	~ 0,002898
30	0,0113
43	1,0420
44	2,8910
45	0,6996
46	0,2779
47	0,5726
48	0,1908
49	0,2133
50	1,2120
51	0,9771
55	0,0011
68	0,0009
74	0,0010
170	0,0019
65	0,0003

124	0,0040
134	0,0036
128	0,0098
184	0,0019
188	0,0046

ND, no determinado.

Ejemplo 6: El anticuerpo anti-mutCALR inhibe la proliferación celular oncogénica inducida por mutaciones CALR de tipo 1 y tipo 2

5 Para evaluar la capacidad de los anticuerpos anti-mutCALR para inhibir la proliferación celular oncogénica activada por las mutaciones CALR tipo 1 y tipo 2, se modificaron genéticamente las células Ba/F3 (DSMZ) para expresar MPL + mutCALR tipo 1 (eliminación de 52 pb; SEQ ID NO:320) o MPL + mutCALR tipo 2 (inserción de 5 pb; SEQ ID NO:321). Las células se colocaron en placas a 5000 células por pocillo en RPMI 1640 + FBS al 2 %, se
10 agregaron anticuerpos, se incubaron durante 72 horas y luego se evaluó la viabilidad celular mediante el uso del ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (Promega, Madison, WI) y Top Count (Perkin Elmer, Boston, MA) o Pherastar (BMG Labtech, Ortenberg, Alemania) para la cuantificación de luminiscencia. Los anticuerpos CALR anti-mutantes muestran potencia para inhibir la proliferación celular oncogénica inducida por mutCALR
15 asociada con mutaciones de tipo 1 y tipo 2 (**Figura 3**).

Ejemplo 7: Inhibición mediada por anticuerpo anti-mutCALR de la dimerización de MPL

La inhibición de la dimerización de MPL se probó como un mecanismo potencial de
20 acción de los anticuerpos anti-mutCALR. Las células HAP1 inactivadas para JAK2 humano (Horizon Discovery, Ltd.) se transfectaron transitoriamente con vectores que codifican las proteínas de fusión MPL-LgBiT y MPL-smBiT (Promega Corp.). También se incluyeron en la transfección vectores que codifican el JAK2 humano de longitud completa y la proteína WT de longitud completa o CALR tipo 1 mutante (cds de longitud completa clonados en el vector
25 pD2529, ATUM Bio). Las células se transfectaron en placas de 96 pocillos utilizando reactivo Trans-IT 2020 (Mirus Bio LLC) con cantidades equivalentes de cada plásmido. Luego las células se incubaron a 37 °C, 5 % de CO₂. 6 horas después de la transfección, los anticuerpos se diluyeron en un medio de crecimiento (IMDM, 10 % de FBS) y se agregaron a las células a

las concentraciones indicadas. Las placas se incubaron durante la noche y el medio de crecimiento se reemplazó con 100 µl de OPTI-MEM I, sin rojo fenol, que contenía las mismas concentraciones de anticuerpos. Después de 1 hora a 37 °C, se agregó CO₂ al 5 %, reactivo de células vivas NanoGlo (Promega) de 25 µl a cada pocillo. Se volvieron a colocar las placas en la incubadora durante 30 minutos antes de leer la luminiscencia en un PHERAstar FSX (BMG Labtech). Los datos se analizaron utilizando GraphPad PRISM Software (versión 7.04) y se expresaron como porcentaje de inhibición en comparación con el control de isotipo. Como se muestra en **las Figuras 4A-4G**, los anticuerpos anti-mutCALR (clones 55, 65, 68, 74, 134, 184 y 188) pueden inhibir la dimerización de MPL.

Las secuencias de aminoácidos para las proteínas de fusión MPL-LgBiT y MPL-smBiT utilizadas en este Ejemplo son:

MPL-smBiT

MPSWALFMVTSCLLAPQNLAQVSSQDVSLASDSEPLKCFSRTEFEDLTCFWDEEEA
 APSGTYQLLYAYPREKPRACPLSSQSMPHFGTRYVCQFPDQEEVRLFFPLHLWVKNV
 FLNQTRTQRVLFVDSVGLPAPPSIIKAMGGSQPGELQISWEEPAPPEISDFLRYELRYGP
 RDPKNSTGPTVIQLIATETCCPALQRPHSASALDQSPCAQPTMPWQDGPQKQTSPSRE
 ASALTAEGGSCLISGLQPGNSYWLQLRSEPDGISLGGSWGWSLPTVDLPGDAVAL
 GLQCFTLDLKNVTCQWQQQDHASSQGFFYHSRARCCPRDRYPIWENCEEEEEKTNP
 LQTPQFSRCHFCSRNDIIHILVEVTTAPGTVHSLGSPFWIHQAVRLPTPNLHWREIS
 SGHLELEWQHPSSWAAQETCYQLRYTGEHQDWKVLEPPLGARGGTLELRPSRY
 RLQLRARLNGPTYQGPWSSWSDPTRVETATETAWISLVTALHLVLGLSAVLGLLLLRLW
 QFPAHYRRLRHALWPSLPDLHRVLGQYLRDTAALSPPKATVSDTCEEVEPSLLEILPK
 SSERTPLPLCSSQAQMDYRRLQPSCLTGTMPLSVCPMAESGSCCTTHIANHSYPLS
 YWQQPVSQGSSSGGGGSSGGGGSSGVTGYRLFEEIL (SEQ ID NO:336)

MPL-LgBiT

MPSWALFMVTSCLLAPQNLAQVSSQDVSLASDSEPLKCFSRTEFEDLTCFWDEEEA
 APSGTYQLLYAYPREKPRACPLSSQSMPHFGTRYVCQFPDQEEVRLFFPLHLWVKNV
 FLNQTRTQRVLFVDSVGLPAPPSIIKAMGGSQPGELQISWEEPAPPEISDFLRYELRYGP
 RDPKNSTGPTVIQLIATETCCPALQRPHSASALDQSPCAQPTMPWQDGPQKQTSPSRE
 ASALTAEGGSCLISGLQPGNSYWLQLRSEPDGISLGGSWGWSLPTVDLPGDAVAL
 GLQCFTLDLKNVTCQWQQQDHASSQGFFYHSRARCCPRDRYPIWENCEEEEEKTNP

LQTPQFSRCHFksrNDSIIHILVEVTTAPGTVHsyLGSPFWIHQAVRLPTPNLHWREIS
 SGHLELEWQHPPSSWAAQETCYQLRYTGEGHQDWKVLEPPLGARGGTLELRPSRY
 RLQLRARLNGPTYQGPWSSWSDPTRVETATETAWISLVTALHLVLGLSAVLGLLLLRLW
 QFPAHYRRLRHALWPSLPDLHRVLGQYLRDTAALSPPKATVSDTCEEVEPSLLEILPK
 5 SSERTPLPLCSSQAQMDYRRLQPSClGTMPLSVCPMAESGSCCTTHIANHSYLPLS
 YWQQPVSQGGSSGGGGSSGGGGSSGVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLL
 QNLAVSVTPiQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVIL
 PYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFR
 VTINS (SEQ ID NO:337)

10

Ejemplo 8: Efecto del anticuerpo anti-mutCALR en ratones inyectados con células tumorales que expresan MPL-mutCALR

Para evaluar la capacidad funcional de los anticuerpos anti-mutCALR in vivo, se evaluaron los anticuerpos en un modelo de ratón de crecimiento tumoral. Las células tumorales Ba/F3
 15 modificadas genéticamente que expresan MPL/mutCALR Tipo 1 se inocularon por vía intravenosa en ratones inmunodeficientes con NSG (NOD-*scid* IL2Rgamma^{null}, The Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME). Los tumores se dejaron crecer durante 10 días cuando los ratones se aleatorizaron en grupos de tratamiento con anticuerpo o control de isotipo. Se administraron diferentes dosis de anticuerpos por vía intraperitoneal y se siguió el crecimiento
 20 tumoral a lo largo del tiempo mediante la evaluación de la presencia y la cantidad de células tumorales en la sangre (Sysmex, Kobe, Japón). Además, se evaluaron la hematología completa y la infiltración tumoral en el bazo y la médula ósea para la evaluación de las potencias de los anticuerpos. Un estudio representativo in vivo se muestra en **la Figura 5**. Los anticuerpos anti-mutCALR prolongaron la supervivencia de ratón (**Figura 6**) y previnieron
 25 la esplenomegalia (**Figura 7**), la trombocitopenia (**Figura 8**) y la proliferación de células tumorales en sangre (**Figura 9**).

30

Ejemplo 9: Los anticuerpos anti-mutCALR potencian la respuesta terapéutica de ruxolitinib en la inhibición de la proliferación celular oncogénica activada por mutCALR Tipo 1 o Tipo 2

Para evaluar la capacidad de los anticuerpos anti-mutCALR para potenciar la respuesta terapéutica del inhibidor de ruxolitinib JAK1/2, se modificaron genéticamente las células Ba/F3 para expresar MPL + mutCALR tipo 1 (eliminación de 52 pb) o MPL + mutCALR tipo 2

(inserción de 5 pb) como se describió anteriormente. Las células se colocaron en placas a 5000 células por pocillo en RPMI 1640 + FBS al 2 %, se trataron con 50 nM de ruxolitinib y/o anticuerpos anti-mutCALR. Las células se incubaron durante 72 horas seguido de la evaluación de la viabilidad celular mediante el uso del ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (Promega, Madison, WI) y Top Count (Perkin Elmer, Boston, MA) o Pherastar (BMG Labtech, Ortenberg, Alemania) para la cuantificación de luminiscencia. El uso de ruxolitinib a una concentración de 50 nM inhibió el nivel de proliferación celular oncogénica en aproximadamente un 20 % (línea punteada). El clon 6 del anticuerpo anti-CALR mutante potenció la capacidad de ruxolitinib para inhibir la proliferación celular en células que portan la mutación CALR Tipo 1 (**Figura 10**; superior) o Tipo 2 (**Figura 10**; inferior). Los valores de IC₅₀ para varios clones se muestran en la **Tabla 13**.

Tabla 13. Valores de IC₅₀ para el anticuerpo anti-mutCALR o el anticuerpo más la inhibición mediada por ruxolitinib de la proliferación celular (células modificadas Ba/F3-TPOR/mutCALR tipo 1).

Núm. de clon	Log IC ₅₀ (µg/mL)	
	Anticuerpo solo	Anticuerpo + ruxolitinib
6	-1,354	-4,270*
15	-1,558*	-6,186*
17	-1,585*	-4,962*
32	0,180*	-0,586*
36	-8,511	-3,880*
38	-0,035	0,542
40	-36,7	-1,595*
51	-1,585*	-4,962*
52	6,906	-0,709
53	-0,173	-0,424
74	-0,438	-1,458

*extrapolado a partir de la curva ajustada

Ejemplo 10: Los anticuerpos anti-mutCALR compiten con MPL in vitro por la unión a mutCALR

La secuencia de aminoácidos de His tag_hMPL recombinante utilizada en este ejemplo es:

SQDVSLASDSEPLKCFSRTEFEDLTCTFWDEEEAAPSGTYQLLYAYPREKPRACPLSSQSMP
 5 HFGTRYVCQFPDQEEVRLFFPLHLWVKNVFLNQTRTQRVLFVDSVGLPAPPSIIKAMGGSQP
 GELQISWEEPAPEISDFLRYELRYGPRDPKNSTGPTVIQLIATETCCPALQRPHSASALDQSP
 CAQPTMPWQDGPQKQTSRSPREASALTAEGGSCLISGLQPGNSYWLQLRSEPDGISLGGSWG
 SWSLPVTVDLPGDAVALGLQCFTLDLKNVTCQWQQQDHASSQGFFYHSRARCPRDRYPI
 WENCEEEEEKTNPGLQTPQFSRCHFCSRNDIIHILVEVTTAPGTVHSYLGSPFWIHQAVRLPT
 10 PNLHWREISSGHLELEWQHPSSWAAQETCYQLRYTGEGHQDWKVLEPPLGARGGTLELRP
 RSRYRLQLRARLNGPTYQGPWSSWSDPTRVETATETAWHHHHHH (SEQ ID NO:338)

La secuencia de aminoácidos de Flag tag_GFP_tev_hmutCALR tipo 1 recombinante utilizada en este ejemplo es:

MDYKDDDDKGGVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKFICTT
 GKLPVPWPTLVTTLTYGVCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAE
 VKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYNSHNVYIMADKQKNGIKVNFKIRHNIEDGS
 VQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSKLSKDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELY
 KENLYFQGNKGSIEGREPAVYFKEQFLDGDGWTSRWIESKHKSDFGKFLSSGKFYGDDEEK
 20 DKGLQTSQDARFYALSASFEPFSNKGQTLVVQFTVKHEQNIDCGGGYVKLFPNSLDQTDMMH
 GDSEYNIMFGPDICGPGTKKVHVIFNYKGKNVLINKDIRCKDDEFTHLYTLIVRPDNTYEVKID
 NSQVESGSLEDDWDFLPPKKIKDPDASKPEDWDERAKIDDPTDSKPEDWDKPEHIPDPDAK
 KPEDWDEEMDGEWEPPVIQNPEYKGEWKPRQIDNPDYKGTWIIHPEIDNPEYSPDPSIYAYD
 NFGVLGLDLWQVKSGTIFDNFLITNDEAYAEFEFGQETWGVTKAAEKQMKDKQDEEQRTTRR
 25 MMRTKMRMRMRMRTRRKMRKMSPARPRTSCREACLQGWTEALEVLFGQPGSGAKDEL
 (SEQ ID NO:326)

Las proteínas His tag_hMPL recombinantes y Flag tag_GFP_tev_hmutCALR tipo 1
 recombinantes (80 nM MPL + 5 nM mutCALR) se incubaron en amortiguador de ensayo
 30 (HEPES, pH 7,5 50 nM; Prionex 0,05 %; NaCl 100 nM; Pluoronic F-127 0,01 %; CaCl₂ 1mM;
 MgCl₂ 1mM; DTT) durante 1 h a temperatura ambiente para permitir la formación del complejo
 mutCALR/MPL. En una placa de 384 pocillos, se incubaron 5 µl de anticuerpos anti-mutCALR
 6 y 32, anticuerpo CAL2 no funcional (Dianova) o mutCALR no etiquetado (competidor) con 5

5 µl de la mezcla de proteínas mutCALR/MPL durante 1 h a temperatura ambiente. Luego se
 agregó una solución de detección de HTRF (2 nM anti-FLAG-Europium y 100 nM anti-6xHis-
 SureLight® APC) y la placa se leyó en BMG PHERAstar FSX utilizando el protocolo cinético
 HTRF, obteniendo lecturas cada 15 minutos durante 120 minutos en total. Los datos
 10 mostraron que el equilibrio de unión se alcanzó en 90 min y se utilizaron los valores de la
 relación HTRF de 90 min para el análisis. Relación HTRF de cada pocillo de prueba que
 contiene la solución FLAG-GFP-tev-mutCALR + MPL-6xHis se extrajo de fondo utilizando el
 pocillo de control (MPL_His etiqueta no incluida). Los valores del porcentaje de control se
 obtuvieron dividiendo las proporciones de HTRF sustraídas de fondo para cada pocillo de
 15 prueba por el pocillo de control de amortiguador en la misma fila de placa. Los datos muestran
 que mutCALR no etiquetado compite con FLAG tag_mutCALR para unirse a MPL (control
 positivo) mientras que el isotipo no interfiere con la interacción mutCALR/MPL (control
 negativo). Mientras que el anticuerpo CAL2 no funcional mostró cierta inhibición de señal a
 alta concentración (> 100 nM), los anticuerpos anti-mutCALR 6 y 32 inhibieron completamente
 la interacción de MPL y mutCALR, lo que indica que los anticuerpos anti-mutCALR compiten
 con MPL por la unión a mutCALR (**Figura 11**).

**Ejemplo 11: Determinación estructural del fragmento Fab a partir del anticuerpo anti-
 mutCALR unido al péptido mutCALR 21-mer**

20 Para los Ejemplos 11 y 12, y **las Figuras 12, 13, 14, 15, 16 y 17**, se utilizó el esquema de
 numeración CCG de MOE (Entorno Operativo Molecular, 2019.01; Chemical Computing Group
 ULC, 1010 Sherbooke St. West, Suite #910, Montreal, QC, Canadá, H3A 2R7, 2021) para las
 definiciones de CDR y la numeración de secuencias de anticuerpos.

25 La porción Fab del anticuerpo anti-mutCALR (clon 55; también denominado anticuerpo 55) se
 expresó y purificó de la siguiente manera:

La porción Fab del anticuerpo 55 se expresó en células Expi293F (Thermo Fisher, cat.
 #A14635) por transfección transitoria durante 5 días. El Fab se purificó a partir de
 sobrenadantes clarificados mediante la unión a CaptureSelect CH1-XL Affinity Matrix
 30 (ThermoFisher), el lavado con amortiguador de PBS y la elución con acetato de sodio 50 mM,
 pH 4,0. Después de la elución, Fab se intercambiò con amortiguador a PBS y se concentró
 usando una unidad de filtro centrífuga Ultra-15, MWCO de 10 kDa (Amicon) y luego se
 almacenó a -80 °C.

Secuencias:

Cadena pesada Fab:

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEWMGGFDPDDGETM
 YAEKFQGRLLTVTEDTSTDVYMELRSLTSEDYFCATSPGYDFFDYWGQGLTVTVSSAS
 5 TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
 SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT (SEQ ID NO:327)

Cadena ligera Fab:

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSNRPSGVS
 10 NRFSGSNSGNTATLTINRVEAGDEADYYCQVWDSSNDLLIFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLF
 PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL
 TPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:213)

La cristalización se realizó de la siguiente manera:

15 Fab: La porción Fab del anticuerpo 55 se concentró a 10 mg/mL en amortiguador TBS. Las pantallas de cristalización de matriz dispersas se configuraron usando un robot de cristalización NT8 (Formulatrix, Bedford, MA). Se utilizaron gotas que contenían 200 nl (fragmento Fab) + 200 nl (depósito) para la configuración y las placas se incubaron a 4 °C, 13 °C y 20 °C. Los cristales de la porción Fab del anticuerpo 55 aparecieron en la condición C10
 20 del cribado JCSG Top96 (HEPES 0,1 M, pH 7,5, PEG 8000 al 20 % (p/v) (Rigaku, Bainbridge Island, WA) después de cinco días de incubación a 4 °C.

Péptido Fab-mutCALR: La porción Fab del anticuerpo 55 se mezcló con el péptido mutCALR (Acetil-DEEQRTRRRMMRTKMRMRMR-NH₂; SEQ ID NO:339) en una relación de 1:1,5 exceso molar, y luego se concentró a una concentración final de 35 mg/mL. Las pantallas de
 25 cristalización de matriz dispersas se configuraron usando un robot de cristalización NT8 (Formulatrix, Bedford, MA). Se utilizaron gotas que contenían 200 nl (péptido Fab más mutCALR) + 200 nl (depósito) para la configuración y las placas se incubaron a 4 °C, 13 °C y 20 °C. Los golpes iniciales de cristal crecieron a partir de la condición C7 del cribado JCSG Top96 (Rigaku, Bainbridge Island, WA) después de 3 días de incubación a 4 °C. Esta condición
 30 de impacto inicial se refinó adicionalmente, lo que llevó a los cristales unidos al péptido mutCALR. La condición final para el péptido Fab-mutCALR fue 0,1 M bicina pH 7,94, 19 % p/v PEG 6000. Estos cristales crecieron en aproximadamente cinco días.

Todos los cristales se enfriaron instantáneamente en nitrógeno líquido para la recolección de

datos de rayos X.

La recolección, procesamiento y refinamiento de datos se realizó de la siguiente manera:

Se recolectaron datos de difracción a 100K usando radiación de sincrotrón en la fuente
5 avanzada de fotones (IMCA-CAT haz 17-ID). La indexación de datos de difracción, la
integración y el escalado se realizaron con el paquete AutoPROC. Las estadísticas de
recopilación de datos, la fase y el perfeccionamiento figuran en la **Tabla 14**.

Para los datos de Fab-Apo, MoRda (Keegan y Winn. (2007) Acta Cryst. D63, 447-57; Keegan
et al. (2018) Acta Cryst. D74, 167-82; y Winn et al. (2011) Acta. Cryst. D67, 235-42) se utilizó
10 para colocar dos copias de un fragmento Fab como una plantilla (PDB ID: 5AZE). Para los
datos del péptido Fab-mutCALR, se utilizó el faser para colocar fragmentos del modelo Fab-
Apo y se realizaron rondas posteriores de construcción manual del modelo, lo que dio como
resultado un modelo que contenía dos Fab y 3 péptidos. Para ambos conjuntos de datos, los
ciclos posteriores de modificaciones de densidad, construcción de modelos y refinamiento se
15 llevaron a cabo utilizando Refmac (Murshudov et al. (1997) Acta Cryst. D53, 240-255), Coot
(Emsley et al. (2010) Acta Crystallographica Section D - Biological Crystallography, 66, 486-
501) y Phenix (Liebschner et al. (2019) Acta Cryst. (2019). D75, 861-77) hasta que las
estructuras convergieron en un trabajo R razonable y libre de R (**Tabla 14**). Los modelos finales
se analizaron para una buena estereoquímica, geometría y puntuaciones de choque utilizando
20 MolProbity (**Tabla 14**).

Resultados:

La estructura de Fab-Apo se determinó a 2,9 Å y consiste en residuos de cadenas ligeras 2-
213 y cadenas pesadas 2-219 (2 Fabs) y tiene una buena densidad de electrones en todas
25 partes, con la excepción de los residuos de la cadena L: Asp28-Tyr34, cadena H: Ser99-
Gly101, Lys134-Gly139, cadena M: Gly24-Tyr34, cadena I: Ser133-Gly138 que no están
modeladas debido a la densidad de electrones débil. La estructura se refinó a un trabajo R/libre
de R de 23 % y 30 %, respectivamente, y tiene una buena estereoquímica en todo con 4
valores atípicos de Ramachandran que es aceptable para esta resolución (48 percentil para
este rango de residuos, **Tabla 14**).

La estructura del péptido Fab-mutCALR se determinó a 3,2 Å. Las dos cadenas ligeras
consisten en residuos de la cadena L: 2-215, cadena M:2-216; y dos cadenas pesadas H:2-
219 e I:2-185. Hay dos Fab y dos péptidos en la unidad asimétrica. El modelo tiene una buena

densidad de electrones en todas partes, con la excepción de los siguientes residuos: Cadena H, Ser132-Gly139; Cadena M, Thr25-Gly31; y Cadena I, Ala130-Ala142, que no están modeladas debido a la densidad de electrones débil. La estructura se refinó a un trabajo R/libre de R de 23 % y 32 %, respectivamente, y tiene una buena estereoquímica en todo con 7 valores atípicos de Ramachandran que es aceptable para esta resolución (56 percentil para este rango de residuos, **Tabla 14**).

Tabla 14. Estadísticas de recopilación de datos, fase y perfeccionamiento.

	Fragmento Fab	Fragmento Fab:péptido CalR
Intervalo de resolución	54,52 - 2,9 (3,004 - 2,9)	58,3 - 3,2 (3,314 - 3,2)
Grupo espacial	P 1 21 1	P 21 21 21
Célula unitaria	79.921 51.61 109.702 90 96.306 90	40.646 121.228 199.482 90 90 90
Reflexiones totales	38451 (3220)	32029 (2718)
Reflexiones únicas	19565 (1638)	16045 (1359)
Multiplicidad	2,0 (2,0)	2,0 (2,0)
Completo (%)	97,16 (82,11)	93,80 (82,11)
Media I/sigma(I)	7,97 (2,29)	13,31 (6,61)
Factor Wilson B	36,39	39,75
Fusión R	0,08796 (0,3616)	0,05226 (0,1321)
R-meas	0,1244 (0,5113)	0,0739 (0,1868)
R-pim	0,08796 (0,3616)	0,05226 (0,1321)
CC1/2	0,983 (0,677)	0,992 (0,929)
CC*	0,996 (0,899)	0,998 (0,981)
Reflexiones utilizadas en el refinamiento	19559 (1638)	16040 (1359)
Reflexiones utilizadas para libre de R	1652 (138)	786 (61)
Trabajo R	0,2301 (0,2879)	0,2288 (0,2838)
Libre de R	0,3032 (0,3904)	0,3174 (0,3856)
CC(trabajo)	0,905 (0,757)	0,899 (0,803)

CC(libre)	0,776 (0,542)	0,771 (0,623)
Cantidad de átomos que no son hidrógeno	5916	6101
Macromoléculas	5916	6101
Residuos de proteína	825	824
RMS (enlaces)	0,010	0,012
RMS (ángulos)	1,38	1,41
Favorecidos por Ramachandran (%)	95,79	91,17
Permitidos por Ramachandran (%)	3,72	7,96
Valores atípicos de Ramachandran (%)	0,50	0,87
Valores atípicos de rotámero (%)	0	0
Puntuación de choque	9,83	14,96
Factor B promedio	29,20	30,27
Macromoléculas	29,20	30,27

Tal como se muestra en la **Figura 12A**, la unidad asimétrica de la estructura cristalina incluye una molécula Fab unida a dos péptidos mutCALR (denominados CalR1 y CalR2). La estructura incluye 2 cadenas ligeras (que se muestran en blanco), 2 cadenas pesadas (que se muestran en negro) y 2 péptidos idénticos que representan una parte del dominio de extremo C de CALR mutante (CalR1, gris y CalR2, blanco). El Fab se une a los dos péptidos mutCALR en dos confirmaciones de unión distintas (**Figura 12A**). Solo se muestran las regiones Fv de la Fab para mayor claridad.

La **Figura 12B** muestra la composición de los bucles de CDR (L1, L2, L3, H1, H2 y H3), la composición de aminoácidos y la longitud del Fab. Predicciones de CDR realizadas utilizando el esquema CCG en MOE (Entorno Operativo Molecular). Los aminoácidos destacados en ***negrita/cursiva*** se destacan por sus contribuciones significativas a la unión al péptido CalR1 como se detalla en las **Figuras 13B-13C**. Los aminoácidos resaltados en **negrita/subrayados** se destacan por contribuciones significativas a la unión al péptido CalR2 como se detalla en las **Figuras 14B-14C**. Los aminoácidos denotados por un asterisco contribuyen a la unión de

CalR1 y CalR2. **La Figura 12C** muestra la Disposición de CalR1 (gris) y CalR2 (blanco) en la región de CDR de Fab1 (superior) y la disposición de los bucles de CDR (L1, L2, L3, H1, H2 y H3) y la orientación de CalR1 (gris) y CalR2 (blanco) en la región de CDR de Fab1 (inferior).

Las Figuras 13A-13B muestran residuos implicados en la unión del Fab a CalR1. Una imagen

5 ampliada de los residuos de interacción CalR1-Fab1 seleccionados se muestra en la **Figura 13B**. **La Figura 13C** proporciona detalles para los residuos de interacción CalR1-Fab1 seleccionados que se muestran en la **Figura 13B**. **Las Figuras 14A-14B** muestran residuos implicados en la unión del Fab a CalR2. Una imagen ampliada de los residuos de interacción CalR2-Fab1 seleccionados se muestra en la **Figura 14B**. **La Figura 14C** proporciona detalles

10 para los residuos de interacción CalR2-Fab1 seleccionados que se muestran en la **Figura 14B**. En las **Figuras 13A-13C** y las **Figuras 14A-14C**, los residuos se seleccionaron en función de la distancia y el tipo de interacción determinado por MOE (Entorno Operativo Molecular). Los residuos de cadena pesada se muestran en negro y los residuos de cadena ligera se muestran en blanco. Las distancias en Angstroms se muestran con líneas punteadas.

15 Los residuos de interacción se muestran como barras y se calcularon utilizando el script InterfaceResidues.py y Pymol (protein.osaka-u.ac.jp/rcsf/supracryst/suzuki/jpxtal/Katsutani/en/interface.php).

La Figura 15 muestra la secuencia del péptido CALR mutante con los residuos de unión a la conformación de CalR1 (parte superior) y los residuos de unión a la conformación de CalR2

20 (parte inferior) en sombreado gris.

Ejemplo 12: Determinación estructural del fragmento Fab a partir del anticuerpo anti-mutCALR unido con el péptido CalR 31-mer mutante tipo 1

25 El fragmento Fab que tiene las secuencias que se muestran a continuación se purificó como se describió anteriormente para el Ejemplo 11.

Secuencias:

Cadena pesada Fab

30 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEWMGGFDPDDAETM
YAEKFQGRLTVTEDTSTDVYMESSLRSEDVAVYFCATSPGYDFFDYWGQGTLVTVSSAS
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT (SEQ ID NO:330)

Cadena ligera Fab

SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCTGTSSDVGGYNYVSWYQQKPGQAPVLVVEVSNRPSGIP
ERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSNDLLIFGGGKLTVLGQPKAAPSVTLF
5 PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSL
TPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:260)

Péptido mutCALR de 31 mer:

H-DEEQRRTRMMRTKMRMRMRTRRRKMRRKMS-OH (SEQ ID NO:340)

10

La cristalización se realizó de la siguiente manera: El fragmento Fab recombinante se mezcló con el péptido 31-mer en una relación de exceso molar 1:3, y luego se concentró a una concentración final de 21 mg/mL. Las pantallas de cristalización de matriz dispersas se configuraron usando un robot de cristalización NT8 (Formulatrix, Bedford, MA). Se utilizaron
15 gotas que contenían 200 nl (fragmento Fab más péptido CalR) + 200 nl (depósito) para la configuración y las placas se incubaron a 4 °C, 13 °C y 20 °C. Los cristales crecieron a partir de la condición E7 del cribado JCSG Top96 (Rigaku, Bainbridge Island, WA) después de un día de incubación a 20 °C. La condición de cristal final para el complejo de péptido X: 31-mer fue TRIS 0,1 M, pH 8,5, polietilenglicol 400 40 % v/v y sulfato de litio 0,2 M.

20

Todos los cristales se enfriaron instantáneamente en nitrógeno líquido para la recolección de datos de rayos X.

La recolección, procesamiento y refinamiento de datos se realizó de la siguiente manera: Se recolectaron datos de difracción a 100K a ($\lambda = 0,9201 \text{ \AA}$) con un detector Eiger 9M usando
25 radiación de sincrotrón en la línea de haz 17-ID-1 en el Centro para la Estructura BioMolecular en la Fuente Nacional de Luz de Sincrotrón II, Brookhaven, NY, EE. UU. Se recolectaron 1800 imágenes usando una rotación de 0,1° por imagen. La indexación de datos de difracción, la integración y el escalado se realizaron utilizando Fast_dp. Las estadísticas de recopilación de datos, la fase y el perfeccionamiento figuran en el **cuadro 15**.

30

Para los datos del péptido del fragmento Fab-31-mer, se utilizó el faser para colocar fragmentos del modelo del fragmento Fab y se realizaron rondas posteriores de construcción manual del modelo, lo que dio como resultado un modelo que contenía 1 Fab y 1 péptido. Los ciclos posteriores de modificaciones de densidad, construcción de modelos y refinamiento se

llevaron a cabo utilizando Refmac, Coot y Phenix hasta que la estructura convergió en un trabajo R razonable y libre de R (**Tabla 15**). Los modelos finales se analizaron para una buena estereoquímica, geometría y puntuaciones de choque utilizando MolProbity (**Tabla 15**).

5 **Tabla 15.** Estadísticas de recopilación de datos, fase y perfeccionamiento.

	Fragmento Fab:péptido CalR (31-mer)
Intervalo de resolución	29,62 - 2,04 (2,113 - 2,04)
Grupo espacial	C 1 2 1
Célula unitaria	105.37 71.477 92.347 90 105.807 90
Reflexiones totales	82513 (8206)
Reflexiones únicas	42070 (4190)
Multiplicidad	2,0 (2,0)
Completo (%)	99,76 (99,90)
Media I/sigma(I)	10,09 (1,61)
Factor Wilson B	38,61
Fusión R	0,04238 (0,4129)
R-meas	0,05993 (0,584)
R-pim	0,04238 (0,4129)
CC1/2	0,997 (0,679)
CC*	0,999 (0,899)
Reflexiones utilizadas en el refinamiento	42064 (4190)
Reflexiones utilizadas para libre de R	1995 (198)
Trabajo R	0,2017 (0,2759)
Libre de R	0,2262 (0,3079)
CC(trabajo)	0,957 (0,789)
CC(libre)	0,949 (0,760)
Cantidad de átomos que no son hidrógeno	3690

Macromoléculas	3440
Ligandos	38
solvente	212
Residuos de proteína	464
RMS (enlaces)	0,008
RMS (ángulos)	1,13
Favorecidos por Ramachandran (%)	95,18
Permitidos por Ramachandran (%)	4,39
Valores atípicos de Ramachandran (%)	0,44
Valores atípicos de rotámero (%)	0
Puntuación de choque	5,02
Factor B promedio	47,84
Macromoléculas	47,77

Resultados:

La estructura del péptido mutCalR del fragmento Fab-31-mer se determinó a 2,0 Å con el grupo espacial C 1 2 1. Cada unidad asimétrica contiene una molécula Fab y una molécula peptídica de 31 mer. La molécula Fab consiste en una cadena ligera, cadena L: 2-215, y una cadena pesada, cadena H:1-221. El modelo tiene una densidad de electrones bien definida en todas partes, con la excepción de los siguientes residuos: Cadena H, Gly42-Lys43, que no están modeladas debido a la densidad de electrones débil. La estructura se refinó a un trabajo R/libre de R de 20,1 % y 22,6 %, respectivamente, y tiene una buena estereoquímica en todo con 2 valores atípicos de Ramachandran.

La Figura 16A muestra vistas de la estructura de la proteína en una unidad asimétrica. La unidad asimétrica consiste en 1 cadena ligera, 1 cadena pesada del fragmento Fab y un péptido de 31 aminoácidos del CalR mutante tipo 1. **La Figura 16B** muestra una vista de ampliación para la región de CDR y el péptido CalR mutante. Las regiones constantes de la Fab se excluyen para mayor claridad. **La Figura 16C** muestra la composición de CDR del fragmento Fab. La fuente en **negrita** denota aminoácidos que contribuyen al reconocimiento

de epítomos en CalR mutante. El esquema de numeración CCG se utilizó para definir el CDR en MOE (*Entorno Operativo Molecular*, 2019.01; Chemical Computing Group ULC, 1010 Sherbooke St. West, Suite #910, Montreal, QC, Canadá, H3A 2R7, 2021).

La Figura 17A muestra una ilustración de residuos que interactúan ubicados a través de regiones CDR de la cadena pesada y la cadena ligera. **La Figura 17B** muestra residuos seleccionados para el análisis de interacción entre el anticuerpo y el antígeno CalR31 (péptido CalR mutante de 31 mer). Residuos seleccionados en función de la distancia y el tipo de interacción determinado por MOE (*Entorno Operativo Molecular*, 2019.01; Chemical Computing Group ULC, 1010 Sherbooke St. West, Suite #910, Montreal, QC, Canadá, H3A 2R7, 2021). La cadena lateral de residuos se muestra en representación en barra con numeración adoptada del esquema CCG en MOE. **La Figura 17C** muestra resultados de un análisis de interacción detallado entre la CalR31 y la CDR del anticuerpo. La distancia entre pares de interacción se calculó en MOE. Las distancias en Angstroms se muestran con líneas punteadas.

Ejemplo 13: Eficacia del anticuerpo anti-mutCALR en un modelo de ratón de trombocitemia esencial

Para evaluar el potencial terapéutico de los anticuerpos anti-mutCALR *in vivo*, se evaluó un anticuerpo en un modelo de ratón de trombocitemia esencial (ET). En este modelo de ratón, un alelo condicional que expresa una proteína mutCALR con una secuencia de extremo C (DEL52) idéntica a lo que se encuentra en pacientes con MPN se inactivó en la secuencia CALR de ratón. Los ratones modificados genéticamente (CALRdel/del) desarrollan una enfermedad similar a ET con trombocitosis marcada, esplenomegalia y megacariocitosis anormal (Li et al. Blood 2018; 131:649). La expresión de mutCALR en los ratones modificados se indujo con inyecciones intraperitoneales de ácido poliinosínico:policitidílico (poli I:C) (250 µg/dosis; cada dos días para un total de 3 inyecciones). El tratamiento se inició 19 semanas después de la inducción de la poliomielitis I:C y consistió en inyecciones intravenosas de anticuerpo anti-mutCALR (clon 74) a 50 mg/kg QW durante un total de 4 semanas. Se confirmó el fenotipo ET mediante la evaluación de los recuentos de plaquetas en la sangre (Sysmex, Kobe, Japón), el tamaño del bazo y la histología de la médula ósea. Un estudio representativo se muestra en **las Figuras 18A-18C**.

El anticuerpo anti-mutCALR restableció los recuentos de plaquetas normales (**Figura 18A**), el volumen del bazo (**Figura 18B**) y el entorno de células de la médula ósea (**Figura 18C**).

En conjunto, estos resultados demuestran la eficacia de los anticuerpos anti-mutCALR en el tratamiento de la ET.

Ejemplo 14: Eficacia del anticuerpo anti-mutCALR en células de paciente primario

5 Las células CD34⁺ aisladas de pacientes con MPN que llevan la mutación CALR se usaron para caracterizar la capacidad de un anticuerpo anti-mutCALR para inhibir la función oncogénica derivada de mutCALR. Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se aislaron de muestras de sangre no identificadas de pacientes con MPN mediante extracción de gradiente Ficoll (Fisher Scientific) y las células CD34⁺ se enriquecieron utilizando
10 enriquecimiento magnético (Miltenyi Biotec). Las células CD34⁺ se cultivaron durante siete días en medio SFEM-II (STEMCELL Technologies) que contenía hSCF, hFLT3L, TPO, LDL2698, SR1 y UM171.

Las células CD34⁺ (50 000 células/pocillo) luego se colocaron en placas de 96 pocillos y se trataron con un anticuerpo de control de isotipo o mutCALR durante 2 horas. Después del
15 tratamiento, las placas se centrifugaron, el sobrenadante se aspiró y posteriormente se lavó con PBS. Después de la centrifugación, los sedimentos celulares se lisaron utilizando amortiguador de lisado (Cell Signaling Technologies) complementado con 1x HaltTM Protease y cóctel inhibidor de fosfatasa (Thermo Fisher Scientific). Se agregaron lisados al kit de lisado de células enteras Phospho (Tyr694)/Total STAT5a,b (Meso Scale Diagnostics) y luego se
20 cuantificaron los niveles de fosfo-STAT5 usando Meso Sector S 600 (Meso Scale Diagnostics). El clon 74 inhibió selectivamente pSTAT5 en células CD34⁺ que albergan mutCALR de una manera dependiente de la dosis, mientras que el control de isotipo (IgG) a 10 µg/mL no tuvo impacto en las células CD34⁺. Además, pSTAT5 no se inhibió en células CD34⁺ que albergan la mutación JAK2 V617F (**Figura 19A**).

25 Para evaluar la capacidad de los anticuerpos para inhibir la función oncogénica de mutCALR y la proliferación desequilibrada de megacariocitos, se agregaron células CD34⁺ (50 000 células/pocillo) a una placa de 12 pocillos con SFEM-II complementado con hSCF, hGCSF, hIL3 y hIL6 y se trató con un anticuerpo o control de isotipo de mutCALR durante 6 días. Las células se tiñeron y se analizaron mediante citometría de flujo (analizador LSRFortessaTM X-
30 20, BD Biosciences). Los anticuerpos utilizados fueron: anticuerpo anti CD38 humano APC (BioLegend), cóctel de linaje antihumano FITC (BioLegend), anticuerpo anti CD34 humano PE/Cyanine7 (BioLegend), anticuerpo anti CD41 humano PE (BioLegend), anticuerpo anti CD42b humano de ratón APC (BD Pharmingen). Los megacariocitos se identificaron como las

células CD41⁺ CD42b⁺. Los anticuerpos anti-mutCALR (clones 74 y 65) impidieron selectivamente la diferenciación de células mutCALR⁺ CD34⁺ en megacariocitos maduros de una manera dependiente de la dosis, mientras que el control de isotipo (IgG) no tuvo impacto en esta población. Un experimento representativo se muestra en **la Figura 19B**.

- 5 En otro experimento, las células CD34⁺ descritas anteriormente se agregaron a 50 000 células/pocillo a una placa de 12 pocillos que contenía 2,0 mL de medio de cultivo con concentraciones especificadas de clon 74 o control de isotipo. El período de tratamiento fue de 12 horas. Después de 12 horas, las células se recolectaron, lavaron y lisaron utilizando amortiguador de lisado (Cell Signaling Technologies) complementado con 1x Halt™ cóctel
- 10 inhibidor de fosfatasa y proteasa (Thermo Fisher Scientific). Las muestras de proteína (6 µg) se separaron en geles de TrisGlycine 4-12 % prefabricados (Thermo Fisher Scientific) y se transfirieron a membranas de nitrocelulosa utilizando el sistema de secado en seco iBlot 2 y las pilas de transferencia iBlot™ 2 (Thermo Fisher Scientific). Las membranas de nitrocelulosa se bloquearon con StartBlock (Thermo Fisher Scientific) durante una hora y se sondearon con
- 15 anticuerpos para detectar pSTAT5 (señalización celular), STAT5 (señalización celular), pSTAT3 (señalización celular), STAT3 (señalización celular) y β-actina (señalización celular). La detección se realizó utilizando anticuerpo de conejo secundario conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP) (señalización celular) y sustrato de HRP de quimioluminiscencia (Thermo Scientific). El clon 74 inhibió selectivamente pSTAT3 y pSTAT5 en células CD34⁺
- 20 que albergan mutCALR de una manera dependiente de la dosis, mientras que el control de isotipo (IgG) a 10 µg/mL no tuvo impacto en las células CD34⁺ (**Figura 19C**).

En otro experimento, el clon 74 y ruxolitinib se combinaron para determinar el impacto del tratamiento conjunto en la megacariopoyesis producida por células CD34⁺ de sangre de cordón umbilical humano (células WT) o un paciente con MPN con mutCALR (células mutCALR).

- 25 Después de seis días en cultivo, 25 nM de ruxolitinib solo no afectó la frecuencia de megacariocitos producidos por células CD34⁺ que expresan WT o mutCALR. Por el contrario, 25 µg/mL de clon 74 solo redujo selectivamente la producción de megacariocitos de células mutCALR⁺ CD34⁺ pero no de células WT CD34⁺. Además, la combinación de 25 nM de ruxolitinib y 25 µg/mL de clon 74 llevó a un agotamiento adicional de los megacariocitos
- 30 patógenos producidos por células mutCALR⁺ CD34⁺ (**Figura 19D**).

En conjunto, estos resultados demuestran la capacidad de los anticuerpos anti-mutCALR para inhibir las funciones oncogénicas derivadas de mutCALR en las células de los pacientes con MPN.

Ejemplo 15: Efecto del anticuerpo anti-mutCALR en el ciclo celular

Se agregaron células BaF3 modificadas (10 000 células/pocillo) a una placa de 12 pocillos que contenía 2,0 mL de medio de cultivo con anticuerpos diluidos en serie. El período de tratamiento fue de 24 horas. Después de 22 horas de incubación, las células Ba/F3 se

5 marcaron con pulsos con BrdU durante 2 horas. Después de 24 horas, se recolectaron las células Ba/F3, se lavaron con PBS y se incubaron con amortiguador BD Cytofix/Cytoperm durante 20 minutos en hielo. Luego se lavaron las células con el amortiguador BD Perm/Wash y se resuspendieron los sedimentos celulares en 100 µL de amortiguador BD Cytoperm and Permeabilization y se incubaron en hielo durante 10 minutos. A continuación, las células se

10 lavaron y resuspendieron en 100 µl de amortiguador BD Cytofix/Cytoperm y se incubaron a temperatura ambiente durante 5 minutos. Las células se lavaron y trataron con 100 µl de solución de 300 µg/mL de DNasa y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se lavaron y resuspendieron en 50 µl de amortiguador BD Perm/Wash que contenía anticuerpo anti-BrdU-APC durante 20 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente.

15 Después del lavado adicional, las células se resuspendieron en PBS que contenía FBS al 2 % y 7-AAD y se analizaron para determinar los perfiles del ciclo celular en el analizador LSRFortessa™ X-20 (BD Biosciences). El clon 74 se analizó para determinar su efecto en el ciclo celular usando células BaF3 WT o Ba/F3-TPOR/mutCALR tipo 1. El clon 74 indujo selectivamente la apoptosis en células BaF3 que llevan mutCALR de una manera dependiente

20 de la dosis, mientras que el control de isotipo (IgG) no tuvo efecto en estas células. Por el contrario, el clon 74 no afectó los perfiles de ciclo celular de las células BaF3 WT (**Figura 20**).

Ejemplo 16: Actividad del anticuerpo anti-mutCALR

La unión celular de diversos anticuerpos anti-mutCALR en comparación con el clon 4 se evaluó

25 mediante el uso de células BaF3 modificadas genéticamente que expresan de forma estable MPL humana y mutCALR humana tipo 1. Los anticuerpos utilizados en este experimento se obtuvieron comercialmente (anticuerpo AB1: CAL2, Dianova) o se sintetizaron a partir de secuencias encontradas en la bibliografía (AB2: anticuerpo anti-mutCALR que incluye regiones VH y VL del anticuerpo B3 de WO2020175689 fusionado a regiones constantes humanas;

30 AB3: anticuerpo anti-mutCALR que incluye la región BJ095 VH y la región BJ097 VL de WO2019178362 fusionado a regiones constantes humanas; y AB4: anticuerpo anti-mutCALR que incluye regiones VH y VL del anticuerpo 8B2-H6 de WO2016087514 fusionado a regiones constantes humanas).

Secuencias:

cadena pesada de AB2:

QVQLQQSGAELVKPGSSVKISCKASGYTFTRNFIHWIKQQPGNGLEWIGWIFPGDGDTEYN
QKFNGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARGNYNYEYFDYWGQGVMVTVSSAS
5 TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
10 VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:341)

Cadena ligera AB2:

DIQMTQSPASLSASLGETVSIECLASEDIYSYLAWYQQKPGKSPQLLIFAANRLQDGVPSRFS
GSGSGTQFSLKISGMQPEDEGDYFCLQGSKFPYTFGPGTKLELNRTVAAPSVFIFPPSDEQL
15 KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADY
EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 342)

cadena pesada de AB3:

20 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSTGYIHWVRQAPGGLEWIGYISAYNGASSYN
QKFKGRATFTVDTISSTAYMELSRLRSDDTAVYYCASSMDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVF
PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
25 DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:343)

*Cadena ligera AB3:

30 DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCKSSQSLDSDGKTYLNWLQQRPGQSPKRLIYLVSKLDSG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYHCWQGTHFPYTFGQGTKLIEKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLT
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:344)

*Hubo una transposición EI→IE al sintetizar la secuencia de VL al final de la región variable; de lo contrario, la secuencia de VL es idéntica a la región de VL BJ097.

Cadena pesada AB4:

5 EVQLKQSGPELVKTGASVKISCKASGYSFTGYYIHWVKQSHGKSLEWIGYISCYNGASSYNQ
KFKGKATFTVDTSSSTAYMQFNLSLTSGLSAVYYCASSMDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVF
PLAPSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP
SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVCCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
10 WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPNNYKTTTPVLDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:345)

Cadena ligera AB4:

15 DVVMTQTPLTSLVTLGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWLLQRPQGQSPKRLIYLVSKLDSGV
PDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLG VYHCWQGT HFPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP
SDQLKSGTASVCLLNNFYPPREAAVKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS
KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:346)

20 Se agregaron aproximadamente 200 000 células/pocillo a placas de 96 pocillos y se tiñeron con la concentración indicada de anticuerpos durante 30 minutos en hielo. Luego se lavaron las células y se tiñeron con secundario antihumano de cabra conjugado con R-ficoeritrina (R-PE) (Jackson Immuno Research Laboratories) durante 30 minutos en hielo. A continuación, las células se lavaron nuevamente y se analizaron mediante citometría de flujo. Se graficó la
25 intensidad de fluorescencia media geométrica (GMFI) de la unión celular utilizando GraphPad Prism Software (versión 7.04). Tal como se muestra en **la Figura 21A**, los anticuerpos anti-CALR mutante muestran niveles diferenciales de unión a células que expresan CALR mutante. Se evaluó la capacidad de los cinco anticuerpos que se muestran aquí para inhibir la proliferación celular. La inhibición de la proliferación celular se evaluó mediante el uso de
30 células BaF3 modificadas genéticamente que expresan MPL/mutCALR tipo 1. Las células se colocaron en placas a 5000 células por pocillo en RPMI 1640 + FBS al 2 %, se agregaron anticuerpos y se incubaron durante 72 horas, luego se evaluó la viabilidad celular mediante el uso del ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (Promega, Madison, WI) y Top

Count (Perkin Elmer, Boston, MA) o Pherastar (BMG Labtech, Ortenberg, Alemania) para la cuantificación de luminiscencia. Tal como se muestra en **la Figura 21B**, entre los anticuerpos que se muestra que se unen a CALR mutante, solo el clon 4 es capaz de inhibir sustancialmente la proliferación celular. Los datos que se muestran en **las Figuras 21A Y 21B** se compilaron a partir de diferentes experimentos.

La capacidad de otros anticuerpos de la presente descripción para inhibir la proliferación celular en comparación con AB1, AB2, AB3 y AB4 se evaluó de la misma manera que se describió anteriormente. Los clones de anticuerpos anti-mutCALR identificados que se enumeran a continuación inhibieron la proliferación celular oncogénica inducida por mutCALR de una manera dependiente de la dosis, mientras que AB1, AB2, AB3 y AB4 no mostraron actividad funcional. Los valores de IC₅₀ se muestran en la **Tabla 16**.

Tabla 16. Valores de IC₅₀ para la inhibición mediada por anticuerpos anti-mutCALR de la proliferación celular

Núm. de clon	IC50 (µg/mL)
53	9,5
39	21
35	2,18
36	0,98
41	3,98
4	0,10
51	10
37	0,201
AB1	>60
AB2	>60
AB3	>60
AB4	>60

OTRAS MODALIDADES

Debe entenderse que, si bien la invención se ha descrito junto con la descripción detallada de esta, la descripción que antecede pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que se define por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones están comprendidos en el alcance de las reivindicaciones que figuran a continuación.

5