

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 815 677**

51 Int. Cl.:

A61P 1/02	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)
A61P 1/04	(2006.01) A61P 25/08	(2006.01)
A61P 1/16	(2006.01) A61P 25/32	(2006.01)
A61P 3/00	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
A61P 15/00	(2006.01)	
A61P 19/00	(2006.01)	
A61P 19/02	(2006.01)	
A61P 19/10	(2006.01)	
A61P 3/04	(2006.01)	
A61P 3/08	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2008** **E 16162068 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2020** **EP 3085386**

54 Título: **Método para inhibir la reabsorción ósea**

30 Prioridad:

17.09.2007 US 973024 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

30.03.2021

73 Titular/es:

**AMGEN INC. (100.0%)
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California 91320-1799, US**

72 Inventor/es:

**PADHI, IAN DESMOND y
JANG, GRAHAM RICHARD**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 815 677 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para inhibir la reabsorción ósea

- 5 La invención se refiere en general a agentes de unión a esclerostina para la modulación de la densidad ósea.

Antecedentes de la invención

10 La pérdida de contenido mineral del hueso puede estar provocada por una amplia diversidad de afecciones y puede dar como resultado problemas médicos significativos. Por ejemplo, la osteoporosis es una enfermedad debilitante en seres humanos y se caracteriza por reducciones notables de la masa ósea esquelética y la densidad mineral, deterioro estructural del hueso, incluyendo degradación de la microarquitectura del hueso y aumentos correspondientes de la fragilidad ósea (es decir, reducciones de la fuerza ósea), y susceptibilidad a fractura en individuos aquejados. La osteoporosis en seres humanos generalmente está precedida por osteopenia clínica, una afección hallada en aproximadamente 25 millones de personas en los Estados Unidos. Se ha diagnosticado a otros 15 7-8 millones de pacientes en los Estados Unidos con osteoporosis clínica. La frecuencia de la osteoporosis en la población humana aumenta con la edad. Entre los caucásicos, la osteoporosis es predominante en mujeres que, en los Estados Unidos, comprenden el 80 % del grupo de pacientes con osteoporosis. La mayor fragilidad y susceptibilidad a fractura del hueso esquelético en las personas mayores se agrava por el mayor riesgo de caídas accidentales en esta población. Las caderas, muñecas y vértebras fracturadas están entre las lesiones más comunes asociadas con la osteoporosis. Las fracturas de cadera en particular son extremadamente incómodas y caras para el paciente, y para mujeres se correlacionan con altas tasas de mortalidad y morbilidad.

Se reconocen los siguientes documentos:

- 25
- un comunicado de prensa de Amgen del 19 de septiembre de 2006 que se refiere a la presentación de "Datos de Denosumab y de Anticuerpos de Esclerostina en la Reunión Anual de la Sociedad Americana para la Investigación Mineral y del Hueso";
 - 30 • Li *et al* (2007) J Bone Mineral Research, 22, Suplemento 1: S36, que se refiere al tratamiento con un anticuerpo antiesclerostina que aumenta la masa ósea estimulando directamente la formación del hueso con aumento de la reabsorción del hueso en ratas macho adultas;
 - Padhi *et al* (2007) J Bone Mineral Reseach, 22: Suplemento: S37, que se refiere a que el anticuerpo antiesclerostina aumenta los marcadores de formación ósea en mujeres postmenopáusicas sanas; y
 - 35 • Padhi *et al* (2007) Oasis Abstract, que se refiere a que el anticuerpo antiesclerostina aumenta los marcadores de formación ósea en mujeres postmenopáusicas sanas.

40 Sumario

La divulgación se refiere a un inhibidor de la esclerostina para su uso en un método para inhibir la reabsorción ósea en seres humanos. El método comprende administrar a un ser humano una cantidad de inhibidor de esclerostina que es eficaz para reducir el nivel de un marcador de reabsorción del hueso y opcionalmente aumentar el nivel de un 45 marcador de formación del hueso. En algunos aspectos, la reabsorción del hueso se inhibe y la formación del hueso se aumenta durante al menos aproximadamente 7 días, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 1 mes, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 2 meses, 3 meses o más. En aspectos relacionados, la divulgación proporciona un método para el aumento de la densidad mineral del hueso o el tratamiento de un trastorno relacionado con el hueso. La divulgación proporciona además un método para aliviar los efectos de un trastorno relacionado con osteoclastos. El método comprende administrar a un ser humano un inhibidor de esclerostina que reduce el nivel de un 50 marcador de la reabsorción del hueso en comparación con los niveles del marcador del hueso sin tratamiento. El inhibidor de esclerostina también aumenta el nivel de un marcador de la formación del hueso en al menos aproximadamente 10 % en comparación con niveles del marcador del hueso sin tratamiento. El inhibidor de esclerostina puede administrarse mediante una única dosis o en dosis múltiples. Por ejemplo, el inhibidor de esclerostina puede administrarse en un régimen de terapia a corto plazo, por ejemplo, para aumentar la formación del hueso y/o puede administrarse a largo plazo para prevenir la pérdida de densidad mineral ósea en un régimen terapéutico de mantenimiento.

La invención proporciona un anticuerpo antiesclerostina o un fragmento del mismo para su uso en un método para el 60 tratamiento de un trastorno relacionado con el hueso mediante el aumento de la densidad mineral ósea en un ser humano, comprendiendo el método administrar al ser humano el anticuerpo antiesclerostina o un fragmento del mismo en una cantidad de 1 mg/kg a 10 mg/kg, donde el anticuerpo antiesclerostina o fragmento del mismo bloquea de forma cruzada la unión a la esclerostina del anticuerpo Ab-4, que tiene una secuencia de la cadena pesada de SEQ ID NO: 137 y una secuencia de la cadena ligera de SEQ ID NO: 133, o del anticuerpo Ab-13 que tiene una 65 secuencia de la cadena pesada de SEQ ID NO: 209 y una secuencia de la cadena ligera de SEQ ID NO: 205.

La invención proporciona además un anticuerpo anti-esclerostina o un fragmento del mismo para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno relacionado con el hueso mediante el aumento de la densidad mineral ósea en un ser humano, comprendiendo el método administrar a un ser humano el anticuerpo anti-esclerostina o fragmento del mismo a una dosis de 70 a 450 mg, donde el anticuerpo anti-esclerostina o fragmento del mismo

5 bloquea de forma cruzada la unión a la esclerostina del anticuerpo Ab-4, que tiene una secuencia de la cadena pesada de SEQ ID NO: 137 y una secuencia de la cadena ligera de SEQ ID NO: 133, o del anticuerpo Ab-13 que tiene una secuencia de la cadena pesada de SEQ ID NO: 209 y una secuencia de la cadena ligera de SEQ ID NO: 205.

10 En cualquiera de los métodos desvelados en el presente documento, el nivel de uno o más marcadores de la reabsorción del hueso se reducen al menos aproximadamente 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 % o más durante al menos 2 semanas, 3 semanas, 30 días, 1 mes, 6 semanas, 2 meses o más, en comparación con los niveles pretratamiento o niveles normales para esa población de pacientes. Como ejemplo no limitante, el nivel del

15 marcador de reabsorción del hueso a las 3 semanas después del tratamiento se reduce en, por ejemplo, al menos aproximadamente 20 % en comparación con los niveles pretratamiento o niveles normales para esa población de pacientes. En cualquiera de los métodos precedentes, el nivel del marcador de formación del hueso aumenta en al menos aproximadamente 10 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 100 % o más durante al menos aproximadamente 2 semanas, 3

20 semanas, 30 días, 1 mes, 6 semanas, 2 meses o más, en comparación con los niveles pretratamiento o los niveles normales para esa población de pacientes. Como ejemplo no limitante, el nivel del marcador de formación del hueso a las 3 semanas después del tratamiento aumenta, por ejemplo, en al menos aproximadamente 20 % en comparación con los niveles pretratamiento o los niveles normales para esa población de pacientes. En un aspecto ejemplar, el marcador de la reabsorción del hueso es el nivel en suero del telopéptido C de colágeno de tipo I (CTX).

25 En otros aspectos ejemplares, el marcador de la formación de hueso es fosfatasa alcalina específica de hueso (BSAP), osteocalcina (OstCa) y/o extensión N terminal de procólgeno de tipo 1 (P1NP).

La divulgación también proporciona un método para tratar un trastorno relacionado con el hueso, donde el método comprende administrar a un ser humano una o más cantidades de un inhibidor de esclerostina eficaces para

30 aumentar la densidad mineral del hueso para el cuerpo total (por ejemplo, cabeza, tronco, brazos y piernas) o en la cadera (por ejemplo, cadera total y/o cuello femoral), columna (por ejemplo, columna lumbar), muñeca, dedo, tibia y/o talón en aproximadamente 1 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 6 %, aproximadamente 8 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 18 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 % o 30 % o

35 más. En algunos aspectos, la densidad mineral del hueso del ser humano antes del tratamiento es característica de la osteoporosis u osteopenia, y una o más dosis del inhibidor de esclerostina se administran en una cantidad y durante un tiempo eficaz para mejorar la densidad mineral del hueso de modo que la densidad mineral del hueso ya no sea característica de la osteoporosis y/u osteopenia. Por ejemplo, puede administrarse una o más dosis durante un periodo de tiempo inicial para aumentar la densidad mineral del hueso en 2,5, o una, desviaciones típicas de la

40 densidad normal para un adulto joven (es decir, una puntuación $T \geq -2,5$ o una puntuación $T \geq -1$, como se definen posteriormente). En aspectos ejemplares, el periodo de tiempo inicial es de aproximadamente 3 meses o menos, 6 meses o menos, 9 meses o menos, 1 año o menos, 18 meses o menos, o más. El método puede comprender además administrar posteriormente una o más cantidades de un inhibidor de esclerostina eficaz para mantener la densidad mineral del hueso, opcionalmente durante un periodo de tiempo de mantenimiento de al menos

45 aproximadamente 6 meses, 1 año, 2 años o más (por ejemplo, durante el tiempo de vida del sujeto).

La divulgación proporciona además un método para tratar un trastorno relacionado con el hueso en un ser humano mediante la administración de una o más dosis de entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/kg o de

50 aproximadamente 0,1 a aproximadamente 12 mg/kg o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 12 mg/kg o de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/kg o de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 mg/kg o de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 mg/kg o de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 mg/kg. En algunos aspectos, pueden administrarse dosis a un intervalo de aproximadamente una vez cada 2 semanas o más, una vez cada mes o más, una vez cada 2 meses o más, una vez cada 3 meses o más, una vez cada 4 meses o más, una vez cada 5 meses o más, una vez cada 6 meses o más, una vez cada 9 meses o más o una vez cada año o más. El

55 inhibidor de esclerostina puede usarse en la preparación de un medicamento para administración usando cualquiera de los regímenes de dosificación y temporización descritos en el presente documento. Opcionalmente, el inhibidor de esclerostina se presenta en un recipiente, tal como un frasco de dosis única o multidosis, que contiene una dosis del inhibidor de esclerostina para administración (por ejemplo, de aproximadamente 70 a aproximadamente 450 mg de inhibidor de esclerostina). En un aspecto ejemplar, un frasco puede contener aproximadamente 70 mg o 75 mg

60 de inhibidor de esclerostina, por ejemplo, anticuerpo anti-esclerostina, y sería adecuado para administrar una única dosis de aproximadamente 1 mg/kg. En otros aspectos, un frasco puede contener aproximadamente 140 mg o 150 mg; aproximadamente 210 mg, 220 mg o 250 mg; aproximadamente 280 mg, 290 mg o 300 mg; aproximadamente 350 mg o 360 mg; o aproximadamente 420 mg, 430 mg, 440 mg o 450 mg de inhibidor de esclerostina.

65 Adicionalmente, la divulgación proporciona un método para tratar un trastorno relacionado con el hueso en un ser

humano que padece o está en riesgo de hipocalcemia o hipercalcemia, un ser humano en el que el tratamiento con una hormona paratiroidea o análogo de la misma está contraindicado, o un ser humano en el que el tratamiento con un bifosfonato está contraindicado. El método comprende administrar al ser humano una cantidad de inhibidor de esclerostina eficaz para aumentar el nivel de un marcador de la formación del hueso y/o reducir el nivel de un marcador de la reabsorción del hueso, sin dar como resultado hipocalcemia o hipercalcemia (por ejemplo, hipocalcemia o hipercalcemia clínicamente significativa).

La divulgación también proporciona un método para controlar la terapia anti-esclerostina, es decir, la respuesta fisiológica a un inhibidor de esclerostina. El método comprende las etapas de administrar una o más dosis de un inhibidor de esclerostina, y detectar el nivel de uno o más marcadores de la reabsorción del hueso, donde una reducción de al menos aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 50 % o más en el nivel de un marcador de la reabsorción del hueso, en comparación con niveles pretratamiento o niveles normales para esa población de pacientes, es indicativa de tratamiento eficaz. El método comprende además opcionalmente la etapa de detectar el nivel de uno o más marcadores de la formación del hueso, donde un aumento de al menos aproximadamente 10 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 90 % o aproximadamente 100 % en el nivel de un marcador de la formación del hueso, en comparación con niveles pretratamiento o niveles normales para esa población de pacientes, es indicativo de tratamiento eficaz. En determinados aspectos, el aumento en los niveles de marcador de formación del hueso es de aproximadamente 20 %. El método puede comprender además la etapa de ajustar la dosis de un inhibidor de esclerostina a una cantidad diferente, por ejemplo, mayor si el cambio en la reabsorción del hueso y/o formación del hueso es menor que el deseado, o menor si el cambio en la reabsorción del hueso y/o formación del hueso es mayor que el deseado.

En un aspecto diferente, la divulgación proporciona inhibidores de esclerostina seleccionados que reducen el nivel de un marcador de la reabsorción del hueso en al menos aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 50 % o más y aumentar el nivel de un marcador de la formación del hueso en al menos aproximadamente 10 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 100 %, o más, durante al menos aproximadamente 1 semana, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 1 mes, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 10 semanas o aproximadamente 3 meses. En un aspecto relacionado, la divulgación proporciona un método para seleccionar dichos inhibidores de esclerostina administrando un inhibidor de esclerostina candidato a un animal y seleccionando un inhibidor de esclerostina candidato que cambie el nivel de un marcador de la reabsorción del hueso y/o formación en el grado deseado.

En cualquiera de los métodos o aspectos anteriores de la divulgación, el inhibidor de esclerostina puede ser un agente de unión a esclerostina. Se contempla específicamente el uso de agentes de unión a esclerostina desvelados en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20070110747, por ejemplo, en cualquiera de los métodos desvelados en el presente documento o para la preparación de medicamentos para su administración de acuerdo con cualquiera de los métodos desvelados en el presente documento. A este respecto, la divulgación incluye el uso de un agente de unión a esclerostina en la preparación de un medicamento para inhibir la reabsorción del hueso en una cantidad de 1 mg/kg a 5 mg/kg, donde la cantidad es eficaz para producir el nivel en suero de telopéptido C de colágeno de tipo I (CTX) en al menos 20 %, en comparación con los niveles pretratamiento o normales, en 3 semanas después de comenzar el tratamiento. La divulgación también incluye el uso de un agente de unión a esclerostina en la preparación de un medicamento para aumentar la densidad mineral del hueso en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, donde la cantidad es eficaz para (a) reducir el nivel en suero de CTX en al menos 20 % en comparación con niveles pretratamiento o normales, en 3 semanas después de comenzar el tratamiento, y (b) aumentar el nivel en suero de un marcador de la formación del hueso seleccionado del grupo que consiste en el nivel en suero de la fosfatasa alcalina específica del hueso (BSAP), nivel en suero de la extensión amino terminal del péptido de procolágeno de tipo 1 (PINP) y el nivel en suero de osteocalcina (OstCa), en al menos 20 %, en comparación con los niveles pretratamiento o normales, en 3 semanas después de comenzar el tratamiento.

La divulgación incluye además el uso de un agente de unión a esclerostina en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno relacionado con el hueso en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg durante un primer periodo de tiempo, donde la cantidad es eficaz para aumentar la densidad mineral del hueso en la cadera, columna, muñeca, dedo, tibia y/o talón en al menos aproximadamente 3 %, seguido de una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg durante un segundo periodo de tiempo eficaz para mantener la densidad mineral del hueso. También se contempla el uso de un agente de unión a esclerostina en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno relacionado con el hueso en un ser humano que padece o está en riesgo de hipocalcemia o hipercalcemia en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, así como el uso de un agente de unión a esclerostina en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno relacionado con el hueso en (a) un ser humano en el que el tratamiento con una hormona paratiroidea o análogo de la misma está contraindicado o (b) un ser humano en el que el tratamiento con bifosfonato está

contraindicado.

La divulgación también incluye recipientes que comprenden anticuerpo anti-esclerostina o fragmento del mismo. En un aspecto, el recipiente comprende anticuerpo anti-esclerostina o fragmento del mismo e instrucciones para administrar el anticuerpo o fragmento del mismo en una cantidad eficaz para (a) reducir el nivel en suero del telopéptido C de colágeno de tipo I (CTX) en al menos 20 %, en comparación con los niveles pretratamiento o normales, a las 3 semanas después de comenzar el tratamiento, y (b) aumentar el nivel en suero de fosfatasa alcalina específica del hueso (BSAP), el nivel en suero de la extensión amino terminal del péptido de procolágeno de tipo 1 (PINP), o el nivel en suero de osteocalcina (OstCa), en al menos 20 %, en comparación con los niveles pretratamiento o normales, a las 3 semanas después de comenzar el tratamiento. Como alternativa o además, el recipiente comprende una cantidad de anticuerpo anti-esclerostina de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 450 mg. La divulgación proporciona además un recipiente que comprende anticuerpo anti-esclerostina o fragmento del mismo e instrucciones para administrar el anticuerpo o fragmento del mismo para tratar un trastorno relacionado con el hueso en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg cada dos o cuatro semanas. Además, la divulgación proporciona un recipiente que comprende anticuerpo anti-esclerostina o fragmento del mismo e instrucciones para administrar el anticuerpo o fragmento del mismo para tratar un trastorno relacionado con el hueso en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg durante un periodo de aproximadamente 3 meses.

20 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es una gráfica del porcentaje de cambio de los niveles de la extensión N terminal de procolágeno de tipo 1 (P1NP) en comparación con los niveles de P1NP de línea basal y placebo frente al tiempo (día) después de la administración de diversas dosis individuales de un agente de unión a esclerostina en mujeres postmenopáusicas, sanas.

La Figura 2 es una gráfica del porcentaje de cambio de los niveles de fosfatasa alcalina específica del hueso (BSAP) en comparación con los niveles de BSAP de línea basal y placebo frente al tiempo (día) después de la administración en diversas dosis individuales de un agente de unión a esclerostina en mujeres postmenopáusicas, sanas.

La Figura 3 es una gráfica del porcentaje de cambio de los niveles de osteocalcina en comparación con los niveles de osteocalcina de línea basal y placebo frente al tiempo (día) después de la administración de diversas dosis individuales de un agente de unión a esclerostina en mujeres postmenopáusicas sanas.

La Figura 4 es una gráfica del porcentaje de cambio de los niveles del telopéptido C terminal de colágeno de tipo 1 (CTX) en suero en comparación con los niveles de CTX en suero de línea basal y placebo frente al tiempo (día) después de la administración de diversas dosis individuales de un agente de unión a esclerostina en mujeres postmenopáusicas sanas.

La Figura 5 son gráficas del porcentaje de cambio de los niveles de osteocalcina, BSAP, P1NP y CTX en comparación con los niveles de línea basal y placebo frente al tiempo (día) después de la administración de una única dosis de 5 mg/kg o 10 mg/kg del agente de unión a esclerostina en mujeres postmenopáusicas, sanas.

La Figura 6 es una gráfica del porcentaje de cambio de los niveles de calcio en suero en comparación con los niveles de calcio en suero de línea basal y placebo frente al tiempo (día) después de la administración de diversas dosis individuales de un agente de unión a esclerostina en mujeres postmenopáusicas sanas.

La Figura 7 son gráficas del porcentaje de cambio de la densidad mineral ósea en comparación con línea basal y placebo frente al tiempo (día) después de la administración de diversas dosis individuales de agente de unión a esclerostina en mujeres postmenopáusicas, sanas.

Descripción detallada de la invención

La invención está basada, al menos en parte, en el sorprendente descubrimiento de que el bloqueo o la inhibición de la actividad biológica de la esclerostina humana desencadena múltiples respuestas fisiológicas ligadas al aumento de la densidad mineral del hueso (BMD), incluyendo inhibición significativa de la reabsorción del hueso. La mayoría de las terapias disponibles actualmente inhiben solamente la reabsorción del hueso sin aumentar la formación del hueso. Algunas terapias disponibles en la actualidad para trastornos asociados con BMD reducida solamente aumentan la formación del hueso sin reducir significativamente la reabsorción del hueso. Por ejemplo, cuando se desencadena formación del hueso por algunos fármacos actuales, también puede aumentar la reabsorción del hueso (aunque potencialmente a una tasa menor que antes de la terapia). Por el contrario, los agentes que interfieren con la actividad de esclerostina potencian la formación del hueso y reducen la reabsorción del hueso. En otras palabras, los inhibidores de esclerostina “desacoplan” la formación del hueso y la reabsorción del hueso para construir hueso más eficazmente. La invención es superior a las terapias existentes cuya eficacia terapéutica es limitada y que van acompañadas por efectos secundarios adversos potencialmente graves.

A este respecto, la divulgación proporciona la inhibición de la reabsorción del hueso, por ejemplo, reabsorción del hueso mediada por osteoclastos, células óseas que disuelven matrices minerales óseas. La divulgación proporciona además un método para aliviar los efectos de un trastorno relacionado con osteoclastos, es decir, un trastorno
 5 provocado por actividad de osteoclastos aumentada de forma anómala que, en algunos aspectos, se manifiesta como reabsorción del hueso anormalmente alta. El método comprende administrar a un ser humano una cantidad de agente de unión a esclerostina que reduce el nivel de un marcador de reabsorción ósea y opcionalmente aumenta el nivel de un marcador de formación de hueso.

10 La actividad de un inhibidor de esclerostina, por ejemplo, un agente de unión a esclerostina (descrito adicionalmente posteriormente) puede medirse de diversas maneras. Los aumentos del contenido mineral del hueso o la densidad ósea mediados por agente de unión a esclerostina pueden medirse usando absorciometría de rayos X de energía individual y doble, ultrasonidos, tomografía computarizada, radiografía y formación de imágenes por resonancia magnética. La cantidad de masa ósea también puede calcularse a partir de los pesos corporales o usando otros
 15 métodos (véase Guinness-Hey, *Metab. Bone Dis. Relat. Res.*, 5: 177-181 (1984)). Se usan animales y modelos animales particulares en la técnica para ensayar el efecto de las composiciones y métodos farmacéuticos en, por ejemplo, parámetros de pérdida de hueso, reabsorción del hueso, formación del hueso, fuerza ósea o mineralización del hueso que imitan condiciones de enfermedad humana tales como osteoporosis y osteopenia. Los ejemplos de dichos modelos incluyen el modelo de rata ovariectomizada (Kalu, *Bone and Mineral*, 15:175-192 (1991); Frost y
 20 Jee, *Bone and Mineral*, 18: 227-236 (1992); y Jee y Yao, *J. Musculoskel. Neuron. Interact.*, 1: 193-207 (2001)). Los métodos para medir la actividad del agente de unión a esclerostina descritos en el presente documento también pueden usarse para determinar la eficacia de otros inhibidores de esclerostina.

En seres humanos, la densidad mineral ósea puede determinarse clínicamente usando absorciometría de rayos x
 25 doble (DXA) de, por ejemplo, la cadera y la columna. Otras técnicas incluyen tomografía computarizada cuantitativa (QCT), ultrasonografía, absorciometría de rayos X de energía individual (SXA) y absorciometría radiográfica. Los sitios esqueléticos centrales comunes para medición incluyen la columna y la cadera; los sitios periféricos incluyen el antebrazo, el dedo, la muñeca y el talón. Excepto para ultrasonografía, la Asociación Médica Americana indica que las técnicas de BMD típicamente implican el uso de rayos x y se basan en el principio de que la atenuación de la
 30 radiación depende del grosor y composición de los tejidos en la ruta de la radiación. Todas las técnicas implican la comparación de los resultados con una base de datos normativa.

Como alternativa, puede calibrarse una respuesta fisiológica a uno o más agentes de unión a esclerostina controlando los niveles de marcador de hueso. Los marcadores de hueso son productos creados durante el proceso
 35 de remodelación del hueso y se liberan por el hueso, osteoblastos y/u osteoclastos. Las fluctuaciones en los niveles de "marcadores" de reabsorción del hueso y/o formación del hueso implican cambios en la remodelación/modelación del hueso. La Fundación de la Osteoporosis Internacional (IOF) recomienda usar marcadores del hueso para controlar las terapias de densidad del hueso (véase, por ejemplo, Delmas *et al.*, *Osteoporos Int.*, Supl. 6: S2-17 (2000)). Los marcadores indicativos de la reabsorción del hueso (o actividad de osteoclastos) incluyen, por ejemplo,
 40 telopéptido C (por ejemplo, telopéptido C terminal de colágeno de tipo 1 (CTX) o telopéptido C reticulado en suero), telopéptido N (telopéptido N terminal de colágeno de tipo 1 (NTX)), desoxipiridinolina (DPD), piridinolina, hidroxiprolina urinaria, galactosil hidroxilisina y fosfatasa ácida resistente a tartrato (por ejemplo isoforma 5b de fosfatasa ácida resistente a tartrato en suero). Los marcadores de formación/mineralización del hueso incluyen, pero sin limitación, fosfatasa alcalina específica del hueso (BSAP), péptidos liberados de la extensión N y C terminal del procolágeno de tipo I (P1NP, PICP) y osteocalcina (OstCa). Están disponibles en el mercado varios kits para
 45 detectar y cuantificar marcadores en muestras clínicas, tales como orina y sangre.

Tras su administración, el agente de unión a esclerostina reduce preferentemente el nivel de uno o más marcadores de la reabsorción del hueso, tales como el nivel en suero del telopéptido C de colágeno de tipo I (CTX). Por
 50 consiguiente, la divulgación proporciona además un método para controlar la terapia antiesclerostina, es decir, la respuesta fisiológica a un agente de unión a esclerostina u otro inhibidor de esclerostina. El método comprende administrar un agente de unión a esclerostina, después medir el nivel de uno o más marcadores de la reabsorción del hueso. Además, el método puede comprender medir el nivel de uno o más marcadores de la formación del hueso antes de la administración de un agente de unión a esclerostina. El nivel del marcador de reabsorción del
 55 hueso durante y/o después del tratamiento con el agente de unión a esclerostina puede compararse con un nivel pretratamiento, o como alternativa puede compararse con un intervalo convencional típico de esa población de pacientes. Un experto habitual en la materia puede determinar fácilmente un intervalo convencional adecuado ensayando un número representativo de pacientes de edad, sexo, nivel de enfermedad y/u otras características de la población de pacientes similares. El nivel del marcador de reabsorción del hueso puede reducirse en al menos
 60 aproximadamente 5 % (por ejemplo, aproximadamente 10 %, aproximadamente 20 % o aproximadamente 30 %) por una única dosis de agente de unión a esclerostina. En algunos aspectos, la dosis del agente de unión a esclerostina reduce el nivel del marcador de reabsorción del hueso al menos aproximadamente 40 % (por ejemplo, aproximadamente 50 %, aproximadamente 60 % o aproximadamente 70 %) en comparación con el nivel del marcador de reabsorción del hueso antes de administrar el agente de unión a esclerostina. Además, el nivel del
 65 marcador de reabsorción del hueso puede reducirse durante al menos aproximadamente 3 días (por ejemplo, aproximadamente 7 días, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 1 mes,

aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 7 semanas, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 9 semanas, aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 11 semanas o aproximadamente 3 meses) después de la administración de una única dosis del agente de unión a esclerostina.

5 Además de reducir el nivel de marcadores de reabsorción del hueso, la cantidad de agente de unión a esclerostina administrada a un paciente también puede aumentar el nivel de uno o más marcadores de la formación del hueso, tales como el nivel en suero de BSAP, el nivel en suero de P1NP, y/o el nivel en suero de OstCa. Una dosis individual de agente de unión a esclerostina puede aumentar el nivel de un marcador de formación del hueso, por ejemplo, en al menos aproximadamente 5 % (por ejemplo, aproximadamente 10 %, aproximadamente 20 % o
10 aproximadamente 30 %). En algunos aspectos, la dosis de agente de unión a esclerostina eleva el nivel de un marcador de formación del hueso al menos aproximadamente 40 % (por ejemplo, aproximadamente 50 %, aproximadamente 60 % o aproximadamente 70 %). En otros aspectos, la dosis de agente de unión a esclerostina aumenta el nivel de uno o más marcadores de formación del hueso en al menos aproximadamente 75 % (por ejemplo, aproximadamente 80 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 100 % o aproximadamente 110 %). En
15 otros aspectos más, la dosis de agente de unión a esclerostina aumenta el nivel de un marcador de formación del hueso en al menos aproximadamente 120 % (por ejemplo, aproximadamente 130 %, aproximadamente 140 %, aproximadamente 150 %, aproximadamente 160 % o aproximadamente 170 %). En aspectos alternativos, el agente de unión a esclerostina aumenta el nivel de un marcador de formación del hueso en al menos aproximadamente 180 % (por ejemplo, aproximadamente 190 % o aproximadamente 200 %). Los niveles de marcadores de formación
20 del hueso idealmente permanecen elevados (en comparación con los niveles de marcadores de formación del hueso pretratamiento o con un intervalo convencional típica de esa población de pacientes) durante al menos aproximadamente 3 días (por ejemplo, aproximadamente 7 días, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 1 mes, aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 7 semanas, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 9 semanas, aproximadamente 10 semanas,
25 aproximadamente 11 semanas o aproximadamente 3 meses) después de la administración de una dosis individual del agente de unión a esclerostina.

La divulgación también proporciona un método para aumentar la densidad mineral del hueso (BMD), donde se administra a un ser humano una cantidad del agente de unión a esclerostina que (a) reduce el nivel de un marcador
30 de la reabsorción del hueso y (b) aumenta el nivel de un marcador de la formación del hueso. La BMD generalmente se correlaciona con fragilidad esquelética y osteoporosis. Típicamente, la BMD puede medirse en "cuerpo total" (por ejemplo, cabeza, tronco, brazos y piernas) o en la cadera (por ejemplo, cadera total y/o cuello femoral), columna (por ejemplo, columna lumbar), muñeca, dedo, tibia y/o talón. En el diagnóstico de osteoporosis, se compara la BMD de un paciente con la densidad pico de un adulto sano de 30 años de edad (es decir, un "adulto joven"), creando la
35 llamada "puntuación T". La BMD de un paciente también puede compararse con una densidad del hueso "de edad coincidente" (véase, por ejemplo, el Grupo Científico de la Organización Mundial de la Salud para la Prevención y el Tratamiento de Osteoporosis, "Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific Group". WHO Technical Report Series; 921, Ginebra, Suiza (2000)). La diferencia entre la BMD de un paciente y la de un adulto joven, sano se indica convencionalmente en términos del múltiplo de una "desviación típica", que típicamente equivale de aproximadamente 10 % a aproximadamente 12 % de reducción de la densidad ósea. La Organización
40 Mundial de la Salud ha propuesto cuatro categorías de diagnóstico basándose en las puntuaciones T de BMD. Un valor de BMD dentro de una desviación típica de la media de referencia de adulto joven (puntuación $T \geq -1$) es "normal". La masa ósea baja (osteopenia) se indica por un valor de BMD de más de una desviación típica por debajo de la media de adulto joven, pero menos de 2 desviaciones típicas (puntuación $T < -1$ y $> -2,5$). Una puntuación T de más de 2,5 desviaciones típicas por debajo de la norma apoya un diagnóstico de osteoporosis. Sin un paciente padece adicionalmente una o más fracturas de fragilidad, el paciente se clasifica como con osteoporosis grave.

El inhibidor de esclerostina, por ejemplo, un agente de unión a esclerostina puede administrarse a un paciente para mejorar la densidad mineral del hueso independientemente de la puntuación T del paciente. El agente de unión a
50 esclerostina puede administrarse a una dosis y durante un periodo de tiempo eficaz para aumentar la BMD en el paciente en al menos aproximadamente 1 % (aproximadamente 2 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 5 % o aproximadamente 6 %). En algunos aspectos, la BMD aumenta en al menos aproximadamente 8 % (por ejemplo, al menos aproximadamente 10 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 15 % o aproximadamente 18 %). En otros aspectos, la BMD se aumenta por el agente de unión a esclerostina al
55 menos aproximadamente 20 % (por ejemplo, al menos aproximadamente 22 %, aproximadamente 25 % o aproximadamente 28 %) en la cadera, columna, muñeca, dedo, tibia y/o talón. En otros aspectos más, la BMD aumenta al menos aproximadamente 30 % (por ejemplo, al menos aproximadamente 32 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 38 % o aproximadamente 40 %). En otras palabras, la BMD puede aumentarse al intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,5 desviaciones típicas (preferentemente un intervalo de aproximadamente
60 0 a aproximadamente 1 desviación típica) por debajo de la BMD normal de un adulto joven sano.

Las alteraciones en la remodelación del hueso pueden conducir a fluctuaciones en las concentraciones minerales en todo el cuerpo. El hueso es uno de los principales reguladores de los niveles de calcio en el torrente sanguíneo. La reabsorción de hueso mediada por osteoblastos libera calcio almacenado a la circulación sistémica, mientras que la
65 formación de hueso mediada por osteoblastos retira calcio de la circulación para incorporarlo en el tejido óseo. En la remodelación de hueso normal, estos procesos ciclan para mantener el hueso sano, fuerte y mantener niveles de

calcio libre de aproximadamente 8,5 mg/dl a aproximadamente 10,5 mg/dl (por ejemplo, de aproximadamente 2,2 mmol/l a aproximadamente 2,6 mmol/l). Los trastornos del hueso, otras enfermedades, e incluso ciertas terapias pueden alterar los niveles de calcio sistémico con consecuencias negativas. La hipercalcemia se asocia con altos niveles de calcio en la sangre (por ejemplo, mayores de 12 mg/dl o 3 mmol/l). Niveles de calcio extraordinariamente

5 altos conducen a, por ejemplo, fatiga, confusión, estreñimiento, apetito reducido, frecuencia urinaria, problemas cardiacos y dolor óseo. La hipocalcemia es un desequilibrio de electrolitos indicado por un nivel de calcio anormalmente bajo en la sangre (por ejemplo, menos de aproximadamente 9 mg/dl o 2,2 mmol/l). Los niveles de calcio de < 7,5 mg/dl (< 1,87 mmol/l) o menos se consideran hipocalcemia grave y pueden estar acompañados de síntomas clínicos.

10 Los síntomas habituales de hipocalcemia incluyen espasmos nerviosos y musculares y calambres, entumecimiento, hormigueo en las extremidades, confusión e irregularidades cardiacas. Las variaciones extremas en el calcio sistémico pueden conducir al coma y la muerte.

15 Varias enfermedades y terapias farmacéuticas alteran los niveles de calcio sistémicos. La hipercalcemia e hipocalcemia pueden resultar de, por ejemplo, enfermedad renal crónica, insuficiencia renal, hiperparatiroidismo primario o secundario, pseudohiperparatiroidismo, hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo, agotamiento de magnesio, alcoholismo, terapia de bisfosfonato, hipermagnesemia grave, deficiencia de vitamina D, hiperfosfatemia, pancreatitis aguda, síndrome del hueso hambriento, quelación, metástasis osteoblástica, septicemia, cirugía, quimioterapia, síndrome de neoplasia, hipercalcemia hipocalciúrica familiar, sarcoidosis, tuberculosis, beriliosis, histoplasmosis, Candidiasis, Coccidioidomycosis, histiocitosis X, linfoma de Hodgkin o No de Hodgkin, enfermedad de Crohn, granulomatosis de Wegener, leucemia, neumonía, granulomas inducidos por silicona, inmovilización o

20 terapia farmacológica, tal como la administración de diuréticos de tiazida, litio, estrógenos, fluoruros, glucosa e insulina. Además, las fluctuaciones de calcio en suero son un efecto secundario de muchas terapias relacionadas con el hueso existentes, tales como terapia de bisfosfonato y hormona paratiroidea. Debido a las consecuencias potencialmente con peligro para la vida del desequilibrio de calcio, los pacientes susceptibles a hipocalcemia o hipercalcemia pueden necesitar renunciar a ciertas opciones de terapia.

25

30 Notablemente, se ha mostrado que los inhibidores de esclerostina, por ejemplo, agentes de unión a esclerostina promueven la formación de hueso e inhiben (o ralentizan) la reabsorción del hueso con fluctuaciones mínimas en niveles de calcio sistémico (por ejemplo, los niveles de calcio fluctúan 10 % o menos desde los niveles de calcio en suero de línea basal). En consecuencia, los materiales de la invención son particularmente ventajosos para tratar pacientes que son susceptibles o sensibles a niveles de calcio inestables. La cantidad de agente de unión a esclerostina administrado a un ser humano en el contexto de este aspecto de la divulgación es una cantidad que no

35 da como resultado hipocalcemia o hipercalcemia (por ejemplo, hipocalcemia o hipercalcemia clínicamente significativa). Además, la divulgación proporciona un método para tratar un trastorno relacionado con hueso en un ser humano que padece o está en riesgo de hipocalcemia o hipercalcemia o un ser humano en el que el tratamiento con bisfosfonato, una hormona paratiroidea o análogo de hormona paratiroidea está contraindicado. El método comprende administrar al ser humano una cantidad de un agente de unión a esclerostina eficaz para aumentar el nivel de un marcador de la formación del hueso, tal como niveles en suero de BSAP, P1NP y/u OstCa y/o reducir el nivel de un marcador de reabsorción del hueso, tal como CTX.

40

45 El método de la invención es útil para tratar o prevenir trastornos relacionados con el hueso, tales como trastornos relacionados con hueso asociados con actividad de osteoblastos u osteoclastos anómala. De hecho, el inhibidor de esclerostina (por ejemplo, agente de unión a esclerostina) puede administrarse a un ser humano que padezca un trastorno relacionado con el hueso seleccionado del grupo que consiste en acondroplasia, disostosis cleidocraneal, encondromatosis, displasia fibrosa, Enfermedad de Gaucher, raquitismo hipofosfatémico, síndrome de Marfan, exostosis múltiples hereditarias, neurofibromatosis, osteogénesis imperfecta, osteopetrosis, osteopoiquilosis, lesiones escleróticas, pseudoartrosis, osteomielitis piógena, enfermedad periodontal, pérdida de hueso inducida por fármaco antiépiléptico, hiperparatiroidismo primario y secundario, síndromes de hiperparatiroidismo familiar, pérdida de hueso inducida por ingravidez, osteoporosis en hombres, pérdida de hueso postmenopáusica, osteoartritis, osteodistrofia renal, trastornos infiltrantes del hueso, pérdida de hueso oral, osteonecrosis de la mandíbula, enfermedad de Paget juvenil, melorreostosis, enfermedades óseas metabólicas, mastocitosis, enfermedad/anemia falciforme, pérdida de hueso relacionada con el trasplante de órganos, pérdida de hueso relacionada con el trasplante de riñón, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, epilepsia, artritis juvenil, talasemia, mucopolisacaridosis, Enfermedad de Fabry, Síndrome de Turner, Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter, lepra, enfermedad de Perthe, escoliosis idiopática adolescente, enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición infantil, Síndrome de Winchester, Enfermedad de Menkes, Enfermedad de Wilson, enfermedad de hueso isquémico (tal como enfermedad de Legg-Calve-Perthes y osteoporosis migratoria regional), estados anémicos, afecciones provocadas por esteroides, pérdida de hueso inducida por glucocorticoides, pérdida de hueso inducida por heparina, trastornos de la médula ósea, escorbuto, malnutrición, deficiencia de calcio, osteoporosis, osteopenia, alcoholismo, enfermedad hepática crónica, estado posmenopáusico, afecciones inflamatorias crónicas, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, colitis inflamatoria, enfermedad de Crohn, oligomenorrea, amenorrea, embarazo, diabetes mellitus, hipertiroidismo, trastornos tiroideos, trastornos paratiroideos, enfermedad de Cushing, acromegalia, hipogonadismo, inmovilización o desuso, síndrome de distrofia simpática refleja, osteoporosis regional, osteomalacia, pérdida de hueso asociada con el reemplazo de articulaciones, pérdida de

50

55

60

65

hueso asociada con VIH, pérdida de hueso asociada con pérdida de hormona del crecimiento, pérdida de hueso asociada con fibrosis quística, pérdida de hueso asociada con quimioterapia, pérdida de hueso inducida por tumor, pérdida de hueso relacionada con cáncer, pérdida de hueso ablativa hormonal, mieloma múltiple, pérdida de hueso inducida por fármaco, anorexia nerviosa, pérdida de hueso facial asociada con enfermedad, pérdida de hueso craneal asociada con enfermedad, pérdida de hueso de la mandíbula asociada con enfermedad, pérdida de hueso del cráneo asociada con enfermedad, pérdida de hueso asociada con el envejecimiento, pérdida de hueso facial asociada con el envejecimiento, pérdida de hueso craneal asociada con el envejecimiento, pérdida de hueso de la mandíbula asociada con el envejecimiento, pérdida de hueso del cráneo asociada con el envejecimiento y pérdida de hueso asociada con viaje espacial.

No es necesario que el método de la invención cure al paciente del trastorno o proteja completamente contra la aparición de un trastorno relacionado con el hueso para conseguir una respuesta biológica beneficiosa. El método puede usarse de forma profiláctica, lo que significa proteger, en parte o de forma completa, contra un trastorno relacionado con el hueso o síntoma del mismo. El método también puede usarse de forma terapéutica para aliviar, en parte o completamente, un trastorno relacionado con el hueso o síntoma del mismo, o para proteger, en parte o completamente, contra la progresión posterior de un trastorno relacionado con el hueso o síntoma del mismo. De hecho, los materiales de la invención son particularmente útiles para aumentar la densidad mineral del hueso y mantener la BMD aumentada durante un periodo de tiempo. A este respecto, la divulgación proporciona un método para tratar un trastorno relacionado con el hueso, comprendiendo dicho método (a) administrar una o más cantidades del agente de unión a esclerostina eficaz para aumentar la BMD medida para el cuerpo total (por ejemplo, cabeza, tronco, brazos y piernas) o en la cadera (por ejemplo, cadera total y/o cuello femoral), columna (columna lumbar), muñeca, dedo, tibia y/o talón en aproximadamente 1 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 6 %, aproximadamente 8 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 18 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, o 30 % o más. Una o más administraciones de una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo pueden llevarse a cabo durante un periodo terapéutico de, por ejemplo, aproximadamente 1 mes a aproximadamente 12 meses (por ejemplo, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 5 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 7 meses, aproximadamente 8 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 10 meses o aproximadamente 11 meses). El método incluye además (b) administrar posteriormente una o más cantidades del agente de unión a esclerostina eficaces para mantener la densidad mineral del hueso. Por "mantener la densidad mineral del hueso" se entiende que la BMD aumentada resultante de la etapa (a) no cae más de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 5 % durante el transcurso de la etapa (b) (por ejemplo, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 1 año, aproximadamente 18 meses, aproximadamente 2 años, o durante el transcurso de la vida del paciente). Se apreciará que un paciente puede requerir fases de tratamiento alternativas para aumentar la densidad del hueso y mantener la densidad del hueso.

El agente de unión a esclerostina se administra preferentemente a un paciente en una composición fisiológicamente aceptable (por ejemplo, farmacéutica), que puede incluir vehículos, excipientes o diluyentes. Se apreciará que el agente de unión a esclerostina descrito en el presente documento puede usarse en la preparación de un medicamento para administración usando cualquiera de los regímenes de dosificación y temporización desvelados en el presente documento. Se desvelan composiciones y métodos farmacéuticos de tratamiento en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20050106683. "Fisiológicamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción alérgica o desafortunada similar cuando se administran a un ser humano. Además, la composición administrada a un sujeto puede contener más de un inhibidor de esclerostina, (por ejemplo, un agente de unión a esclerostina y un inhibidor de esclerostina químico sintético) o un inhibidor de esclerostina en combinación con uno o más productos terapéuticos que tienen diferentes mecanismos de acción.

Se conoce bien en la técnica el desarrollo de regímenes de dosificación y tratamiento adecuados para usar las composiciones particulares descritas en el presente documento en una diversidad de regímenes de tratamiento, incluyendo, por ejemplo, administración subcutánea, oral, parenteral, intravenosa, intranasal e intramuscular y su formulación, y se analiza en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20070110747. Por ejemplo, en ciertas circunstancias, será deseable suministrar una composición farmacéutica que comprenda agente de unión a esclerostina por vía subcutánea, por vía parenteral, por vía intravenosa, por vía intramuscular o incluso por vía intraperitoneal. Dichos enfoques se conocen bien por el experto en la materia, algunos de los cuales se describen adicionalmente, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos N.º 5.543.158; 5.641.515; y 5.399.363. Las formas farmacéuticas ilustrativas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles (por ejemplo, véase Patente de Estados Unidos N.º 5.466.468). En todos los casos la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el grado en que exista fácil inyectabilidad.

En un aspecto, para administración parenteral en una solución acuosa, la solución debería estar tamponada de forma adecuada si es necesario y el diluyente líquido hacerse en primer lugar isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas particulares son especialmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Por ejemplo, una dosis puede disolverse en 1 ml de solución de NaCl isotónica y añadirse a 1000 ml de líquido de hipodermólisis o inyectarse en el sitio propuesto de infusión (véase, por

ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ª ed., Mack Pub. Co., Easton, PA, pp. 1035-1038 y 1570-1580). Puede producirse cierta variación en la dosificación y frecuencia de administración dependiendo de la afección del sujeto que se trate; edad, altura, peso y salud global del paciente; y la existencia de cualquier efecto secundario. Además, puede colocarse una composición farmacéutica que comprenda un agente de unión a esclerostina dentro de recipientes (por ejemplo, frascos), junto con material de envasado que proporciona instrucciones con respecto al uso de dichas composiciones farmacéuticas. Generalmente, dichas instrucciones incluirán una expresión tangible que describa la concentración del reactivo, así como dentro de ciertos aspectos, las cantidades relativas de los ingredientes excipientes o diluyentes (por ejemplo, agua, solución salina o PBS) que pueden ser necesarios para reconstituir la composición farmacéutica.

El agente de unión a esclerostina se administra en una cantidad que reduce el nivel de un marcador de reabsorción del hueso y/o aumenta el nivel de un marcador de formación del hueso y/o aumenta la densidad ósea. La dosis de agente de unión a esclerostina administrada puede variar desde aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg (por ejemplo, 12 mg/kg) de peso corporal. Por ejemplo, la dosis de agente de unión a esclerostina puede variar desde aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 2 mg/kg o aproximadamente 9 mg/kg), de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 3 mg/kg o de aproximadamente 3 mg/kg a aproximadamente 8 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg o 7 mg/kg).

Además, puede ser ventajoso administrar múltiples dosis del agente de unión a esclerostina o espaciar la administración de la dosis, dependiendo del régimen terapéutico seleccionado para un paciente particular. El agente de unión a esclerostina puede administrarse periódicamente durante un periodo de tiempo de un año o menos (por ejemplo, 9 meses o menos, 6 meses o menos o 3 meses o menos). A este respecto, el agente de unión a esclerostina puede administrarse al ser humano una vez cada aproximadamente 7 días, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 2 meses, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 3 meses, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 4 meses, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas, 5 meses, 21 semanas, 22 semanas, 23 semanas, 6 meses, o 12 meses.

El método desvelado comprende administrar una cantidad de un "inhibidor de esclerostina". Como se usa en el presente documento, la expresión "inhibidor de esclerostina" significa cualquier molécula que inhiba la actividad biológica de esclerostina en el hueso, como se mide por cambios en la mineralización del hueso, densidad ósea, efecto en osteoblastos y/u osteoclastos, marcadores de la formación del hueso, marcadores de la reabsorción del hueso, marcadores de la actividad de osteoblastos y/o marcadores de la actividad de osteoclastos. Dichos inhibidores pueden actuar uniéndose con esclerostina o su receptor o compañero de unión. Los inhibidores de esta categoría incluyen: "agentes de unión a esclerostina", tales como, por ejemplo, anticuerpos o moléculas basadas en péptidos. "Inhibidores de esclerostina" también se refiere a compuestos químicos orgánicos pequeños, opcionalmente de menos de aproximadamente 1000 Dalton de peso molecular que se unen con esclerostina e inhiben su actividad. Los inhibidores pueden actuar como alternativa inhibiendo la expresión de esclerostina. Los inhibidores de esta categoría incluyen polinucleótidos u oligonucleótidos que se unen con ADN o ARNm de esclerostina e inhiben la expresión de esclerostina, incluyendo un oligonucleótido antisentido, ARN inhibidor, enzima de ADN, ribozima, un aptámero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que inhiben la expresión de esclerostina.

Un "agente de unión a esclerostina" se une específicamente con esclerostina o partes de la misma para bloquear o alterar la unión de esclerostina humana con uno o más ligandos. La esclerostina, el producto del gen SOST, está ausente en esclerosteosis, una enfermedad esquelética caracterizada por crecimiento excesivo del hueso y huesos densos fuertes (Brunkow *et al.*, Am. J. Hum. Genet., 68: 577-589 (2001); Balemans *et al.*, Hum. Mol. Genet., 10: 537-543 (2001)). La secuencia de aminoácidos de la esclerostina humana se presenta en Brunkow *et al.* y se desvela en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20070110747 como SEQ ID NO: 1. La esclerostina humana recombinante/SOST está disponible en el mercado de R&D Systems (Minneapolis, Minn., Estados Unidos; 2006 Catalogo N.º 1406-ST-025). Adicionalmente, la esclerostina/SOST de ratón recombinante está disponible en el mercado de R&D Systems (Minneapolis, Minn., Estados Unidos; 2006 Catalogo N.º 1589-ST-025). Los anticuerpos monoclonales de unión a esclerostina de uso en investigación están disponibles en el mercado de R&D Systems (Minneapolis, Minn., Estados Unidos; monoclonal de ratón: 2006 Catalogo N.º MAB1406; monoclonal de rata: 2006 Catalogo N.º MAB1589). Las Patentes de Estados Unidos N.º 6.395.511 y 6.803.453 y las Publicaciones de Patente de Estados Unidos N.º 20040009535 y 20050106683 se refieren a anticuerpos antiesclerostina en general. También se describen ejemplos de agentes de unión a esclerostina adecuados para su uso en el contexto de la divulgación en las Publicaciones de Patente de Estados Unidos N.º 20070110747 y 20070072797. Puede encontrarse información adicional con respecto a materiales y métodos para generar agentes de unión a esclerostina en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20040158045.

El agente de unión a esclerostina de la invención es un anticuerpo. El término "anticuerpo" se refiere a un anticuerpo intacto, o un fragmento de unión del mismo. Un anticuerpo puede comprender una molécula de anticuerpo completa (incluyendo versiones policlonales, monoclonales, quiméricas, humanizadas o humanas que tengan cadenas pesadas y/o ligeras de longitud completa), o comprende un fragmento de unión a antígeno del mismo. Los fragmentos de anticuerpo incluyen fragmentos F(ab')₂, Fab, Fab', Fv, Fc y Fd, y pueden incorporarse en anticuerpos de dominio sencillo, anticuerpos de cadena sencilla, maxicuerpos, minicuerpos, intracuerpos, diacuerpos,

triacuerpos, tetracuerpos, v-NAR y bis-scFv (véase, por ejemplo, Hollinger y Hudson, *Nature Biotechnology*, 23(9): 1126-1136 (2005)). También se desvelan polipéptidos de anticuerpo, incluyendo monocuerpos polipeptídicos de fibronectina en la Patente de Estados Unidos N.º 6.703.199. Se desvelan otros polipéptidos de anticuerpo en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20050238646. Los anticuerpos anti-esclerostina pueden unirse a esclerostina de SEQ ID NO: 1, o una variante de origen natural de la misma, con una afinidad de menor de o igual a 1×10^{-7} M, menor de o igual a 1×10^{-8} M, menor de o igual a 1×10^{-9} M, menor de o igual a 1×10^{-10} M, menor de o igual a 1×10^{-11} M, o menor de o igual a 1×10^{-12} M. La afinidad puede determinarse por un ensayo de ELISA de afinidad. En ciertos aspectos, la afinidad puede determinarse por un ensayo de BIACore. En ciertos aspectos, la afinidad puede determinarse por un método cinético. En ciertos aspectos, la afinidad puede determinarse por un método de solución/equilibrio.

Un fragmento de anticuerpo puede ser cualquier proteína sintética u obtenida por ingeniería genética. Por ejemplo, los fragmentos de anticuerpo incluyen fragmentos aislados que consisten en la región variable de cadena ligera, fragmentos "Fv" que consisten en las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras, moléculas polipeptídicas de cadena sencilla recombinantes en las que las regiones variables ligeras y pesadas están conectadas por un enlazador peptídico (proteínas scFv).

Otra forma de un fragmento de anticuerpo es un péptido que comprende una o más regiones determinantes de complementariedad (CDR) de un anticuerpo. Pueden obtenerse CDR (también denominadas "unidades de reconocimiento mínimas" o "región hipervariable") construyendo polinucleótidos que codifiquen la CDR de interés. Dichos polinucleótidos se preparan, por ejemplo usando la reacción en cadena de la polimerasa para sintetizar la región variable usando ARNm de células productoras de anticuerpo como un molde (véase, por ejemplo, Larrick *et al.*, *Methods: A Companion to Methods in Enzymology*, 2: 106 (1991); Courtenay-Luck, "Genetic Manipulation of Monoclonal Antibodies," en *Monoclonal Antibodies Production, Engineering and Clinical Application*, Ritter *et al.* (eds.), página 166, Cambridge University Press (1995); y Ward *et al.*, "Genetic Manipulation and Expression of Antibodies," en *Monoclonal Antibodies: Principles and Applications*, Birch *et al.*, (eds.), página 137, WileyLiss, Inc. (1995)).

En un aspecto de la divulgación, el agente de unión a esclerostina bloquea de forma cruzada la unión de al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23, y Ab-24 (todos los cuales se describen en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20070110747) para esclerostina. Como alternativa o además, el agente de unión a esclerostina se bloquea de forma cruzada de la unión con esclerostina por al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23, y Ab-24 (todos los cuales se describen en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20070110747). Las expresiones "bloqueo cruzado", "bloqueo de forma cruzada" y "bloquear de forma cruzada" se usan de forma intercambiable en el presente documento para indicar la capacidad de un anticuerpo u otro agente de unión para interferir con la unión de otros anticuerpos o agentes de unión con esclerostina. El grado en que un anticuerpo u otro agente de unión es capaz de interferir con la unión de otro con esclerostina, y por lo tanto si puede decirse que bloquea de forma cruzada, puede determinarse usando ensayos de unión competitiva. En algunos aspectos de la divulgación, un anticuerpo de bloqueo cruzado o fragmento del mismo reduce la unión de esclerostina de un anticuerpo de referencia entre aproximadamente 40 % y aproximadamente 100 %, tal como aproximadamente 60 % y aproximadamente 100 %, específicamente entre 70 % y 100 %, y más específicamente entre 80 % y 100 %. Un ensayo cuantitativo particularmente adecuado para detectar el bloqueo cruzado usa una máquina Biacore que mide el alcance de las interacciones usando la tecnología de resonancia de plasmón superficial. Otro ensayo de bloqueo cruzado cuantitativo adecuado usa un enfoque basado en ELISA para medir la competición entre anticuerpos u otros agentes de unión con respecto a su unión con esclerostina.

Los agentes de unión a esclerostina adecuados incluyen anticuerpos y partes de los mismos descritos en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20070110747, tales como uno o más de CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 como se desvela específicamente en la misma. Al menos una de las regiones de CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 puede tener al menos una sustitución de aminoácido, siempre que el agente de unión conserve la especificidad de unión de la CDR no sustituida. La parte no CDR del agente de unión puede ser una molécula no proteica, donde el agente de unión bloquea de forma cruzada la unión de un anticuerpo desvelado en el presente documento con esclerostina y/o neutraliza la esclerostina. La parte no CDR del agente de unión puede ser una molécula no proteica en la que el agente de unión muestre un patrón de unión similar con péptidos de esclerostina humana en un ensayo de unión competitiva de epítopos peptídicos de esclerostina humana como el mostrado por al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 y Ab-24 (todos los cuales se describen en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20070110747), y/o neutraliza esclerostina. La parte no CDR del agente de unión puede estar compuesta de aminoácidos, donde el agente de unión es una proteína de unión recombinante o un péptido sintético, y la proteína de unión recombinante bloquea de forma cruzada la unión de un anticuerpo con esclerostina y/o neutraliza la esclerostina. La parte no CDR del agente de unión puede estar compuesta de aminoácidos, donde el agente de unión es una proteína de unión recombinante, y la proteína de unión recombinante muestra un patrón de unión

similar con péptidos de esclerostina humana en el ensayo de unión competitiva de epítomos peptídicos de esclerostina humana (descrito en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20070110747) como el mostrado por al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23, y Ab-24 (descrito en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20070110747) y/o neutraliza la esclerostina. Preferentemente, el agente de unión a esclerostina es Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 o Ab-24 de la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20070110747.

Además, el agente de unión a esclerostina puede comprender al menos una secuencia de CDR que tiene al menos 75 % de identidad (por ejemplo, 100 % de identidad) con una CDR seleccionada de SEQ ID NO: 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 78, 79, 80, 81, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 351, 352, 353, 358, 359, y 360 desveladas en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20070110747. Preferentemente, el agente de unión a esclerostina comprende al menos una secuencia de CDR que tiene al menos 75 % de identidad con una CDR seleccionada de SEQ ID NO: 245, 246, 247, 78, 79, 80, 269, 270, 271, 239, 240, y 24, todas las cuales se describen en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20070110747. Como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20070110747, el agente de unión a esclerostina puede comprender: a) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 54, 55, y 56 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 51, 52, y 53; b) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 60, 61, y 62 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 57, 58, y 59; c) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 48, 49, y 50 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 45, 46, y 47; d) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 42, 43, y 44 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 39, 40, y 41; e) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 275, 276, y 277 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 287, 288, y 289; f) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 278, 279, y 280 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 290, 291, y 292; g) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 78, 79, y 80 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 245, 246, y 247; h) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 81, 99, y 100 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 248, 249, y 250; i) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 101, 102, y 103 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 251, 252, y 253; j) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 104, 105, y 106 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 254, 255, y 256; k) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 107, 108, y 109 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 257, 258, y 259; l) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 110, 111, y 112 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 260, 261, y 262; m) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 281, 282, y 283 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 293, 294, y 295; n) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 113, 114, y 115 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 263, 264, y 265; o) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 284, 285, y 286 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 296, 297, y 298; p) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 116, 237, y 238 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 266, 267, y 268; q) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 239, 240, y 241 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 269, 270, y 271; r) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 242, 243, y 244 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 272, 273, y 274; o s) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 351, 352, y 353 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 358, 359, y 360.

Los agentes de unión a esclerostina también pueden comprender al menos una secuencia de CDR que tiene al menos 75 % de identidad con una CDR seleccionada de CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 en la que CDR-H1 tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 245 o SEQ ID NO: 269, CDR-H2 tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 246 o SEQ ID NO: 270, CDR-H3 tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 247 o SEQ ID NO: 271, CDR-L1 tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 78 o SEQ ID NO: 239, CDR-L2 tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 79 o SEQ ID NO: 240 y CDR-L3 tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 80 o SEQ ID N.º 241, todas las cuales se describen en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20070110747.

Como alternativa, el agente de unión a esclerostina puede tener una cadena pesada que comprende las CDR H1, H2 y H3 y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 137 o una variante del mismo en el que dichas CDR son al menos 75 % idénticas a SEQ ID NO: 245, 246 y 247, respectivamente, y una cadena ligera que comprende las CDR L1, L2 y L3 y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 133 o una variante de la misma en la que dichas CDR son al menos 75 % idénticas a SEQ ID NO: 78, 79 y 80, respectivamente (como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20070110747).

El agente de unión a esclerostina puede tener una cadena pesada que comprende las CDR H1, H2 y H3 y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 145 o 392 o una variante del mismo en el que dichas CDR son al menos 75 % idénticas a SEQ ID NO: 245, 246 y 247, respectivamente, y una cadena ligera que comprende las CDR L1, L2 y L3 y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 141 o una variante del mismo en el que dichas CDR son al menos 75 % idénticas a SEQ ID NO: 78, 79 y 80, respectivamente (como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20070110747).

El agente de unión a esclerostina puede tener una cadena pesada que comprende las CDR H1, H2 y H3 y que

comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 335 o una variante del mismo en el que dichas CDR son al menos 75 % idénticas a SEQ ID NO: 269, 270 y 271, respectivamente, y una cadena ligera que comprende las CDR L1, L2 y L3 y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 334 o una variante del mismo en el que dichas CDR son al menos 75 % idénticas a SEQ ID NO: 239, 240 y 241, respectivamente (como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20070110747).

Como alternativa, el agente de unión a esclerostina tiene una cadena pesada que comprende las CDR H1, H2 y H3 y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 331 o una variante del mismo en el que dichas CDR son al menos 75 % idénticas a SEQ ID NO: 269, 270 y 271, respectivamente, y una cadena ligera que comprende las CDR L1, L2 y L3 y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 330 o una variante del mismo en el que dichas CDR son al menos 75 % idénticas a SEQ ID NO: 239, 240 y 241, respectivamente (como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20070110747).

El agente de unión a esclerostina puede tener una cadena pesada que comprende las CDR H1, H2 y H3 y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 345 o 396 o una variante del mismo en el que dichas CDR son al menos 75 % idénticas a SEQ ID NO: 269, 270 y 271, respectivamente, y una cadena ligera que comprende las CDR L1, L2 y L3 y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 341 o una variante del mismo en el que dichas CDR son al menos 75 % idénticas a SEQ ID NO: 239, 240 y 241, respectivamente (como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20070110747).

Como alternativa, el agente de unión a esclerostina tiene una cadena pesada que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 137, y una cadena ligera que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 133; o una cadena pesada que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 145 o 392, y una cadena ligera que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 141; o una cadena pesada que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 335, y una cadena ligera que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 334; o una cadena pesada que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 331 y una cadena ligera que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 330; o una cadena pesada que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 345 o 396, y una cadena ligera que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 341 (como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20070110747).

Los agentes de unión a esclerostina para su uso en el método de la invención preferentemente modulan la función de esclerostina en el ensayo basado en células descrito en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20070110747 y/o el ensayo *in vivo* descrito en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20070110747, se unen con uno o más de los epítopos descritos en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20070110747, bloquean de forma cruzada la unión de uno de los anticuerpos descritos en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20070110747 y/o está bloqueada de forma cruzada su unión con esclerostina por uno de los anticuerpos descritos en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20070110747.

Como alternativa, el método desvelado puede comprender administrar un inhibidor de esclerostina distinto de un agente de unión a esclerostina descrito en el presente documento. Dichos agentes pueden actuar directa o indirectamente en SOST o esclerostina. Los inhibidores de esclerostina contemplados para su uso en el método de la invención incluyen los descritos en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20030229041. Por ejemplo, los agentes útiles para modular la expresión de SOST y actividad de esclerostina incluyen, pero sin limitación, esteroides (tales como los correspondientes a la Fórmula 1 de la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20030229041), alcaloides, terpenoides, peptoides y productos químicos sintéticos. En algunos aspectos, el antagonista o agonista de SOST puede unirse con un receptor de glucocorticoides. Por ejemplo, la dexametasona tiende a anular el efecto estimulador de BMP-4 y BMP-6 en la expresión de SOST. Otras entidades químicas incluyendo análogos de glucocorticoides, sales biliares (tales como las correspondientes a Fórmula 3 de la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20030229041) y prostaglandinas (tales como las correspondientes a Fórmula 2 de la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20030229041) también modulan los efectos de las proteínas morfogenéticas del hueso en la expresión de SOST, y se contemplan para su uso en el método de la invención.

El inhibidor de esclerostina puede ser otros productos terapéuticos de moléculas pequeñas que actúan directa o indirectamente en SOST o esclerostina para reducir el nivel de al menos un marcador de la reabsorción del hueso y/o aumentar el nivel de al menos un marcador de la formación del hueso *in vivo*. La expresión "molécula pequeña" incluye un compuesto o complejo molecular, sintético, derivado de forma natural o parcialmente sintético, y que preferentemente tiene un peso molecular de menos de 5.000 Dalton (por ejemplo, entre aproximadamente 100 y 1.500 Dalton). Pueden obtenerse agentes usando cualquiera de los numerosos enfoques en métodos de biblioteca combinatoria conocidos en la técnica, incluyendo bibliotecas de fase sólida o fase en solución paralelos espacialmente direccionables, métodos de biblioteca sintética que requieren desconvolución, el método de biblioteca de "una perla un compuesto", y métodos de biblioteca sintética usando selección de cromatografía de afinidad (véase, por ejemplo, Lam, *Anticancer Drug Des.*, 12: 145 (1997) y Patentes de Estados Unidos N.º 5.738.996;

5.807.683; y 7.261.892). Se describen adicionalmente métodos para desarrollar y explorar inhibidores de esclerostina en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20030229041.

Los inhibidores de expresión de esclerostina que pueden usarse de acuerdo con los métodos de la divulgación incluyen oligonucleótidos o polinucleótidos inhibidores, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo, sales sódicas. Los ejemplos no limitantes incluyen: oligonucleótidos antisentido (Eckstein, *Antisense Nucleic Acid Drug Dev.*, 10: 117-121 (2000); Crooke, *Methods Enzymol.*, 313: 3-45 (2000); Guvakova *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 270: 2620-2627 (1995); Manoharan, *Biochim. Biophys. Acta*, 1489: 117-130 (1999); Baker *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 272: 11994-12000 (1997); Kurreck, *Eur. J. Biochem.*, 270: 1628-1644 (2003); Sierakowska *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93: 12840-12844 (1996); Marwick, *J. Am. Med. Assoc.*, 280: 871 (1998); Tomita y Morishita, *Curr. Pharm. Des.*, 10: 797-803 (2004); Gleave y Monia, *Nat. Rev. Cancer*, 5: 468-479 (2005) y Patil, *AAPS J.*, 7: E61-E77 (2005)), oligonucleótidos triples (Francois *et al.*, *Nucleic Acids Res.*, 16: 11431-11440 (1988) y Moser y Dervan, *Science*, 238: 645-650 (1987)), ribozimas/desoxirribozimas (ADNZimas) (Kruger *et al.*, *Tetrahymena. Cell*, 31: 147-157 (1982); Uhlenbeck, *Nature*, 328: 596-600 (1987); Sigurdsson y Eckstein, *Trends Biotechnol.*, 13: 286-289 (1995); Kumar *et al.*, *Gene Ther.*, 12: 1486-1493 (2005); Breaker y Joyce, *Chem. Biol.*, 1: 223-229 (1994); Khachigian, *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 5: 337-339 (2004); Khachigian, *Biochem. Pharmacol.*, 68: 1023-1025 (2004) y Trulzsch y Wood, *J. Neurochem.*, 88: 257-265 (2004)), ARN de interferencia pequeños/ARNi (Fire *et al.*, *Nature*, 391: 806-811 (1998); Montgomery *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 95: 15502-15507 (1998); Cullen, *Nat. Immunol.*, 3: 597-599 (2002); Hannon, *Nature*, 418: 244-251 (2002); Bernstein *et al.*, *Nature*, 409: 363-366 (2001); Nykanen *et al.*, *Cell*, 107: 309-321 (2001); Gilmore *et al.*, *J. Drug Target.*, 12: 315-340 (2004); Reynolds *et al.*, *Nat. Biotechnol.*, 22: 326-330 (2004); Soutschek *et al.*, *Nature*, 432: 173-178 (2004); Ralph *et al.*, *Nat. Med.*, 11: 429-433 (2005); Xia *et al.*, *Nat. Med.*, 10: 816-820 (2004) y Miller *et al.*, *Nucleic Acids Res.*, 32: 661-668 (2004)), aptámeros (Ellington y Szostak, *Nature*, 346: 818-822 (1990); Doudna *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 92: 2355-2359 (1995); Tuerk y Gold, *Science*, 249: 505-510 (1990); White *et al.*, *Mol. Ther.*, 4: 567-573 (2001); Rusconi *et al.*, *Nature*, 419: 90-94 (2002); Nimjee *et al.*, *Mol. Ther.*, 14: 408-415 (2006); Gragoudas *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 351: 3805-2816 (2004); Viores, *Curr. Opin. Mol. Ther.*, 5: 673-679 (2003) y Kourlas y Schiller *et al.*, *Clin. Ther.*, 28: 36-44 (2006)) u oligonucleótidos señuelo (Morishita *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 92: 5855-5859 (1995); Alexander *et al.*, *J. Am. Med. Assoc.*, 294: 2446-2454 (2005); Mann y Dzau, *J. Clin. Invest.*, 106: 1071-1075 (2000) y Nimjee *et al.*, *Annu. Rev. Med.*, 56: 555-583 (2005)), con énfasis particular en las secciones de los documentos que se refieren a métodos de diseño, marcaje y uso de oligonucleótidos inhibidores. Proveedores comerciales tales como Ambion Inc. (Austin, TX), Darmacon Inc. (Lafayette, CO), InvivoGen (San Diego, CA), y Molecular Research Laboratories, LLC (Herndon, VA) generan moléculas de ARNi a petición. Además, están disponibles kits comerciales para producir moléculas de ARNi adaptadas, tales como el Kit de Construcción de ARNi SILENCER™ (Ambion Inc., Austin, TX) o Sistema psiRNA (InvivoGen, San Diego, CA).

Se contemplan oligonucleótidos inhibidores que son estables, tienen una alta resistencia a nucleasas, poseen farmacocinética adecuada para permitirles desplazarse al sitio de tejido diana a dosis no tóxicas, y tienen la capacidad para cruzar a través de membranas plasmáticas para su uso como un producto terapéutico. Los oligonucleótidos inhibidores pueden ser complementarios de la parte codificante de un gen diana, regiones no traducidas 3' o 5' o secuencias intrónicas en un gen, o como alternativa secuencias codificantes o intrónicas en el ARNm diana. Las secuencias intrónicas están generalmente menos conservadas y por lo tanto pueden proporcionar mayor especificidad. En un aspecto, el oligonucleótido inhibidor inhibe la expresión de un producto génico de una especie pero no su homólogo en otra especie; en otros aspectos, el oligonucleótido inhibidor inhibe la expresión de un gen en dos especies, por ejemplo humana y primate, o humana y murina.

Se ha mostrado que la expresión constitutiva de oligonucleótidos antisentido en células inhibe la expresión génica, posiblemente mediante el bloqueo de la traducción o prevención de corte y empalme. En ciertos aspectos, el oligonucleótido inhibidor es capaz de hibridar con al menos 8, 9, 10, 11 o 12 constitutivas del gen de esclerostina o ARNm (o la cadena inversa del mismo) en condiciones de rigurosidad moderada o alta. Los oligonucleótidos inhibidores adecuados pueden ser monocatenarios y contener un segmento, por ejemplo de al menos 12, 15 o 18 bases de longitud, que es suficientemente complementario de, y específico para una molécula de ADN o ARNm de modo que hibrida con la molécula de ARNm o ADN e inhibe la transcripción, corte y empalme o traducción. Generalmente la complementariedad sobre una longitud de menos de 30 bases es más que suficiente.

Típicamente, las condiciones rigurosas serán en las que la concentración salina es menor de aproximadamente 1,5 M de ion Na, típicamente concentración de ion Na de aproximadamente 0,01 a 1,0 M (u otras sales) a pH 7,0 a 8,3 y la temperatura es al menos aproximadamente 30 °C para ácidos nucleicos cortos (por ejemplo, de 10 a 50 nucleótidos) y al menos aproximadamente 60 °C para ácidos nucleicos más largos (por ejemplo, mayores de 50 nucleótidos). También pueden conseguirse condiciones rigurosas con la adición de agentes desestabilizadores tales como formamida. Las condiciones de baja rigurosidad ejemplares incluyen hibridación con una solución de tampón de formamida 30 % a 35 %, NaCl 1 M, SDS (dodecil sulfato sódico) 1 % a 37 °C, y un lavado en SSC 1X a 2X (SSC 20X = NaCl 3,0 M/citrato trisódico 0,3 M) de 50 °C a 55 °C. Las condiciones de rigurosidad moderada ejemplares incluyen hibridación en formamida 40 % a 45 %, NaCl 1,0 M, SDS 1 % a 37 °C, y un lavado en SSC de 0,5X a 1X de 55 °C a 60 °C. Las condiciones de alta rigurosidad ejemplares incluyen hibridación en formamida al 50 %, NaCl 1 M, SDS 1 % a 37 °C, y un lavado en SSC 0,1X de 60 °C a 65 °C. La duración de la hibridación es generalmente menor de aproximadamente 24 horas, habitualmente de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas.

En algunos casos, dependiendo de la longitud de la región complementaria, pueden tolerarse una, dos o más coincidencias erróneas sin afectar a la función inhibidora. En ciertos aspectos, el oligonucleótido inhibidor es un oligonucleótido antisentido, un ARN inhibidor (incluyendo ARN_{ip} o ARN_i, o ARN_{hp}), una enzima de ADN, una ribozima (opcionalmente una ribozima de cabeza de martillo), un aptámero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En un aspecto, el oligonucleótido es complementario de al menos 10 bases de la secuencia de nucleótidos que codifica SEQ ID NO: 1 de la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20040158045. En un aspecto, el oligonucleótido se dirige a los nucleótidos localizados cerca de la región no traducida 3' del ARNm de esclerostina.

La secuencia específica utilizada en el diseño de los oligonucleótidos puede ser cualquier secuencia contigua de nucleótidos contenidos dentro del mensaje génico expresado de la diana. Los factores que gobiernan un sitio diana para la secuencia oligonucleotídica inhibidora incluyen la longitud del oligonucleótido, afinidad de unión y accesibilidad de la secuencia diana. Las secuencias pueden explorarse *in vitro* con respecto a la potencia de su actividad inhibidora midiendo la inhibición de la traducción de la proteína diana y fenotipo relacionado diana, por ejemplo, inhibición de la proliferación celular en células en cultivo. En general se sabe que la mayoría de las regiones del ARN (regiones no traducidas 5' y 3', inicio AUG, codificantes, puntos de unión de corte y empalme e intrones) pueden ser dianas usando oligonucleótidos antisentido. Pueden usarse programas y algoritmos, conocidos en la técnica, para seleccionar secuencias diana apropiadas. Además, pueden seleccionarse secuencias óptimas utilizando programas diseñados para predecir la estructura secundaria de una secuencia de ácido nucleico monocatenaria específica y permitiendo la selección de las secuencias que probablemente aparezcan en regiones monocatenarias expuestas de un ARNm plegado. Pueden encontrarse métodos y composiciones para diseñar oligonucleótidos apropiados, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N.º 6.251.588.

Pueden usarse oligonucleótidos antisentido de fosforioato. Las modificaciones del enlace de fosfodiéster así como del heterociclo o el azúcar pueden proporcionar un aumento de la eficacia. Se usa fosforioato para modificar el enlace de fosfodiéster. Se ha descrito un enlace de fosforamidato N3'-P5' como estabilizador de oligonucleótidos para nucleasas y que aumenta la unión con ARN. El enlace de ácido péptido nucleico (PNA) es un reemplazo completo de la cadena principal de ribosa y fosfodiéster y es estable para nucleasas, aumenta la afinidad de unión con ARN, y no permite escisión por RNasa H. Su estructura básica también es susceptible de modificaciones que pueden permitir su optimización como un componente antisentido. Con respecto a modificaciones del heterociclo, se ha demostrado que ciertas modificaciones de heterociclo aumentan los efectos antisentido sin interferir con la actividad RNasa H. Un ejemplo de dicha modificación es una modificación de tiazol C5. Finalmente, también puede considerarse la modificación del azúcar. Las modificaciones de 2'-O-propilo y 2'-metoxietoxi ribosa estabilizan los oligonucleótidos para nucleasas en cultivo celular e *in vivo*.

Se ha mostrado que la mayoría de los ARNm contienen varias estructuras secundarias y terciarias. Los elementos estructurales secundarios en ARN están formados principalmente por interacciones de tipo Watson-Crick entre diferentes regiones de la misma molécula de ARN. Los elementos estructurales secundarios importantes incluyen regiones bicatenarias intramoleculares, bucles en horquilla, abultamientos en ARN bicatenario y bucles internos. Se forman elementos estructurales terciarios cuando los elementos estructurales secundarios entran en contacto entre sí o con regiones monocatenarias para producir una estructura tridimensional más compleja. Varios investigadores han medido las energías de unión de un gran número de estructuras bicatenarias de ARN y han derivado un conjunto de normas que pueden usarse para predecir la estructura secundaria del ARN (véase, por ejemplo, Jaeger *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86: 7706 (1989); y Turner *et al.*, Annu. Rev. Biophys. Biophys. Chem. 17: 167 (1988)). Las normas son útiles en la identificación de elementos estructurales de ARN y, en particular, para identificar regiones de ARN monocatenarias que pueden representar segmentos del ARNm a los que dirigir los ARN_{ip}, ribozimas o tecnologías antisentido.

La tecnología de ARN de interferencia corto (ip) (también conocido como ARN_i) generalmente implica la degradación de un ARNm de una secuencia particular inducida por ARN bicatenario (ARN_{bc}) que es homólogo de esa secuencia, "interfiriendo" de este modo con la expresión del gen correspondiente. Cualquier gen seleccionado puede reprimirse introduciendo un ARN_{bc} que corresponda a toda o una parte sustancial del ARNm de ese gen. Parece que cuando se expresa un ARN_{bc} largo, se procesa inicialmente por una ribonucleasa III en oligonucleótidos de ARN_{bc} más cortos de tan poco como 21 a 22 pares de bases de longitud. En consecuencia, el ARN_{ip} puede verse afectado por la introducción o expresión de ARN_{bc} homólogos relativamente cortos. Los ARN_{ip} ejemplares tienen cadenas con sentido y antisentido de aproximadamente 21 nucleótidos que forman aproximadamente 19 nucleótidos de ARN bicatenario con salientes de dos nucleótidos en cada extremo 3'. De hecho, el uso de ARN_{bc} homólogos relativamente cortos puede tener ciertas ventajas.

Las células de mamífero tienen al menos dos rutas que están afectadas por el ARN bicatenario (ARN_{bc}). En la ruta de ADN_{ip} específica de secuencia, el ARN_{bc} de inicio se divide en primer lugar en ARN de interferencia cortos, como se ha descrito anteriormente. Se cree que los ARN de interferencia cortos proporcionan la información de secuencia que permite que un ARN mensajero específico se dirija a degradación. Por el contrario, la ruta no específica se desencadena por ARN_{bc} de cualquier secuencia, siempre que sea de al menos aproximadamente 30 pares de bases de longitud.

Los efectos no específicos suceden debido a que al ARNbc activa dos enzimas: PKR, que en su forma activa fosforila el factor de inicio de la traducción eIF2 para detener toda la síntesis proteica, y 2', 5' oligoadenilato sintetasa (2', 5'-AS), que sintetiza una molécula que activa RNasa L, una enzima no específica que se dirige a todo el ARNm.

5 La ruta no específica puede representar una respuesta de hospedador a tensión o infección viral y, en general, los efectos de la ruta no específica preferentemente se minimizan. Significativamente, parece que se requieren ARNbc más largos para inducir la ruta no específica y, en consecuencia, se contemplan ARNbc más cortos de aproximadamente 30 pares de bases para efectuar la represión génica por ARNi (véase Hunter *et al.*, J. Biol. Chem., 250: 409-17 (1975); Manche *et al.*, Mol. Cell. Biol. 12: 5239-48 (1992); Minks *et al.*, J. Biol. Chem., 254: 10180-3 (1979); y Elbashir *et al.*, Nature, 411: 494-8 (2001)).

Se ha demostrado que el ARNip es un medio eficaz para reducir la expresión génica en una diversidad de tipos celulares. El ARNip típicamente reduce la expresión de un gen a niveles menores que los conseguidos usando técnicas antisentido, y con frecuencia elimina la expresión completamente (véase Bass, Nature, 411: 428-9 (2001)).

15 En células de mamífero, los ARNip son eficaces a concentraciones que están varios órdenes de magnitud por debajo de las concentraciones típicamente usadas en experimentos antisentido (Elbashir *et al.*, Nature, 411: 494-8 (2001)).

Los oligonucleótidos bicatenarios usados para efectuar el ARNi son preferentemente de menos de 30 pares de bases de longitud, por ejemplo, de aproximadamente 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18 o 17 pares de bases o menos de longitud y contienen un segmento suficientemente complementario del ARNm diana para permitir la hibridación con el ARNm diana. Opcionalmente los oligonucleótidos de ARNbc pueden incluir extremos salientes 3'. Los salientes 3' de dos nucleótidos ejemplares pueden estar compuestos de restos de ribonucleótidos de cualquier tipo y pueden incluso estar compuestos de restos de 2'-desoxitimidina, lo que reduce el coste de la síntesis de ARN y puede potenciar la resistencia a nucleasa de los ARNip en el medio de cultivo celular y dentro de células transfectadas (véase Elbashi *et al.*, mencionado anteriormente). Los ARNbc ejemplares pueden sintetizarse químicamente o producirse *in vitro* o *in vivo* usando vectores de expresión apropiados (véase, por ejemplo, Elbashir *et al.*, Genes Dev., 15: 188-200 (2001)). Pueden transcribirse ARN más largos a partir de promotores, tales como promotores de ARN polimerasa T7, conocidos en la técnica.

30 Pueden utilizarse ARNbc más largos de 50, 75, 100 o incluso 500 pares de bases en ciertos aspectos de la divulgación. Son concentraciones ejemplares de ARNbc para efectuar ARNi de aproximadamente 0,05 nM, 0,1 nM, 0,5 nM, 1,0 nM, 1,5 nM, 25 nM o 100 nM, aunque pueden utilizarse otras concentraciones dependiendo de la naturaleza de las células tratadas, la diana génica y otros factores fácilmente discernibles por el experto en la materia.

Se proporcionan composiciones, métodos y aplicaciones adicionales de tecnología de ARNip en las Patentes de Estados Unidos N.º 6.278.039; 5.723.750; y 5.244.805.

40 En comparación con ARNip, el ARNhp ofrece ventajas en la longevidad del silenciamiento y las opciones de suministro. Véase, por ejemplo, Hannon *et al.*, Nature, 431: 371-378 (2004) para una revisión. Se han indicado vectores que producen ARNhp, que se procesan de forma intracelular en ARN bicatenarios cortos que tienen propiedades de tipo ARNip (Brummelkamp *et al.*, Science, 296: 550-553 (2000); Paddison *et al.*, Genes Dev., 16: 948-958 (2002)). Dichos vectores proporcionan una fuente renovable de un reactivo de silenciamiento génico que puede mediar en el silenciamiento génico persistente después de integración estable del vector en el genoma de la célula hospedadora. Además, el casete en "horquilla" de silenciamiento central puede insertarse fácilmente en vectores retrovirales, lentivirales y adenovirales, facilitando el suministro de ARNhp en una amplia serie de tipos celulares (Brummelkamp *et al.*, Cancer Cell, 2: 243-247 (2002); Dirac *et al.*, J. Biol. Chem., 278: 11731-11734 (2003); Michiels *et al.*, Nat. Biotechnol., 20: 1154-1157 (2002); Stegmeie *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 102: 13212-13217 (2005); Khvorova *et al.*, Cell, 115: 209-216 (2003)) en cualquiera de los innumerables modos que se han ideado para el suministro de construcciones de ADN que permiten la expresión de ARNm ectópica.

Una horquilla puede organizarse en una horquilla levógira (es decir, 5'-antisentido-bucle-sentido-3') o una horquilla dextrógira (es decir, 5'-sentido-bucle-antisentido-3'). El ARNip también puede contener salientes en el extremo 5' o 3' de la cadena con sentido o la cadena antisentido, dependiendo de la organización de la horquilla. Preferentemente, si hay salientes, están en el extremo 3' de la horquilla y comprenden entre 1 y 6 bases. Los salientes pueden estar no modificados, o pueden contener una o más modificaciones estabilizadoras o de especificidad, tales como una modificación de halógeno u O-alkilo de la posición 2', o modificaciones internucleotídicas tales como modificaciones de fosforotioato, fosforoditioato o metilfosfonato. Los salientes pueden ser ácido ribonucleico, ácido desoxirribonucleico o una combinación de ácido ribonucleico y ácido desoxirribonucleico.

Adicionalmente, una horquilla puede comprender además un grupo fosfato en el nucleótido más 5'. La fosforilación del nucleótido más 5' se refiere a la presencia de uno o más grupos fosfato unidos con el carbono 5' del resto de azúcar del nucleótido 5' terminal. Preferentemente, hay solamente un grupo fosfato en el extremo 5' de la región que formará la cadena antisentido después de procesamiento de Dicer. En un aspecto ejemplar de la divulgación, una

horquilla dextrógira puede incluir un extremo 5', (es decir, el extremo 5' libre de la región con sentido) que no tiene un grupo fosfato 5', o puede tener el carbono 5' del nucleótido más 5' libre de la región con sentido que se modifica de tal modo que evita la fosforilación. Esto puede conseguirse por una diversidad de métodos, incluyendo adición de un grupo de bloqueo de fosforilación (por ejemplo, un grupo de 5'-O-alquilo), o eliminación del grupo funcional 5'-OH (por ejemplo, el nucleótido más 5' es un desoxinucleótido 5'. En casos en los que la horquilla es una horquilla levógira, preferentemente la posición de carbono 5' del nucleótido más 5' está fosforilada.

Las horquillas que tienen longitudes de tallos mayores de 26 pares de bases pueden procesarse por Dicer de modo que algunas partes no sean parte del ARNip resultante que facilita la degradación de ARNm. En consecuencia, la primera región, que puede comprender nucleótidos con sentido, y la segunda región, que puede comprender nucleótidos antisentido, también puede contener un tramo de nucleótidos que son complementarios (o al menos sustancialmente complementarios entre sí) pero son o no son iguales que o complementarios del ARNm diana. Aunque el tallo de ARNhp puede estar compuesto de cadenas antisentido y con sentido complementarias o parcialmente complementarias exclusivas de los salientes, el ARNhp también puede incluir lo siguiente: (1) la parte de la molécula que está distante del eventual sitio de corte de Dicer contiene una región que es sustancialmente complementaria/homóloga del ARNm diana; y (2) la región del tallo que está próxima al sitio de corte de Dicer (es decir, la región adyacente al bucle) no está relacionada o está solamente parcialmente relacionada (por ejemplo, complementaria/homóloga) con el ARNm diana. El contenido de nucleótidos de esta segunda región puede seleccionarse basándose en varios parámetros, rasgos o perfiles termodinámicos.

Los ARNhp modificados pueden conservar las modificaciones en la doble cadena después del procesamiento con Dicer. En aspectos ejemplares, en casos en los que la horquilla es una horquilla dextrógira (por ejemplo, 5'-S-bucle-AS-3') que contiene salientes de 2-6 nucleótidos en el extremo 3' de la molécula, pueden añadirse modificaciones de 2'-O-metilo a nucleótidos en la posición 2, posiciones 1 y 2, o posiciones 1, 2 y 3 en el extremo 5' de la horquilla. Además, el procesamiento con Dicer de horquillas con esta configuración puede conservar el extremo 5' de la cadena con sentido intacta, conservando de este modo el patrón de modificación química en la doble cadena después del procesamiento con Dicer. La presencia de un saliente 3' en esta configuración puede ser particularmente ventajosa ya que las moléculas de extremos romos que contienen el patrón de modificación prescrito pueden procesarse adicionalmente por Dicer de tal modo que los nucleótidos que portan las modificaciones 2' se retiran. En casos en los que el saliente 3' está presente/conservado, la doble cadena resultante que porta los nucleótidos modificados con sentido puede tener rasgos altamente favorables con respecto a la especificidad y funcionalidad de silenciamiento. Se describen ejemplos de patrones de modificación ejemplares en detalle en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20050223427 y las Publicaciones de Patente Internacional N.º WO 2004/090105 y WO 2005/078094.

Los ARNhp pueden comprender secuencias que se seleccionaron de forma aleatoria, o de acuerdo con cualquier procedimiento de selección de diseño racional. Por ejemplo, se describen algoritmos de diseño racional en la Publicación de Patente Internacional N.º WO 2004/045543 y la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20050255487. Adicionalmente, puede ser deseable seleccionar secuencias completamente o en parte basándose en perfiles de estabilidad interna promedios ("AISP") o perfiles de estabilidad interna regional ("RISP") que pueden facilitar el acceso o el procesamiento por maquinaria celular.

Las ribozimas son moléculas de ARN enzimáticas capaces de catalizar la escisión específica de ARNm, evitando de este modo la traducción (Para una revisión, véase Rossi, *Current Biology*, 4: 469-471 (1994)). El mecanismo de la acción de ribozimas implica hibridación específica de secuencia de la molécula de ribozima con ARN diana complementario, seguido de un acontecimiento de escisión endonucleolítica. Las moléculas de ribozimas preferentemente incluyen (1) una o más secuencias complementarias de un ARNm diana, y (2) la secuencia catalítica bien conocida responsable de la escisión de ARNm o una secuencia funcionalmente equivalente (véase, por ejemplo, Patente de Estados Unidos N.º 5.093.246).

Aunque las ribozimas que escinden ARNm en secuencias de reconocimiento específicas de sitio pueden usarse para destruir ARNm diana, pueden usarse como alternativa ribozimas de cabeza de martillo. Las ribozimas de cabeza de martillo escinden ARNm en localizaciones dictadas por regiones flanqueantes que forman pares de bases complementarios con el ARNm diana. Preferentemente, el ARNm diana tiene la siguiente secuencia de dos bases: 5'-UG-3'. La construcción y producción de ribozimas de cabeza de martillo se conoce bien en la técnica y se describe más completamente en Haseloff y Gerlach, *Nature*, 334: 585-591 (1988); y la Publicación de Patente Internacional N.º WO 89/05852.

Las ribozimas que se dirigen a genes pueden contener una región hibridante complementaria de dos regiones de un ARNm diana, cada una de las cuales es de al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 nucleótidos contiguos (pero que no es necesario que sean ambas de la misma longitud).

Las secuencias de ribozimas de cabeza de martillo pueden incluirse en un ARN estable tal como un ARN de transferencia (ARNt) para aumentar la eficacia de escisión *in vivo* (Perriman *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92: 6175-79 (1995); de Feyter y Gaudron, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 74, Capítulo 43, "Expressing Ribozymes in Plants," Turner, P. C. (ed.), Humana Press Inc., Totowa, N. J.). En particular, se conoce bien en la técnica la

expresión mediada por ARN polimerasa III de ribozimas de fusión de ARNt (véase Kawasaki *et al.*, Nature, 393: 284-9 (1998); Kuwabara *et al.*, Nature Biotechnol., 16: 961-5 (1998); y Kuwabara *et al.*, Mol. Cell, 2: 617-27 (1998); Koseki *et al.*, J. Virol., 73: 1868-77 (1999); Kuwabara *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96: 1886-91 (1999); Tanabe *et al.*, Nature, 406: 473-4 (2000)). Hay típicamente varios sitios de escisión de ribozimas de cabeza de martillo
 5 potenciales dentro de una secuencia de ADNc diana dada. Preferentemente la ribozima se modifica por ingeniería genética de modo que el sitio de reconocimiento de escisión se localice cerca del extremo 5' del ARNm diana para aumentar la eficacia y minimizar la acumulación intracelular de transcritos de ARNm no funcionales. Además, el uso de cualquier sitio de reconocimiento de escisión localizado en la secuencia diana que codifica diferentes partes del ARNm diana permitiría la dirección selectiva de uno o el otro gen diana.

10 Las ribozimas para su uso en el método desvelado también incluyen endorribonucleasas de ARN ("ribozimas de tipo Cech") tales como la que aparece de forma natural en *Tetrahymena thermophila* (conocida como la IVS, o ARN IVS L-19) y que se ha descrito exhaustivamente en Zaug *et al.*, Science, 224: 574-578 (1984); Zaug, *et al.*, Science, 231: 470-475 (1986); Zaug *et al.*, Nature, 324: 429-433 (1986); Publicación de Patente Internacional N.º WO 88/04300; y
 15 Been *et al.*, Cell, 47: 207-216 (1986)). Las ribozimas de tipo Cech tienen un sitio activo de ocho pares de bases que hibrida con una secuencia de ARN diana después de lo cual tiene lugar la escisión del ARN diana. En un aspecto, el método desvelado emplea esas ribozimas de tipo Cech que se dirigen a secuencias de sitios activos de ocho pares de bases que están presentes en un gen diana o secuencia de ácido nucleico.

20 Las ribozimas pueden estar compuestas de oligonucleótidos modificados (por ejemplo, para mejor la estabilidad y la dirección) y pueden sintetizarse químicamente o producirse mediante un vector de expresión. Debido a que las ribozimas, a diferencia de las moléculas antisentido, son catalíticas, se requiere una menor concentración intracelular para su eficacia. Adicionalmente, en ciertos aspectos, una ribozima puede diseñarse identificando en primer lugar una parte de secuencia suficiente para provocar la inactivación eficaz por ARNi. Después pueden
 25 incorporarse partes de la misma secuencia en una ribozima.

Como alternativa, la expresión génica diana puede reducirse dirigiendo secuencias desoxirribonucleotídicas complementarias de la región reguladora del gen (es decir, el promotor y/o los potenciadores) para formar estructuras de triple hélice que evitan la transcripción del gen en células diana en el cuerpo (véase en general
 30 Helene, C., Anticancer Drug Des., 6: 569-84 (1991); Helene *et al.*, Ann. N. Y. Acad. Sci., 660: 27-36 (1992); y Maher, L. J., Bioassays, 14: 807-15 (1992)).

Las moléculas de ácido nucleico para usar en la formación de triple hélice para la inhibición de la transcripción son preferentemente monocatenarias y están compuestas de desoxirribonucleótidos. La composición básica de estos oligonucleótidos debería promover la formación de triple hélice mediante las reglas de formación de pares de bases de Hoogsteen, que generalmente requieren que estén presentes tramos considerables de purinas o pirimidinas en una cadena de una doble cadena. Las secuencias de nucleótidos pueden estar basadas en pirimidina, lo que dará como resultado tripletes de TAT y CGC entre las tres cadenas asociadas de la triple hélice resultante. Las moléculas ricas en pirimidina proporcionan complementariedad de bases con una región rica en purina de una única cadena de la doble cadena en una orientación paralela a esa cadena. Además, pueden seleccionarse moléculas de ácido nucleico que son ricas en purina, por ejemplo, que contienen un tramo de restos G. Estas moléculas formarán una triple hélice con una doble cadena de ADN que sea rica en pares de GC, en la que la mayoría de los restos de purina se localizan en una única cadena de la doble cadena dirigida, dando como resultado tripletes de CGC entre las tres cadenas en la triple cadena.

45 Como alternativa, las secuencias diana a las que puede dirigirse la formación de triple hélice pueden aumentarse creando una molécula de ácido nucleico denominada "en zigzag". Las moléculas en zigzag se sintetizan de una manera 5'-3', 3'-5' alternante, de modo que forman pares de bases primero con una cadena de una doble cadena y después con la otra, eliminando la necesidad de que esté presente un tramo considerable de purinas o pirimidinas en una cadena de una doble cadena.

50 Como alternativa, pueden usarse enzimas de ADN para inhibir la expresión del gen diana, tal como el gen de esclerostina. Las enzimas de ADN incorporan algunas de las características mecánicas de las tecnologías tanto antisentido como de ribozimas. Las enzimas de ADN se diseñan de modo que reconozcan una secuencia de ácido nucleico diana particular, de forma muy similar a un oligonucleótido antisentido. Son, sin embargo, también catalíticas y específicamente escinden el ácido nucleico diana.

60 Las enzimas de ADN incluyen dos tipos básicos identificadas por Santoro y Joyce (véase, por ejemplo, Patente de Estados Unidos N.º 6.110.462). La enzima de ADN 10-23 comprende una estructura en bucle que conecta dos ramas. Las dos ramas proporcionan especificidad reconociendo la secuencia de ácido nucleico diana particular mientras que la estructura en bucle proporciona función catalítica en condiciones fisiológicas.

65 Preferentemente, la secuencia única o sustancialmente única es un segmento rico en G/C de aproximadamente 18 a 22 nucleótidos. El contenido alto en G/C ayuda a asegurar una interacción más fuerte entre la enzima de ADN y la secuencia diana. La secuencia de reconocimiento antisentido específica que dirigirá la enzima al mensaje puede dividirse entre las dos ramas de la enzima de ADN.

Pueden encontrarse métodos para preparar y administrar enzimas de ADN, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N.º 6.110.462. Adicionalmente, un experto en la materia reconocerá que, como el oligonucleótido antisentido, las enzimas de ADN pueden modificarse opcionalmente para mejorar la estabilidad y mejorar la resistencia a la degradación.

Pueden administrarse oligonucleótidos inhibidores directamente o suministrarse a células por transformación o transfección mediante un vector, incluyendo vectores o plásmidos virales, en los que se ha colocado ADN que codifica el oligonucleótido inhibidor con las secuencias reguladoras apropiadas, incluyendo un promotor, para dar como resultado la expresión del oligonucleótido inhibidor en la célula deseada. Los métodos conocidos incluyen transfección transitoria convencional, transfección estable y suministro usando virus que varían de retrovirus a adenovirus. Se contempla el suministro de inhibidores de ácido nucleico por replicación o vectores deficientes en replicación. La expresión también puede conducirse por sistemas promotores constitutivos o inducibles (Paddison *et al.*, *Methods Mol. Biol.*, 265: 85-100 (2004)). En otros aspectos, la expresión puede estar bajo el control de promotores específicos de tejido o desarrollo.

Por ejemplo, pueden introducirse vectores por transfección usando composiciones vehículo tales como Lipofectamine 2000 (Life Technologies) u Oligofectamine (Life Technologies). La eficacia de transfección puede comprobarse usando microscopía de fluorescencia para líneas celulares de mamífero después de cotransfección de pAD3 que codifica hGFP (Kehlenback *et al.*, *J. Cell Biol.*, 141: 863-74 (1998)).

La vía de suministro será la que proporcione el mejor efecto inhibidor como se mide de acuerdo con los criterios descritos anteriormente. Son eficaces el suministro mediado por liposomas catiónicos, suministro por vectores retrovirales y suministro directo.

La eficacia del oligonucleótido inhibidor puede evaluarse por cualquiera de varios ensayos, incluyendo reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa o análisis de transferencia de Northern para determinar el nivel de ARNm de esclerostina humana existente, o análisis de transferencia de Western usando anticuerpos que reconocen la proteína de esclerostina humana, después de un tiempo suficiente para la renovación del grupo endógeno después de reprimirse la síntesis de nueva proteína.

La invención se describe adicionalmente en el siguiente ejemplo. El ejemplo sirve únicamente para ilustrar la invención y no pretende limitar el ámbito de la invención de ninguna manera.

Ejemplo

Este ejemplo describe estudios *in vivo* donde un agente de unión a esclerostina redujo el nivel de un marcador de reabsorción del hueso y aumentó el nivel de uno o más marcadores de la formación del hueso.

Se analizó un estudio en único centro, aleatorio, de doble ciego, controlado por placebo, de dosis individual ascendente en hombres sanos y mujeres posmenopáusicas. Se admitieron aproximadamente 72 sujetos en una de seis cohortes de dosis. Para las cohortes 1, 2, 3a, 4, 5 y 6a, se seleccionaron aleatoriamente ocho mujeres postmenopáusicas sanas para recibir un agente de unión a esclerostina o placebo mediante inyección subcutánea en una relación 3:1 a niveles de dosis de 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 5 mg/kg o 10 mg/kg, respectivamente. En las cohortes 3b y 6b, 8 hombres sanos recibieron el agente de unión a esclerostina o un placebo por vía intravenosa y por vía subcutánea en una relación 3:3:1:1 (agente de unión a esclerostina por vía intravenosa: agente de unión a esclerostina por vía subcutánea: placebo por vía intravenosa: placebo por vía subcutánea) a un nivel de dosis de 1 mg/kg o 10 mg/kg (reducido a 5 mg/kg), respectivamente. Para las cohortes 3c y 6c, se seleccionaron aleatoriamente cuatro mujeres postmenopáusicas sanas para recibir el agente de unión a esclerostina o placebo por vía intravenosa en una relación 3:1 a un nivel de dosis de 1 mg/kg o 10 mg/kg (reducido a 5 mg/kg), respectivamente.

La terapia antiesclerostina se controló midiendo los niveles de marcadores de reabsorción del hueso y marcadores de formación del hueso antes de la administración, después al menos cada semana durante 12 semanas después de la administración. Se controlaron los niveles de P1NP y BSAP después de una administración subcutánea de una única dosis de agente de unión de esclerostina en mujeres postmenopáusicas sanas (véase Figuras 1 y 2). Los sujetos a los que se administró dosis a 0,1 mg/kg y 0,3 mg/kg disfrutaron de la mayor elevación de los niveles de P1NP o BSAP (por ejemplo, niveles aumentados menos del 20 %).

Los niveles de P1NP en sujetos a los que se administró 1 mg/kg aumentaron aproximadamente el 20 % el Día 10 y gradualmente disminuyeron hasta la línea basal aproximadamente el Día 56, mientras que los niveles de BSAP alcanzaron el máximo el Día 14 a aproximadamente 30 % por encima de la línea basal. Los niveles de P1NP y BSAP en sujetos a los que se administraron 3 mg/kg alcanzaron un máximo del Día 21 a aproximadamente 100 % (P1NP) y 60 % (BSAP) de aumento desde la línea basal, y volvieron a la línea basal aproximadamente el Día 56. En sujetos a los que se administraron 5 mg/kg, el nivel de P1NP se elevó a aproximadamente 140 % por encima de la línea basal el Día 14 después de la administración, y permaneció elevado el Día 77. En otras palabras, el nivel de

P1NP aumentó aproximadamente 140 % en dos semanas después del tratamiento. El BSAP aumentó a aproximadamente 115 % por encima de la línea basal y permaneció elevado el Día 84. De forma similar, la administración de 10 mg/kg desencadenó un aumento de 180 % en los niveles de P1NP aproximadamente el Día 28. Los niveles de P1NP permanecieron elevados durante todo el periodo de control. Los sujetos a los que se administraron 10 mg/kg demostraron un aumento máximo de los niveles de BSAP el Día 21 (125 % de la línea basal durante 3 semanas después de la administración), que también permanecieron elevados el Día 84. Los resultados del estudio se ilustran en las Figuras 1 y 2.

También se controló la osteocalcina después de una administración subcutánea, de una única dosis de agente de unión a esclerostina en mujeres postmenopáusicas sanas (véase Figura 3). Los sujetos a los que se proporcionaron menos de 1 mg/kg experimentaron poca elevación de osteocalcina. Los niveles de osteocalcina fluctuaron en pacientes a los que se administró 1 mg/kg, alcanzando un máximo a aproximadamente 30 % por encima de la línea basal los Días 21 y 35. Los niveles de osteocalcina alcanzaron un máximo a aproximadamente el 100 % por encima de la línea basal el Día 21 en sujetos a los que se administraron 3 mg/kg, y los niveles permanecieron elevados hasta aproximadamente el Día 56. De forma similar, la administración de 5 mg/kg de agente de unión a esclerostina dio como resultado un aumento del 140 % en niveles de osteocalcina el día 28, cuyos niveles permanecieron el Día 84. Los sujetos a los que se administró una dosis de 10 mg/kg demostraron un nivel de osteocalcina máximo de aproximadamente 180 % por encima de la línea basal el Día 35. Los niveles de osteocalcina permanecieron elevados por encima de la línea basal hasta al menos aproximadamente el Día 77.

Los niveles del marcador de reabsorción del hueso sCTX también se controlaron (véase Figura 4). Los sujetos a los que se administró placebo y 0,1 mg/kg demostraron reducciones modestas de los niveles de sCTX (por ejemplo, menos del 20 %). La administración de 0,3 mg/kg de agente de unión a esclerostina redujo los niveles de sCTX en aproximadamente el 20 % el Día 21 (es decir, los niveles de sCTX se redujeron aproximadamente el 20 % a las dos semanas después del tratamiento). Los niveles fluctuaron en sujetos a los que se administró una dosis de 1 mg/kg pero alcanzaron aproximadamente el 30 % por debajo de la línea basal los Días 10, 28 y 49. Los niveles en los sujetos a los que se administraron 3 mg/kg, 5 mg/kg y 10 mg/kg cayeron al mínimo el Día 14 a aproximadamente 35 %, 55 % y 55 % por debajo de la línea basal, respectivamente, y los niveles permanecieron por debajo de la línea basal cuando se controlaron a continuación. Se proporciona una comparación de los niveles de todos los biomarcadores controlados en la Figura 5.

Los niveles de calcio ionizado en suero se controlaron después de una única dosis subcutánea de agente de unión a esclerostina en mujeres postmenopáusicas sanas (véase Figura 6). Notablemente, los niveles de calcio ionizado no fluctuaron drásticamente a ninguna dosificación. De hecho, todos los sujetos (incluyendo los que recibieron placebo) experimentaron una reducción transitoria modesta en el calcio ionizado en suero de aproximadamente el 5 % durante el periodo de control.

Finalmente, se midió la densidad mineral del hueso en la columna y cadera de mujeres postmenopáusicas sanas, que recibieron 1 mg/kg, 3 mg/kg, 5 mg/kg, o 10 mg/kg de agente de unión a esclerostina (véase Figura 7). Se observaron aumentos significativos de BMD en la columna, por ejemplo, los Días 28, 56 y 84, particularmente en pacientes que recibieron 5 mg/kg y 10 mg/kg. La BMD en la cadera aumentó menos que la de la columna, pero la BMD se elevó el Día 56 en pacientes a los que se administraron 3 mg/kg, 5 mg/kg y 10 mg/kg. La BMD se elevó más el Día 84 en pacientes a los que se administró una dosis de 5 mg/kg y 10 mg/kg.

Este ejemplo ilustra la capacidad del método de la invención para reducir los niveles de un marcador de reabsorción del hueso, elevar los niveles de marcadores de la formación del hueso y aumentar la densidad mineral ósea sin alteraciones drásticas en el calcio en suero. El efecto terapéutico de una única dosis de agente de unión a esclerostina es de larga duración, continuando observándose niveles de marcadores de la formación del hueso aumentados y niveles de marcadores de reabsorción del hueso reducidos a los 84 días (12 semanas) después del tratamiento. Además, los datos descritos en el presente documento sugieren que la eficacia terapéutica de la invención tiene ventajas significativas en comparación con otros tratamientos por "desacoplamiento" de la formación del hueso y la reabsorción del hueso para maximizar la formación y mineralización del hueso *in vivo*.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Amgen Inc. Padhi, *et al.*

<120> Métodos de inhibición de la reabsorción del hueso

<130> 31173/43242A

<150> 60/973.024

<151> 17-09-2007

<160> 396

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 190

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 1

Gln Gly Trp Gln Ala Phe Lys Asn Asp Ala Thr Glu Ile Ile Pro Glu
1 5 10 15

Leu Gly Glu Tyr Pro Glu Pro Pro Pro Glu Leu Glu Asn Asn Lys Thr
20 25 30

Met Asn Arg Ala Glu Asn Gly Gly Arg Pro Pro His His Pro Phe Glu
35 40 45

Thr Lys Asp Val Ser Glu Tyr Ser Cys Arg Glu Leu His Phe Thr Arg
50 55 60

Tyr Val Thr Asp Gly Pro Cys Arg Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu
65 70 75 80

Val Cys Ser Gly Gln Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile
85 90 95

Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile
100 105 110

Pro Asp Arg Tyr Arg Ala Gln Arg Val Gln Leu Leu Cys Pro Gly Gly
115 120 125

Glu Ala Pro Arg Ala Arg Lys Val Arg Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys
130 135 140

Lys Arg Leu Thr Arg Phe His Asn Gln Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly
145 150 155 160

Thr Glu Ala Ala Arg Pro Gln Lys Gly Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala
165 170 175

Arg Ser Ala Lys Ala Asn Gln Ala Glu Leu Glu Asn Ala Tyr
180 185 190

10 <210> 2

<211> 14

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15 <400> 2

Asp Val Ser Glu Tyr Ser Cys Arg Glu Leu His Phe Thr Arg
1 5 10

20 <210> 3

<211> 16

ES 2 815 677 T3

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 3

5

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

<210> 4
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 4

Trp Trp Arg Pro Ser Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg Tyr
 1 5 10 15

15

<210> 5
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 5

Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys Lys Arg Leu Thr Arg
 1 5 10

25

<210> 6
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30

<400> 6

Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp
 1 5 10 15

Trp Arg Pro Ser Gly Pro Asp Phe Arg Cys
 20 25

35

<210> 7
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

40

<400> 7

ES 2 815 677 T3

Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Ile Val Thr Met Thr Cys Gln Ala Ser Gln Gly Thr Ser Ile Asn
 20 25 30
 Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Asp
 65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln His Ser Tyr Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
 100 105 110
 Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
 115 120 125
 Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
 130 135 140
 Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
 145 150 155 160
 Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
 180 185 190
 Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210

<210> 8
 <211> 645
 5 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 <400> 8

ES 2 815 677 T3

```

gatgtccaga tgattcagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctttgggaga catagtcacc      60
atgacttgcc aggcaagtca gggcactagc attaatttaa actggtttca gcaaaaacca      120
gggaaggctc ctaagctcct gatctatggt tcaagcaact tggaagatgg ggtcccatca      180
aggttcagtg gcagtagata tgggacagat ttcactotca ccatcagcag cctggaggat      240
gaagatctgg caacttattt ctgtctacaa catagttatc tcccgtacac gttcggaggg      300
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca      360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac      420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg      480
aacagttgga ctgacagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcagc      540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca      600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag                          645

```

<210> 9
 <211> 236
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 9

5

```

Met Asn Thr Arg Ala Pro Ala Glu Phe Leu Gly Phe Leu Leu Leu Trp
1          5          10          15

Phe Leu Gly Ala Arg Cys Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser
20          25          30

Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Ile Val Thr Met Thr Cys Gln Ala Ser
35          40          45

Gln Gly Thr Ser Ile Asn Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys
50          55          60

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val
65          70          75          80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85          90          95

```

10

ES 2 815 677 T3

Ile Ser Ser Leu Glu Asp Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln
 100 105 110

His Ser Tyr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 115 120 125

Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser
 130 135 140

Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn
 145 150 155 160

Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu
 165 170 175

Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp
 180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr
 195 200 205

Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr
 210 215 220

Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210> 10
 <211> 711
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 10

atgaacacga gggcccctgc tgagttcctt gggttcctgt tgctctggtt tttaggtgcc 60
 agatgtgatg tccagatgat tcagtcctcca tcctccctgt ctgcatcttt gggagacata 120
 gtcaccatga cttgccaggc aagtcagggc actagcatta atttaaactg gtttcagcaa 180
 aaaccaggggaggctcctaa gctcctgatc tatggttcaa gcaacttggg agatggggtc 240
 ccatcaaggt tcagtgccag tagatatggg acagatttca ctctcaccat cagcagcctg 300
 gaggatgaag atctggcaac ttatttctgt ctacaacata gttatctccc gtacacgttc 360
 ggaggggggga ccaagctgga aataaaaacgg gctgatgctg caccaactgt atccatcttc 420
 ccaccatcca gtgagcagtt aacatctgga ggtgcctcag tcgtgtgctt cttgaacaac 480
 ttctacccca aagacatcaa tgtcaagtgg aagattgatg gcagtgaacg acaaaatggc 540
 gtcctgaaca gttggactga tcaggacagc aaagacagca cctacagcat gagcagcacc 600
 ctcacgttga ccaaggacga gtatgaacga cataacagct atacctgtga ggccactcac 660

aagacatcaa cttcaccat tgtcaagagc ttcaacagga atgagtgtta g 711

10

<210> 11
 <211> 443
 <212> PRT

ES 2 815 677 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 11

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Ile Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser
 195 200 205
 Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys

5

ES 2 815 677 T3

210						215						220					
Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro		
225					230					235					240		
Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu	Thr	Pro	Lys	Val	Thr		
				245					250					255			
Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Ser		
			260					265					270				
Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Pro	Arg		
		275					280					285					
Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Ser	Val	Ser	Glu	Leu	Pro	Ile		
	290					295					300						
Met	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Arg	Val	Asn		
305					310					315					320		
Ser	Pro	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys		
				325					330					335			
Gly	Arg	Pro	Lys	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Ile	Pro	Pro	Pro	Lys	Glu		
			340					345					350				
Gln	Met	Ala	Lys	Asp	Lys	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Met	Ile	Thr	Asp	Phe		
		355					360					365					
Phe	Pro	Glu	Asp	Ile	Thr	Val	Glu	Trp	Gln	Trp	Asn	Gly	Gln	Pro	Ala		
	370					375					380						
Glu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Gln	Pro	Ile	Met	Asp	Thr	Asp	Gly	Ser	Tyr		
385					390					395					400		
Phe	Ile	Tyr	Ser	Lys	Leu	Asn	Val	Gln	Lys	Ser	Asn	Trp	Glu	Ala	Gly		
				405					410					415			
Asn	Thr	Phe	Thr	Cys	Ser	Val	Leu	His	Glu	Gly	Leu	His	Asn	His	His		
			420					425					430				
Thr	Glu	Lys	Ser	Leu	Ser	His	Ser	Pro	Gly	Lys							
		435					440										

<210> 12
 <211> 1332
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 12

ES 2 815 677 T3

```

gagggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgacgc ctggggcttc agtgaagata      60
tcttgtaagg cttctggata cacattcact gaccactaca tgagctgggt gaagcagagt      120
catggaaaaa gccttgagtg gattggagat attaatccct attctggtga aactacctac      180
aaccagaagt tcaagggcac ggccacattg actgtagaca agtcttccag tatagcctac      240
atggagatcc gcggcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagatgat      300
tacgacgctt ctccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgcagcc      360
aaaacgacac ccccatctgt ctatccactg gccctggat ctgctgccc aactaactcc      420
atggtgacct tgggatgctt ggtcaagggc tatttccctg agccagtgc agtgacctgg      480
aactctggat ccctgtccag cgggtgtgac accttcccag ctgtctgca gtctgacctc      540
tacactctga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggcccagcga gaccgtcacc      600
tgcaacgttg cccacccggc cagcagcacc aagggtggaca agaaaattgt gcccagggat      660
tgtggttgta agccttgcat atgtacagtc ccagaagtat catctgtctt catcttcccc      720
ccaaagccca aggatgtgct caccattact ctgactccta aggtcacgtg tgttgtggta      780
gacatcagca aggatgatcc cgagggtccag ttcagctggt ttgtagatga tgtggaggtg      840
cacacagctc agacgcaacc cggggaggag cagtccaaca gcactttccg ctcagtcagt      900
gaacttccca tcatgcacca ggactggctc aatggcaagg agttcaaatg cagggtcaac      960
agtccagctt tccttgcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaagg cagaccgaag     1020
gctccacagg tgtacaccat tccacctccc aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt     1080
ctgacctgca tgataacaga cttcttccct gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaat     1140
gggcagccag cggagaacta caagaacact cagcccatca tggacacaga tggctcttac     1200
ttcatctaca gcaagctcaa tgtgcagaag agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc     1260
tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac caccatactg agaagagcct ctcccactct     1320
cctggtaaat ga                                                                1332

```

<210> 13
 <211> 462
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 13

```

Met Arg Cys Arg Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1           5           10           15

```

```

Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr
 20           25           30

```

5

10

ES 2 815 677 T3

Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp His Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Ile Ala Tyr Met Glu Ile Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro
130 135 140

Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met
145 150 155 160

Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
165 170 175

Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro
180 185 190

Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val
195 200 205

Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His
210 215 220

Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys
225 230 235 240

Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe
245 250 255

Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro
260 265 270

Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val
275 280 285

ES 2 815 677 T3

Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr
 290 295 300

Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu
 305 310 315 320

Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys
 325 330 335

Arg Val Asn Ser Pro Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 340 345 350

Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro
 355 360 365

Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile
 370 375 380

Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly
 385 390 395 400

Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp
 405 410 415

Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp
 420 425 430

Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His
 435 440 445

Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210> 14
 <211> 1389
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 14

atgagatgca ggtggatcct tctctttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
 gtccagctgc aacagtctgg acctgaactg gtgacgcctg gggcttcagt gaagatatct 120
 tgtaaggctt ctggatacac attcactgac cactacatga gctgggtgaa gcagagtcac 180
 ggaaaaagcc ttgagtggat tggagatatt aatccctatt ctggtgaaac tacctacaac 240
 cagaagtcca agggcacggc cacattgact gtagacaagt cttccagtat agcctacatg 300
 gagatecgcg gctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag agatgattac 360
 gacgcctctc cgtttgctta ctggggccaa gggactctgg tcaactgtctc tgcagccaaa 420

5

10

acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgcccaaac taactccatg 480
 gtgaccctgg gatgcctggg caagggctat ttccctgagc cagtgcacgt gacctggaac 540
 tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttcccagctg tcctgcagtc tgacctctac 600
 actctgagca gctcagtgac tgtcccctcc agcactggc ccagcgagac cgtcacctgc 660
 aacgttgccc acccggccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt 720
 ggttgaagc cttgcatatg tacagtccca gaagtatcat ctgtcttcat cttcccccca 780
 aagcccaagg atgtgctcac cactactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac 840
 atcagcaagg atgateccga ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcaac 900
 acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag ttcaatagca cttcccgctc agtcagtgaa 960
 cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt 1020
 ccagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct 1080
 ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag gacagatgg ccaaggataa agtcagctctg 1140
 acctgcatga taacagactt cttccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg 1200
 cagccagcgg agaactacaa gaacactcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc 1260
 atctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaaatac tttcacctgc 1320
 tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctcct 1380
 ggtaaatga 1389

<210> 15
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 15

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

10

ES 2 815 677 T3

					85						90				95
Glu	Asp	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg
			100					105					110		
Ala	Asp	Ala	Ala	Pro	Thr	Val	Ser	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu	Gln
		115					120					125			
Leu	Thr	Ser	Gly	Gly	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Phe	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr
	130					135					140				
Pro	Lys	Asp	Ile	Asn	Val	Lys	Trp	Lys	Ile	Asp	Gly	Ser	Glu	Arg	Gln
145					150					155					160
Asn	Gly	Val	Leu	Asn	Ser	Trp	Thr	Asp	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr
				165					170					175	
Tyr	Ser	Met	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Lys	Asp	Glu	Tyr	Glu	Arg
			180					185					190		
His	Asn	Ser	Tyr	Thr	Cys	Glu	Ala	Thr	His	Lys	Thr	Ser	Thr	Ser	Pro
		195					200					205			
Ile	Val	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Asn	Glu	Cys						
	210						215								

<210> 16
 <211> 657
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 16

gacattgtgc	tgaccaatc	tccagcttct	ttgactgtgt	ctctaggcct	gagggccacc	60
atctcctgca	aggccagcca	aagtgttgat	tatgatgggtg	atagttatat	gaactgggtac	120
cagcagaaac	caggacagcc	acccaaaactc	ctcatctatg	ctgcatccaa	tctagaatct	180
gggatcccag	ccaggtttag	tggcaatggg	tctgggacag	acttcaccct	caacatccat	240
cctgtggagg	aggaggatgc	tgtaacctat	tactgtcaac	aaagtaatga	ggatccgtgg	300
acgttcgggtg	gaggcaccaa	gctggaaatc	aaacgggctg	atgetgcacc	aactgtatcc	360
atcttcccac	catccagtga	gcagttaaca	tctggagggtg	cctcagtcgt	gtgcttcttg	420
aacaacttct	accccaaaga	catcaatgtc	aagtggaaga	ttgatggcag	tgaacgacaa	480
aatggcgtcc	tgaacagttg	gactgatcag	gacagcaaag	acagcaccta	cagcatgagc	540
agcaccctca	cgttgaccaa	ggacgagtat	gaacgacata	acagctatac	ctgtgaggcc	600
actcacaaga	catcaacttc	acccattgtc	aagagcttca	acaggaatga	gtggttag	657

10

<210> 17
 <211> 238
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 17

ES 2 815 677 T3

Met Glu Thr Asp Thr Ile Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Thr
 20 25 30

Val Ser Leu Gly Leu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser
 35 40 45

Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 65 70 75 80

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Asn Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 85 90 95

Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Val Thr Tyr Tyr Cys
 100 105 110

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 115 120 125

Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro
 130 135 140

Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu
 145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly
 165 170 175

Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser
 180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp
 195 200 205

Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr
 210 215 220

Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210> 18
 <211> 717
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 <400> 18

5

ES 2 815 677 T3

```

atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggt      60
gacattgtgc tgacceaatc tccagcttct ttgactgtgt ctctaggcct gagggccacc      120
atctectgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttatat gaactggtac      180
cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa tctagaatct      240
gggateccag ccaggtttag tggcaatggg tctgggacag acttcaccct caacatccat      300
cctgtggagg aggaggatgc tgtaacctat tactgtcaac aaagtaatga ggatccgtgg      360
acgttcgggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc      420
atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg      480
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa      540
aatggcgctcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc      600
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc      660
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag      717

```

<210> 19
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 19

```

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

```

10

ES 2 815 677 T3

				85						90				95		
Ala	Arg	Ser	His	Tyr	Tyr	Phe	Asp	Gly	Arg	Val	Pro	Trp	Asp	Ala	Met	
			100					105					110			
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	
		115					120					125				
Thr	Pro	Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	
	130					135					140					
Asn	Ser	Met	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	
145					150					155					160	
Pro	Val	Thr	Val	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	
				165					170					175		
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	
			180					185					190			
Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	
		195					200					205				
Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	
	210					215					220					
Arg	Asp	Cys	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	
225					230					235					240	
Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	
				245					250					255		
Leu	Thr	Pro	Lys	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp	
			260					265					270			
Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu	Val	His	Thr	
		275					280					285				
Ala	Gln	Thr	Gln	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Ser	
	290					295					300					
Val	Ser	Glu	Leu	Pro	Ile	Met	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	
305					310					315					320	
Phe	Lys	Cys	Arg	Val	Asn	Ser	Ala	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	
				325					330					335		

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln
 370 375 380

Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met
 385 390 395 400

Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys
 405 410 415

Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
 420 425 430

Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 20
 <211> 1350
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 20

gagggtccagc tgcaacaatc tggacctgag ctgggtgaagc ctgggacttc agtgaagatg 60
 tcctgtaagg cttctggata cacattcact gactgctaca tgaactgggt gaagcagagc 120
 catgggaaga gccttgaatg gattggagat attaatectt tcaacgggtg tactacctac 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240
 atgcagctca acagcctgac atctgacgac tctgcagtct attactgtgc aagatcccat 300
 tattactctg atggtagagt cccttgggat gctatggact actgggggtca aggaacctca 360
 gtcaccgtct cctcagccaa aacgacacce ccactctgtct atccactggc ccctggatct 420
 gctgccccaa ctaactccat ggtgacctg ggatgcctgg tcaagggcta ttccctgag 480
 ccagtgacag tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac cttcccagct 540
 gtccctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtcccctc cagcacctgg 600
 cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc caccggcca gcagcaccaa ggtggacaag 660
 aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca 720
 tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgctca ccattactct gactcctaag 780

10

```

gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccc aggtccagtt cagctgggtt      840
gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc      900
actttccgct cagtcagtga acttcccata atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag      960
ttcaaagtca gggtaacag tgcagcttcc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa     1020
accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg     1080
gccaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttccttga agacattact     1140
gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaacactca gcccatcatg     1200
gacacagatg gctcttactt catctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag     1260
gcaggaataa ctttcacctg ctctgtgta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag     1320
aagagcctct cccactctcc tggtaaatga                                     1350
    
```

<210> 21
 <211> 468
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 21

```

Met Gly Trp Asn Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1           5           10           15

Val Tyr Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
 20           25           30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35           40           45

Thr Asp Cys Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu
 50           55           60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Phe Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn
 65           70           75           80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
 85           90           95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val
 100          105          110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser His Tyr Tyr Phe Asp Gly Arg Val Pro Trp
 115          120          125

Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 130          135          140
    
```

10

ES 2 815 677 T3

Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
145 150 155 160

Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
165 170 175

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
195 200 205

Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
210 215 220

Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
245 250 255

Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
260 265 270

Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
275 280 285

Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
290 295 300

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
305 310 315 320

Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
325 330 335

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
340 345 350

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
355 360 365

Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
370 375 380

Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
385 390 395 400

ES 2 815 677 T3

Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
405 410 415

Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn
420 425 430

Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
435 440 445

Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
450 455 460

Ser Pro Gly Lys
465

<210> 22
<211> 1407
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

5

<400> 22

atgggatgga actggatcct tctcttcctc ttgtcaggaa ctgcaggtgt ctactctgag	60
gtccagctgc aacaatctgg acctgagctg gtgaagcctg ggacttcagt gaagatgtcc	120
tgtaaggctt ctggatacac attcactgac tgctacatga actgggtgaa gcagagccat	180
gggaagagcc ttgaatggat tggagatatt aatcctttca acggtggtac tacctacaac	240
cagaagtcca agggcaaggc cacattgact gtagacaaat cctccagcac agcctacatg	300
cagctcaaca gcctgacatc tgacgactct gcagctctat actgtgcaag atcccattat	360
tacttogatg gtagagctcc ttgggatgct atggactact ggggtcaagg aacctcagtc	420
accgtctcct cagccaaaac gacacccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct	480
gccccaaacta actccatggt gaccctggga tgccctggtea agggctatct cctgagcca	540
gtgacagtga cctggaactc tggatccctg tccagcgggtg tgcacacctt cccagctgtc	600
ctgcagctctg acctctacac tctgagcagc tcagtgactg tcccctccag cacctggccc	660
agcgagaccg tcacctgcaa cgttgcccac ccggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa	720
attgtgcccc gggattgtgg ttgtaagcct tgcatatgta cagtcccaga agtatcatct	780
gtcttcatct tcccccaaaa gcccaaggat gtgctcacca ttactctgac tcccaaggtc	840
acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatcccggag tccagttcag ctggtttgta	900
gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caaccccggg aggagcagtt caacagcact	960
ttccgctcag tcagtgaact tcccacatg caccaggact ggctcaatgg caaggagtcc	1020
aatgcaggg tcaacagtgc agctttcctt gcccccctcg agaaaacct ctccaaaacc	1080
aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac accattccac ctcccaggga gcagatggcc	1140
aaggataaag tcagctctgac ctgcatgata acagacttct tccctgaaga cattactgtg	1200
gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga aactcagcc catcatggac	1260
acagatggct cttacttcat ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca	1320
ggaaatactt tcacctgctc tgtgttacat gagggcctgc acaaccacca tactgagaag	1380
agcctctccc actctcctgg taaatga	1407

10

ES 2 815 677 T3

<210> 23
 <211> 217
 <212> PRT
 <213> Quimera de conejo-ratón

5

<400> 23

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

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn
 20 25 30

Asn Trp Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
 50 55 60

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

Gln Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Ala Tyr Asn Asp
 85 90 95

Val Ile Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr
 100 105 110

Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu
 115 120 125

Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
 130 135 140

Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn
 145 150 155 160

Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
 165 170 175

Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His
 180 185 190

Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile
 195 200 205

Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210 215

10

<210> 24
 <211> 654
 <212> ADN
 <213> Quimera de conejo-ratón

15

ES 2 815 677 T3

<400> 24

```

gcgcaagtgc tgacccagac tccagcctcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc      60
atcaattgcc agtccagtca gagtgtttat gataacaact ggtagcctg gtttcagcag      120
aaaccagggc agcctcccaa gtcctcgatt tatgatgcat ccgatctggc atctggggtc      180
ccatcgoggt tcagtggcag tggatctggg acacagttca ctctcaccat cagcggcgtg      240
cagtgtgccg atgctgccac ttactactgt caaggcgctt ataatgatgt tatttatgct      300
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgtacggatg ctgcaccaac tgtatccatc      360
ttcccaccat ccagtgagca gttaacatct ggagggtgct cagtctgtg cttcttgaac      420
aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag tgggaagattg atggcagtga acgacaaaat      480
ggcgtcctga acagttggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc      540
accctcaogt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctatacctg tgaggccact      600
cacaagacat caattcacc cattgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg ttag          654
    
```

- 5 <210> 25
- <211> 239
- <212> PRT
- <213> Quimera de conejo-ratón

10 <400> 25

```

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1                5                10                15

Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser
          20                25                30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser
          35                40                45

Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro
 50                55                60
    
```

ES 2 815 677 T3

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser
 65 70 75 80

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
 85 90 95

Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 100 105 110

Gln Gly Ala Tyr Asn Asp Val Ile Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu
 115 120 125

Val Val Val Lys Arg Thr Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro
 130 135 140

Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe
 145 150 155 160

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp
 165 170 175

Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp
 180 185 190

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys
 195 200 205

Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys
 210 215 220

Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210> 26
 <211> 720
 <212> ADN
 <213> Quimera de conejo-ratón

<400> 26

atggacaaga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggtt cccaggtgcc 60
 acatttgccg aagtgcctgac ccagactcca gctcctggtt ctgcagctgt gggaggcaca 120
 gtcaccatca attgccagtc cagtcagagt gtttatgata acaactgggt agcctgggtt 180
 cagcagaaac cagggcagcc tcccaagctc ctgatttatg atgcatccga tctggcatct 240
 ggggtcccat cgcggttcag tggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 300
 ggcgtgcagt gtgccgatgc tgccaacttac tactgtcaag gcgcttataa tgatgttatt 360
 tatgctttcg gcggaggagc cgaggtggtg gtcaaacgta cggatgctgc accaactgta 420

10

ES 2 815 677 T3

```
tccatcttcc caccatccag tgagcagtta acatctggag gtgcctcagt egtgtgcttc      480
ttgaacaact tctaccccaa agacatcaat gtcaagtgga agattgatgg cagtgaacga      540
.caaaatggcg tcctgaacag ttggactgat caggacagca aagacagcac ctacagcatg      600
agcagcaccc tcacgttgac caaggacgag tatgaacgac ataacagcta tacctgtgag      660
gccactcaca agacatcaac ttcaccatt  gtcaagagct tcaacaggaa tgagtgttag      720
```

- <210> 27
- <211> 433
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Polipéptido sintético
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <223> Anticuerpo humanizado
- 15 <400> 27

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Trp
          20          25          30

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

Thr Ile Asp Ser Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
          50          55          60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Met Asp Leu Lys Met Thr
          65          70          75          80

Ser Leu Thr Thr Gly Asp Thr Ala Arg Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Trp
          85          90          95

Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
          100          105          110

Lys Gly Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr
          115          120          125

Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
          130          135          140

Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His
```


ES 2 815 677 T3

Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
 405 410 415

Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
 420 425 430

Lys

5 <210> 28
 <211> 1302
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Anticuerpo humanizado

15 <400> 28

```

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccct gacactcacc      60
tgcacagcct ctggattctc cctcagtagt tattggatga actgggtccg ccaggctcca      120
ggggaggggc tggaatggat cggaaccatt gattctggtg gtaggacgga ctacgggagc      180
tgggcaaaag gccgattcac catctccaga acctcgacta cgatggatct gaaaatgacc      240
agtctgacga ccggggacac ggcccgttat ttctgtgcc aaatggaa cttgtggggc      300
caaggcaccc tcgtcacctg ctcgagcgtt tctacaaagg gcccatctgt ctatccactg      360
gcccctggat ctgctgccca aactaactcc atggtgacct tgggatgcct ggtcaagggc      420
tatttcctg agccagtgac agtgacctg aactctggat ccctgtccag cgggtgtgcac      480
accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc tacactctga gcagctcagt gactgtcccc      540
tccagcacct ggcccagcga gaccgtcacc tgcaacggtg ccaccggc cagcagcacc      600
aaggtggaca agaaaattgt gccagggat tgtggttga agccttgc atgtacagtc      660
ccagaagtat catctgtctt catcttccc ccaaagccca aggatgtgct caccattact      720
ctgactccta aggtcacgtg tgttgtggtg gacatcagca aggatgatcc cgaggctccag      780
ttcagctggt ttgtagatga tgtggagggt cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag      840
cagttcaaca gcactttccg ctccagcagt gaacttccca tcatgcacca ggactggctc      900
aatggcaagg agttcaaag cagggtcaac agtgacgctt tcctgcccc catcgagaaa      960
accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag gctccacagg tgtacaccat tccacctccc     1020
aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt ctgacctgca tgataacaga cttcttccct     1080
gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaat gggcagccag cggagaacta caagaacact     1140
cagcccatca tggacacaga tggctcttac ttcgtctaca gcaagctcaa tgtgcagaag     1200
agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac     1260
caccatactg agaagagcct ctcccactct cctggtaaat ga                          1302
    
```

20 <210> 29
 <211> 452
 <212> PRT

ES 2 815 677 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

5

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Anticuerpo humanizado

10

<400> 29

```

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
 1           5           10
Val His Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
 20           25           30
Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser
 35           40           45
Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu
 50           55           60
Trp Ile Gly Thr Ile Asp Ser Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Ser Trp
 65           70           75
Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Met Asp Leu
 85           90           95
Lys Met Thr Ser Leu Thr Thr Gly Asp Thr Ala Arg Tyr Phe Cys Ala
 100          105          110
Arg Asn Trp Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115          120          125
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
 130          135          140
Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
 145          150          155          160
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser

```


ES 2 815 677 T3

Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
 420 425 430

Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
 435 440 445

Ser Pro Gly Lys
 450

5 <210> 30
 <211> 1359
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Anticuerpo humanizado

15 <400> 30

```

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccactgtcag      60
tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga cacccctgac actcacctgc      120
acagcctctg gattctccct cagtagttat tggatgaact ggggccgcca ggctccaggg      180
gaggggctgg aatggatcgg aaccattgat tctggtggtg ggacggacta cgcgagctgg      240
gcaaaaggcc gattcaccat ctccagaacc tcgactacga tggatctgaa aatgaccagt      300
ctgacgaccg gggacacggc ccgttatttc tgtgccagaa attggaactt gtggggccaa      360
ggcacccctg tcaccgtctc gagcgttctt acaaagggcc catctgtcta tccactggcc      420
cctggatctg ctgcccaaac taactccatg gtgaccctgg gatgcctggg caagggctat      480
ttccctgagc cagtgcagct gacctggaac tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc      540
ttcccagctg tcctgcagtc tgacctctac actctgagca gctcagtgcac tgtcccctcc      600
agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc aacggtgccc acccggccag cagcaccaag      660
gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt ggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca      720
gaagtatcat ctgtcttcat cttcccccca aagcccaagg atgtgctcac cactactctg      780
actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac atcagcaagg atgatcccga ggtccagttc      840
agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag      900
ttcaacagca ctttccgctc agtcagtga cttcccacat tgcaccagga ctggctcaat      960
ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt gcagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc     1020
atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag     1080
gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg acctgcatga taacagactt cttccctgaa     1140
gacattactg tggagtggca gtggaatggg cagccagcgg agaactacaa gaacactcag     1200
cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc gtctacagca agctcaatgt gcagaagagc     1260
aactgggagg caggaaatac tttcacctgc tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac     1320
catactgaga agagcctctc ccactctcct ggtaaatga                               1359
    
```

20 <210> 31
 <211> 213

ES 2 815 677 T3

<212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 31

5

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Ile Val Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Leu Ile Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Phe Val
 20 25 30
 Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
 35 40 45
 Arg Thr Ser Asn Leu Gly Phe Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Gly
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Ser His Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Pro Thr
 85 90 95
 Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
 100 105 110
 Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
 115 120 125
 Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
 130 135 140
 Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
 145 150 155 160
 Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
 165 170 175
 Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
 180 185 190
 Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
 195 200 205
 Asn Arg Asn Glu Cys
 210

<210> 32
 <211> 642
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

10

<400> 32

15

ES 2 815 677 T3

```

caaattgttc tcaccagtc tccaacaatc gtgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc      60
ctaactctgca gtgccagttc aagtgtaagt ttcgtggact ggttccagca gaagccaggc      120
acttctcecca aacgctggat ttacagaaca tccaacctgg gttttggagt ccttctctgc      180
ttcagtggcg gtggatctgg gacctctcac totctcacia tcagccgaat ggaggetgaa      240
gatgctgcca cttattactg ccagcaaagg agtacttacc cacccacggt cggtgctggg      300
accaagctgg aactgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc      360
agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtcgtgtgct tcttgaacia cttctacccc      420
aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac      480
agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg      540
accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca      600
acttcacca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag                               642

```

<210> 33
 <211> 235
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 33

```

Met His Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
 1                5                10                15

Val Ile Val Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Ile
                20                25                30

Val Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Leu Ile Cys Ser Ala Ser
 35                40                45

Ser Ser Val Ser Phe Val Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser
 50                55                60

Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Arg Thr Ser Asn Leu Gly Phe Gly Val Pro
 65                70                75                80

```

10

Ala Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Ser His Ser Leu Thr Ile
 85 90 95

Ser Arg Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg
 100 105 110

Ser Thr Tyr Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 115 120 125

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
 130 135 140

Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
 145 150 155 160

Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
 165 170 175

Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 180 185 190

Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
 195 200 205

Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
 210 215 220

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210> 34
 <211> 708
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 34

atgcattttc aagtgcagat tttcagcttc ctgctaataca gtgcctcagt catagtgtcc 60
 agagggcaaa ttgtttctcac ccagttctcca acaatcgtgt ctgcatctcc aggggagaag 120
 gtcaccctaa tctgcagtg cagttcaagt gtaagtttcg tggactgggt ccagcagaag 180
 ccaggcactt ctcccaaacg ctggatttac agaacatcca acctggggtt tggagtccct 240
 gctcgcttca gtggcgggtg atctgggacc tctcactctc tcacaatcag ccgaatggag 300
 gctgaagatg ctgccactta ttactgccag caaaggagta cttaccacc cagttcgggt 360
 gctgggacca agctggaact gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 420
 ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 480
 taccocaaag acatcaatgt caagtggag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 540
 ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc 600
 acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 660
 acatcaactt cacccattgt caagagcttc aacaggaatg agtgtag 708

5

10

ES 2 815 677 T3

<210> 35
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 35

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30
 Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg His Pro Ser Gly Lys Asn Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Val
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Asn Ser Gln Val
 65 70 75 80
 Phe Leu Lys Ile Ala Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Ile Glu Asp Phe Asp Tyr Asp Glu Glu Tyr Tyr Ala Met
 100 105 110
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Ile Val Ser Ser Ala Lys Thr
 115 120 125
 Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr
 130 135 140
 Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser
 180 185 190
 Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn

ES 2 815 677 T3

	195						200						205				
Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro		
	210						215				220						
Arg	Asp	Cys	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser		
	225				230					235					240		
Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr		
				245					250					255			
Leu	Thr	Pro	Lys	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp		
			260					265					270				
Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu	Val	His	Thr		
		275					280					285					
Ala	Gln	Thr	Gln	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Ser		
	290					295					300						
Val	Ser	Glu	Leu	Pro	Ile	Met	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu		
	305				310					315					320		
Phe	Lys	Cys	Arg	Val	Asn	Ser	Ala	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys		
				325					330					335			
Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Arg	Pro	Lys	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr		
			340					345					350				
Ile	Pro	Pro	Pro	Lys	Glu	Gln	Met	Ala	Lys	Asp	Lys	Val	Ser	Leu	Thr		
		355					360					365					
Cys	Met	Ile	Thr	Asp	Phe	Phe	Pro	Glu	Asp	Ile	Thr	Val	Glu	Trp	Gln		
	370					375					380						
Trp	Asn	Gly	Gln	Pro	Ala	Glu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Gln	Pro	Ile	Met		
	385				390					395					400		
Asp	Thr	Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe	Val	Tyr	Ser	Lys	Leu	Asn	Val	Gln	Lys		
				405					410					415			
Ser	Asn	Trp	Glu	Ala	Gly	Asn	Thr	Phe	Thr	Cys	Ser	Val	Leu	His	Glu		
			420					425					430				
Gly	Leu	His	Asn	His	His	Thr	Glu	Lys	Ser	Leu	Ser	His	Ser	Pro	Gly		
		435					440					445					

Lys

<210> 36
 <211> 1350
 <212> ADN

ES 2 815 677 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 36

caggttactc	tgaagagtc	tggccctggg	atattgcagc	cctcccagac	cctcagtcctg	60
acttgttctt	tctctgggtt	tctactgagc	acttctggta	tgggtgtagg	ctggattcgt	120
caccatcag	ggaagaatct	ggagtggctg	gcacacattt	ggtgggatga	tgtaagcgc	180
tataaccag	tctgaagag	ccgactgact	atctccaagg	atacctcaa	cagccaggta	240
ttctcaaga	tcgccaatgt	ggacactgca	gatactgcca	catactactg	tgtcgaata	300
gaggactttg	attacgacga	ggagtattat	gctatggact	actggggta	aggaacctca	360
gtcatcgtct	cctcagccaa	aacgacacc	ccatctgtct	atccactggc	ccctggatct	420
gctgccc aaa	ctaactccat	ggtgaccctg	ggatgcctgg	tcaagggcta	ttccctgag	480
ccagtgcag	tgacctgaa	ctctggatcc	ctgtccagcg	gtgtgcacac	cttcccagct	540
gtcctgcagt	ctgaccteta	cactctgagc	agctcagtga	ctgtcccctc	cagcactgg	600
cccagcgaga	ccgtcacctg	caacgttgcc	cacccggcca	gcagcaccaa	ggtggacaag	660
aaaattgtgc	ccagggattg	tggttgtaag	ccttgcatat	gtacagtccc	agaagtatca	720
tctgtcttca	tcttcccccc	aaagcccaag	gatgtgctca	ccattactct	gactcctaag	780
gtcacgtgtg	ttgtggtaga	catcagcaag	gatgatcccg	aggccagtt	cagctggttt	840
gtagatgatg	tggaggtgca	cacagctcag	acgcaacccc	gggaggagca	gttcaacagc	900
actttccgct	cagtcagtga	acttcccata	atgcaccagg	actggctcaa	tggcaaggag	960
ttcaaatgca	gggtcaacag	tgcagcttct	cctgccccca	tcgagaaaac	catctccaaa	1020
accaaaggca	gaccgaaggc	tccacagggtg	tacaccattc	cacctcccaa	ggagcagatg	1080
gccaaggata	aagtcagtct	gacctgcattg	ataacagact	tcttccctga	agacattact	1140
gtggagtggc	agtggaatgg	gcagccagcg	gagaactaca	agaacactca	gcccacatg	1200
gacacagatg	gctcttactt	cgtctacagc	aagctcaatg	tgacagaagag	caactgggag	1260
gcaggaaata	ctttcacctg	ctctgtgtta	catgagggcc	tgacacaacca	ccatactgag	1320
5	aagagcctct	cccactctcc	tggtaaatga			1350

<210> 37

<211> 468

<212> PRT

10 <213> *Mus musculus*

<400> 37

ES 2 815 677 T3

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

Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln
20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu
35 40 45

Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg His Pro Ser Gly Lys
50 55 60

Asn Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr
65 70 75 80

Asn Pro Val Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Asn
85 90 95

Ser Gln Val Phe Leu Lys Ile Ala Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala
100 105 110

Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Glu Asp Phe Asp Tyr Asp Glu Glu Tyr
115 120 125

Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Ile Val Ser Ser
130 135 140

Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
145 150 155 160

Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
165 170 175

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
195 200 205

Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
210 215 220

Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
245 250 255

ES 2 815 677 T3

Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
 260 265 270
 Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
 275 280 285
 Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
 290 295 300
 Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 305 310 315 320
 Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
 325 330 335
 Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
 340 345 350
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
 355 360 365
 Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
 370 375 380
 Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
 385 390 395 400
 Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
 405 410 415
 Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn
 420 425 430
 Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
 435 440 445
 Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
 450 455 460
 Ser Pro Gly Lys
 465

<210> 38
 <211> 1407
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 <400> 38

10 atgggcaggc ttacttcttc attctctgcta ctgattgtcc ctgcatatgt cctgtcccag 60

ES 2 815 677 T3

```

gttactctga aagagtctgg cctgggata ttgcagccct cccagaccct cagtctgact      120
tgttctttct ctgggttttc actgagcact tctggtatgg gtgtaggctg gattcgtcac      180
ccatcaggga agaactctgga gtggctggca cacatttggg gggatgatgt caagcgctat      240
aaccagtc tgaagagccg actgactatc tccaaggata cctccaacag ccaggtattc      300
ctcaagatcg ccaatgtgga cactgcagat actgccacat actactgtgc togaatagag      360
gactttgatt acgacgagga gtattatgct atggactact ggggtcaagg aacctcagtc      420
atcgtctcct cagccaaaac gacaccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct      480
gccccaaact actccatggt gaccctggga tgccctggca agggctatct ccctgagcca      540
gtgacagtga cctggaactc tggatccctg tccagcgggtg tgcacacctt cccagctgtc      600
ctgcagtcct acctctacac tetgagcagc tcagtgactg tcccctccag cacctggccc      660
agcgagaccg tcacctgcaa cgttgcccac ccggccagca gcaccaaggg ggacaagaaa      720
attgtgcccc gggattgtgg ttgtaagcct tgcatatgta cagtcccaga agtatcatct      780
gtcttcatct tcccccaaaa gcccaaggat gtgctcacca ttactctgac tcccaaggtc      840
acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatcccaggg tccagttcag ctggtttgta      900
gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caaccccggg aggagcagtt caacagcact      960
tccgctcag tcagtgaact tccatcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagttc     1020
aaatgcaggg tcaacagtgc agcttccct gcccccctcg agaaaaccat ctccaaaacc     1080
aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac accattccac ctcccaagga gcagatggcc     1140
aaggataaag tcagttctgac ctgcatgata acagacttct tccctgaaga cttactgtg     1200
gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga aactcagcc catcatggac     1260
acagatggct cttacttcgt ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca     1320
ggaaataact tcacctgctc tgtgttacat gagggcctgc acaaccacca tactgagaag     1380
agcctctccc actctcctgg taaatga                                           1407

```

5 <210> 39
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 39

Asp His Tyr Met Ser
 1 5

10 <210> 40
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 40

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

Gly

20 <210> 41
 <211> 10
 <212> PRT

ES 2 815 677 T3

<400> 47

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

5 <210> 48
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

10 <400> 48

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn
 1 5 10 15

15 <210> 49
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

20 <400> 49

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5

25 <210> 50
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 50

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr
 1 5

30 <210> 51
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Quimera de conejo-ratón

<400> 51

Ser Tyr Trp Met Asn
 1 5

40 <210> 52
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Quimera de conejo-ratón

45 <400> 52

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

50 <210> 53
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Quimera de conejo-ratón

<400> 53

55 Asn Trp Asn Leu
 1

<210> 54

ES 2 815 677 T3

<211> 13
 <212> PRI
 <213> Quimera de conejo-ratón

5 <400> 54

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ala
 1 5 10

<210> 55
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Quimera de conejo-ratón

10

<400> 55

15

Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser
 1 5

<210> 56
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Quimera de conejo-ratón

20

<400> 56

Gln Gly Ala Tyr Asn Asp Val Ile Tyr Ala
 1 5 10

25

<210> 57
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

30

<400> 57

Thr Ser Gly Met Gly Val Gly
 1 5

35

<210> 58
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

40

<400> 58

His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Val Leu Lys Ser
 1 5 10 15

45

<210> 59
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

50

<400> 59

Glu Asp Phe Asp Tyr Asp Glu Glu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

55

<210> 60
 <211> 10
 <212> PRT

ES 2 815 677 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 60

5 Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Phe Val Asp
1 5 10

<210> 61

<211> 7

<212> PRT

10 <213> *Mus musculus*

<400> 61

15 Arg Thr Ser Asn Leu Gly Phe
1 5

<210> 62

<211> 9

<212> PRT

20 <213> *Mus musculus*

<400> 62

Gln Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Pro Thr

1 5

25 <210> 63

<211> 20

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

30 <400> 63

Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp
1 5 10 15

Trp Arg Pro Ser
20

35 <210> 64

<211> 20

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 64

40

Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp
1 5 10 15

Arg Pro Ser Gly
20

45 <210> 65

<211> 20

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 65

ES 2 815 677 T3

Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg
 1 5 10 15

Pro Ser Gly Pro
 20

5 <210> 66
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 66

Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro
 1 5 10 15

Ser Gly Pro Asp
 20

10 <210> 67
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 15 <400> 67

Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser
 1 5 10 15

Gly Pro Asp Phe
 20

20 <210> 68
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 68

Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser Gly
 1 5 10 15

Pro Asp Phe Arg
 20

30 <210> 69
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35 <400> 69

Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Asp Phe Arg Cys
 20

40 <210> 70
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 815 677 T3

<400> 70

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

5
 <210> 71
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10
 <400> 71

Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys
 1 5

15
 <210> 72
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20
 <400> 72

Cys Arg Glu Leu His Phe Thr Arg
 1 5

25
 <210> 73
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30
 <400> 73

Cys Ile Pro Asp Arg Tyr Arg
 1 5

35
 <210> 74
 <211> 399
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

45
 <400> 74

atggacacga	gggccccccac	tcagctgctg	gggctcctgc	tgctctggct	cccaggtgcc	60
acatttgctc	aagttctgac	ccagagtcca	agcagttctc	ccgccagcgt	aggcgatcgt	120
gtgactatta	cctgtcaatc	tagtcagagc	gtgtatgata	acaattggct	ggcgtggtac	180
cagcaaaaac	cgggcaaaagc	cccgaagctg	ctcatctatg	acgcgtccga	tctggctagc	240
ggtgtgccaa	gccgtttcag	tggcagtggc	agcgggtactg	actttaccct	cacaatttcg	300
tctctccagc	cggaagattt	cgccaattac	tattgtcaag	gtgcttacia	cgatgtgatt	360
tatgccttcg	gtcagggcac	taaagtagaa	atcaaactg			399

50
 <210> 75
 <211> 133

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Polipéptido sintético

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
 10
 <400> 75

 Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

 Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 20 25 30

 Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser
 35 40 45

 Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 50 55 60

 Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser
 65 70 75 80

 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 85 90 95

 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 100 105 110

 Gln Gly Ala Tyr Asn Asp Val Ile Tyr Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 115 120 125

 Val Glu Ile Lys Arg
 130

15 <210> 76
 <211> 393
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <220>
 <221> misc_feature
 25 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

 <400> 76

ES 2 815 677 T3

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccaactgtgag 60
 gtgcagctgt tggagtctgg aggcgggctt gtccagcctg gagggagcct gcgtctctct 120
 tgtgcagcaa gcggcttcag cttatcctct tactggatga attgggtgcg gcaggcacct 180
 ggggaagggcc tggagtgggt gggcaccatt gattccggag gccgtacaga ctacgcgtct 240

 tgggcaaagg gccgtttcac catttcccgc gacaactcca aaaataccat gtacctccag 300
 atgaactctc tccgcgcaga ggacacagca cgttattact gtgcacgcaa ctggaatctg 360
 tggggcaag gtactcttgt aacagtctcg agc 393

5 <210> 77
 <211> 131
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polipéptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15 <400> 77

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
 1 5 10 15

 Val His Cys Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
 20 25 30

 Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu
 35 40 45

 Ser Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60

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

 Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 85 90 95

 Met Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Arg Tyr
 100 105 110

 Tyr Cys Ala Arg Asn Trp Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 115 120 125

 Val Ser Ser
 130

20 <210> 78
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

ES 2 815 677 T3

<400> 78

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

5 <210> 79
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

10 <400> 79

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
1 5

15 <210> 80
<211> 9
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

20 <400> 80

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

25 <210> 81
<211> 11
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 81

30 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

35 <210> 82
<211> 24
<212> PRT
<213> *Rattus norvegicus*

<400> 82

Gln Gly Trp Gln Ala Phe Lys Asn Asp Ala Thr Glu Ile Ile Pro Gly
1 5 10 15

Leu Arg Glu Tyr Pro Glu Pro Pro
20

40 <210> 83
<211> 20
<212> PRT
<213> *Rattus norvegicus*

45 <400> 83

Thr Glu Ile Ile Pro Gly Leu Arg Glu Tyr Pro Glu Pro Pro Gln Glu
1 5 10 15

Leu Glu Asn Asn
20

50 <210> 84
<211> 20
<212> PRT

ES 2 815 677 T3

<213> *Rattus norvegicus*

<400> 84

Pro Glu Pro Pro Gln Glu Leu Glu Asn Asn Gln Thr Met Asn Arg Ala
1 5 10 15

Glu Asn Gly Gly
20

5

<210> 85

<211> 20

<212> PRT

10 <213> *Rattus norvegicus*

<400> 85

Glu Asn Gly Gly Arg Pro Pro His His Pro Tyr Asp Thr Lys Asp Val
1 5 10 15

Ser Glu Tyr Ser
20

15

<210> 86

<211> 14

<212> PRT

20 <213> *Rattus norvegicus*

<400> 86

Cys Arg Glu Leu His Tyr Thr Arg Phe Val Thr Asp Gly Pro
1 5 10

25

<210> 87

<211> 25

<212> PRT

<213> *Rattus norvegicus*

30

<400> 87

Cys Arg Glu Leu His Tyr Thr Arg Phe Val Thr Asp Gly Pro Ser Arg
1 5 10 15

Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val
20 25

35

<210> 88

<211> 23

<212> PRT

<213> *Rattus norvegicus*

<400> 88

40

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

Gly Pro Arg Ala Arg Leu Leu
20

<210> 89

<211> 25

<212> PRT
 <213> *Rattus norvegicus*

<400> 89

5
 Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Val Lys Trp
 1 5 10 15
 Trp Arg Pro Asn Gly Pro Asp Phe Arg
 20 25

<210> 90
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Rattus norvegicus*

<400> 90

10
 Arg Ala Gln Arg Val Gln Leu Leu Cys Pro Gly Gly Ala Ala Pro Arg
 1 5 10 15
 Ser Arg Lys Val
 20

<210> 91
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> *Rattus norvegicus*

<400> 91

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

<210> 92
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> *Rattus norvegicus*

<400> 92

20
 Lys Arg Leu Thr Arg Phe His Asn Gln Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly
 1 5 10 15
 Pro Glu Thr Ala Arg Pro Gln
 20

<210> 93
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> *Rattus norvegicus*

<400> 93

25
 Ile Pro Asp Arg Tyr Ala Gln Arg Val Gln Leu Leu Ser Pro Gly Gly
 1 5 10 15

<210> 94
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> *Rattus norvegicus*

<400> 94

ES 2 815 677 T3

Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly Pro Glu Thr Ala Arg Pro Gln Lys Gly
 1 5 10 15

Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala Arg
 20

5
 <210> 95
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> *Rattus norvegicus*

10
 <400> 95

Lys Gly Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala Arg Gly Ala Lys Ala Asn Gln
 1 5 10 15

Ala Glu Leu Glu Asn Ala Tyr
 20

15
 <210> 96
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> *Rattus norvegicus*

<400> 96

Pro Asn Ala Ile Gly Arg Val Lys Trp Trp Arg Pro Asn Gly Pro Asp
 1 5 10 15

20
 Phe Arg

25
 <210> 97
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> *Rattus norvegicus*

<400> 97

Lys Trp Trp Arg Pro Asn Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg
 1 5 10 15

30
 Tyr Arg Ala Gln Arg Val
 20

35
 <210> 98
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> *Rattus norvegicus*

<400> 98

ES 2 815 677 T3

Met Gln Leu Ser Leu Ala Pro Cys Leu Ala Cys Leu Leu Val His Ala
 1 5 10 15

Ala Phe Val Ala Val Glu Ser Gln Gly Trp Gln Ala Phe Lys Asn Asp
 20 25 30

Ala Thr Glu Ile Ile Pro Gly Leu Arg Glu Tyr Pro Glu Pro Pro Gln
 35 40 45

Glu Leu Glu Asn Asn Gln Thr Met Asn Arg Ala Glu Asn Gly Gly Arg
 50 55 60

Pro Pro His His Pro Tyr Asp Thr Lys Asp Val Ser Glu Tyr Ser Cys
 65 70 75 80

Arg Glu Leu His Tyr Thr Arg Phe Val Thr Asp Gly Pro Cys Arg Ser
 85 90 95

Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val Cys Ser Gly Gln Cys Gly Pro Ala
 100 105 110

Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Val Lys Trp Trp Arg Pro Asn
 115 120 125

Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg Tyr Arg Ala Gln Arg Val
 130 135 140

Gln Leu Leu Cys Pro Gly Gly Ala Ala Pro Arg Ser Arg Lys Val Arg
 145 150 155 160

Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys Lys Arg Leu Thr Arg Phe His Asn Gln
 165 170 175

Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly Pro Glu Thr Ala Arg Pro Gln Lys Gly
 180 185 190

Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala Arg Gly Ala Lys Ala Asn Gln Ala Glu
 195 200 205

Leu Glu Asn Ala Tyr
 210

<210> 99
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 99

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
 1 5

<210> 100
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

ES 2 815 677 T3

<400> 100

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

5 <210> 101
<211> 11
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

10 <400> 101

Arg Ala Ser Gln Val Ile Thr Asn Tyr Leu Tyr
1 5 10

15 <210> 102
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

20 <400> 102

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
1 5

25 <210> 103
<211> 9
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 103

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

30 <210> 104
<211> 11
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 104

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

40 <210> 105
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

45 <400> 105

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
1 5

50 <210> 106
<211> 9
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

55 <400> 106

ES 2 815 677 T3

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

5 <210> 107
<211> 11
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 107

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

15 <210> 108
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 108

20 Tyr Thr Ser Arg Leu Phe Ser
1 5

25 <210> 109
<211> 9
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 109

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

30 <210> 110
<211> 11
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

35 <400> 110

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

40 <210> 111
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

45 <400> 111

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
1 5

50 <210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 112

55 Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

ES 2 815 677 T3

<210> 113
<211> 11
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

5

<400> 113

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

10 <210> 114
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

15 <400> 114

Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

20 <210> 115
<211> 9
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

25 <400> 115

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

30 <210> 116
<211> 12
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 116

Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu His
1 5 10

35

<210> 117
<211> 213
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

40

<400> 117

ES 2 815 677 T3

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met
 20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
 35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
 85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
 100 105 110

Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
 115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
 130 135 140

Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
 145 150 155 160

Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
 165 170 175

Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
 180 185 190

Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
 195 200 205

Asn Arg Asn Glu Cys
 210

<210> 118
 <211> 642
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 <400> 118

5

ES 2 815 677 T3

```

caaattgttc tctcccagtc tccagcaatc ctgtctacat ctccagggga gaaggtcaca      60
atgacttgca gggccagctc aagtgtatat tacatgcact ggtaccagca gaagccagga      120
tcctccccc aaccctggat ttatgccaca tccaacctgg cttctggagt ccctgttcgc      180
ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcaciaa tcaccagagt ggaggctgaa      240
gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtgacc cactcacgtt cggtgctggg      300
accaagctgg agctgaaacg ggetgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc      360
agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtcgtgtgct tcttgaaciaa cttctacccc      420
aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac      480
agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcaogttg      540
accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca      600
acttcaccca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag                          642

```

<210> 119
 <211> 235
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 119

```

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
1          5          10          15

```

```

Val Ile Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile
20          25          30

```

10

ES 2 815 677 T3

Leu Ser Thr Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45

Ser Ser Val Tyr Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser
 50 55 60

Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
 65 70 75 80

Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile
 85 90 95

Thr Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
 100 105 110

Ser Ser Asp Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 115 120 125

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
 130 135 140

Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
 145 150 155 160

Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
 165 170 175

Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 180 185 190

Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
 195 200 205

Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
 210 215 220

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210> 120
 <211> 708
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 120

atggattttc aagtcagat tttcagcttc ctgctaataca gtgcttcagt cattatgtcc 60
 aggggacaaa ttgttctctc ccagttctcca gcaatcctgt ctacatctcc aggggagaag 120
 gtcacaatga cttgcagggc cagctcaagt gtatattaca tgcactggta ccagcagaag 180

5

10

ES 2 815 677 T3

ccaggatcct cccccaaacc ctggatttat gccacatcca acctggcttc tggagtcctt 240
 gttcgttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcac cagagtggag 300
 gctgaagatg ctgccactta ttactgccag cagtggagta gtgaccact cacgttcggt 360
 gctgggacca agctggagct gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 420
 ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 480
 taccctaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 540
 ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc 600
 acgtgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 660
 acatcaactt caccattgt caagagcttc aacaggaatg agtgtag 708

<210> 121
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 121

Glu Val Gln Val Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Leu Asp Pro Glu Asp Gly Glu Ser Asp Tyr Ala Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Asp Lys Ala Ile Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Glu Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
 115 120 125
 Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
 130 135 140
 Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

10

ES 2 815 677 T3

Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
 405 410 415

Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
 420 425 430

His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

5 <210> 122
 <211> 1338
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 122

gaggttcagg tgcagcagtc tgggccagaa cttgtgaagc caggggcctc agtcaagttg	60
tcttgccacag cttctggctt caacattaaa gactacttta tacactgggt gaagcagagg	120
cctgaacagg gectggagtg gattggaagg cttgatcctg aggatggtga aagtgattat	180
gccccgaagt tccaggacaa ggccattatg acagcagaca catcatcaa cacagcctat	240
cttcagctca gaagcctgac atctgaggac actgccatct attattgtga gagagaggac	300
tacgatggta cctacacctt ttttccttac tggggccaag ggactctggt cactgtctct	360
gcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccaactggccc ctggatctgc tgcccaaact	420
aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggtatt tccctgagcc agtgacagtg	480
acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct	540
gacctctaca ctctgagcag ctcaagtact gtcccctcca gcacctggcc cagcgagacc	600
gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc	660
agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcctc tgtcttcctc	720
ttccccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctccctaaggc cacgtgtggt	780
gtggtagaca tcagcaagga tgatcccag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg	840
gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccgg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca	900
gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg	960
gtcaacagtg cagctttccc tgccccctc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga	1020
ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccagg agcagatggc caaggataaa	1080
gtcagctctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag	1140
tggaatgggc agccagcggg gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc	1200
tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact	1260
ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gacccctccc	1320
cactctcctg gtaaatga	1338

10
 15 <210> 123
 <211> 464
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 123

ES 2 815 677 T3

Met Lys Cys Ser Trp Val Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
 1 5 10 15

Val Asn Ser Glu Val Gln Val Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
 20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile
 35 40 45

Lys Asp Tyr Phe Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Ile Gly Arg Leu Asp Pro Glu Asp Gly Glu Ser Asp Tyr Ala
 65 70 75 80

Pro Lys Phe Gln Asp Lys Ala Ile Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn
 85 90 95

Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Glu Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro
 115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr
 130 135 140

Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn
 145 150 155 160

Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro
 165 170 175

Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr
 180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val
 195 200 205

Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val
 210 215 220

ES 2 815 677 T3

Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg
 225 230 235 240

Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser
 245 250 255

Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu
 260 265 270

Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro
 275 280 285

Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala
 290 295 300

Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val
 305 310 315 320

Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe
 325 330 335

Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 340 345 350

Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile
 355 360 365

Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys
 370 375 380

Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp
 385 390 395 400

Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp
 405 410 415

Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser
 420 425 430

Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly
 435 440 445

Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210> 124
 <211> 1395
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 124

ES 2 815 677 T3

atgaaatgca gctgggtcat cttcttctg atggcagtg t tacaggggt caattcagag 60
gttcagggtgc agcagctctgg gccagaactt gtgaagccag ggcctcagt caagttgtcc 120
tgcacagctt ctggcttcaa cattaagac tactttatac actgggtgaa gcagaggcct 180
gaacagggcc tggagtggat tggaaagctt gatcctgagg atggtgaaag tgattatgcc 240
ccgaagttcc aggacaaggc cattatgaca gcagacacat catccaacac agcctatctt 300
cagctcagaa gcctgacatc tgaggacact gccatctatt attgtgagag agaggactac 360
gatggtacct acacctttt tcttactgg ggccaaggga ctctgggtcac tgtctctgca 420
gccaaaacga ccccccatc tgtctatcca ctggccctg gatctgctgc ccaaactaac 480
tccatggtga ccctgggatg cctggtcaag ggctatctcc ctgagccagt gacagtgacc 540
tggaaactctg gatecctgtc cagcgggtg cacaccttc cagctgtcct gcagtctgac 600
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag cgagaccgtc 660
acctgcaacg ttgcccacc gccccagcag accaaggtgg acaagaaaat tgtgcccagg 720
gattgtgggt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt ctcatcttc 780
cccccaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaagggtcac gtgtgtgtg 840
gtagacatca gcaaggatga tcccaggtc cagttcagct ggtttgtaga tgatgtggag 900
gtgcacacag ctcagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 960
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc 1020
aacagtgacg ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg 1080
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1140
agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtg 1200
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1260
tacttcatct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 1320
acctgctctg tgttacatga ggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctccac 1380
tctcctggta aatga 1395

<210> 125
<211> 215
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 125

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

5

10

ES 2 815 677 T3

```

gttcgcttca gtggcagtgg atctgggacc tcttattctc tcacaatcag cagcatggag      240
gctgaggatg ctgccactta ttactgtcaa cagtggagta gttaccact caggttcggc      300
gctgggacca agctggagct gagacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca      360
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc      420
taccccaag acatcaatgt caagtggag attgatggca gtgaacgaca aatggcgtc      480
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc      540
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggg cactcacaag      600
acatcaactt cacccattgt caagagcttc aacaggaatg agtggttag      648

```

<210> 127

<211> 237

5 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 127

```

Met Asp Phe His Val Gln Ile Phe Ser Phe Met Leu Ile Ser Val Thr
 1                               5                               10                               15

Val Ile Leu Ser Ser Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu
                               20                               25                               30

Met Ala Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser
                               35                               40                               45

Ser Thr Ile Ser Ser Asn His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Ser Asp
 50                               55                               60

Thr Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
65                               70                               75                               80

Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
                               85                               90                               95

Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
                               100                              105                              110

Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu
                               115                              120                              125

Leu Arg Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser
130                              135                              140

Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn
145                              150                              155                              160

```

10

ES 2 815 677 T3

Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser
 165 170 175

Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys
 180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu
 195 200 205

Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser
 210 215 220

Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210> 128
 <211> 714
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 128

atggattttc atgtgcagat tttcagcttc atgctaataca gtgtcacagt cattttgtcc 60
 agtggagaaa ttgtgctcac ccagtcctcca gcactcatgg ctgcatctcc gggggagaag 120
 gtcaccatca cctgcagtggt cagttcaact ataagttcca accacttgca ctggttccag 180
 cagaagtcag acacctcccc caaacctgg atttatggca catccaacct ggcttctgga 240
 gtccctgttc gcttcagtggt cagtggatct gggacctctt attctctcac aatcagcagc 300
 atggaggctg aggatgctgc cacttattac tgtcaacagt ggagtagtta cccactcacg 360
 ttggcgctg ggaccaagct ggagctgaga cgggctgatg ctgcaccaac tgtatccatc 420
 ttcccacat ccagtgagca gttaacatct ggaggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac 480
 aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag tgggaagattg atggcagtga acgacaaaat 540
 ggcgtcctga acagttggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc 600
 accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctatacctg tgaggccact 660
 cacaagacat caacttcacc cattgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg ttag 714

10

<210> 129
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 129

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

Leu Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe

ES 2 815 677 T3

			20					25					30			
Tyr	Leu	His	Trp	Met	Arg	Gln	Arg	Pro	Glu	Gln	Gly	Leu	Asp	Trp	Ile	
		35					40					45				
Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Glu	Asn	Gly	Asp	Thr	Leu	Tyr	Asp	Pro	Lys	Phe	
	50					55					60					
Gln	Asp	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Ser	Asn	Thr	Ala	Tyr	
65					70					75					80	
Leu	Gln	Leu	Ser	Gly	Leu	Thr	Ser	Glu	Thr	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85					90					95		
Ser	Arg	Glu	Ala	Asp	Tyr	Phe	His	Asp	Gly	Thr	Ser	Tyr	Trp	Tyr	Phe	
			100					105					110			
Asp	Val	Trp	Gly	Ala	Gly	Thr	Thr	Ile	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	
		115						120					125			
Thr	Pro	Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	
	130					135					140					
Asn	Ser	Met	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	
145					150					155					160	
Pro	Val	Thr	Val	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	
				165					170					175		
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	
			180					185					190			
Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	
		195					200					205				
Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	
	210					215					220					
Arg	Asp	Cys	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	
225					230					235					240	
Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	
				245					250					255		
Leu	Thr	Pro	Lys	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp	
			260					265					270			

Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr
 275 280 285

Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser
 290 295 300

Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln
 370 375 380

Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met
 385 390 395 400

Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys
 405 410 415

Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
 420 425 430

Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 130
 <211> 1350
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 130

gaggttcagc tgcagcagtc tggggctgaa cttgtgaggc caggggcctt agtcaagttg 60
 tectgcacag cttctgactt caacattaaa gacttctatc tacactggat gaggcagcgg 120
 cctgaacagg gcctggactg gattggaagg attgatcctg agaatggtga tactttatat 180
 gaccogaagt tccaggacaa ggccactctt acaacagaca catcctccaa cacagcctac 240
 ctgcagctca gcggcctgac atctgagacc actgcccgtct attactgttc tagagagcgg 300

5

10

ES 2 815 677 T3

gattatttcc acgatggtac ctctactgg tacttcgatg tctggggcgc agggaccaca 360
atcacctgtct cctcagccaa aacgacaccc ccattctgtct atccactggc ccttggatct 420
gctgccc aaa ctaactccat ggtgaccctg ggatgcctgg tcaagggcta tttccctgag 480
ccagtgcag tgacctgaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac ctccccagct 540
gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtcccctc cagcacctgg 600
cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc caccggcca gcagaccaa ggtggacaag 660
aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag ccttgcata gtacagtccc agaagtatca 720
tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgctca ccattactct gactcctaag 780
gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctggttt 840
gtagatgatg tggagggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900
actttccgct cagtcagtga actteccatc atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag 960
ttcaa atgca gggtaacag tgcagctttc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020
accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg 1080
gccaaaggata aagtcagtct gacctgc atg ataacagact tcttccctga agacattact 1140
gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaactca gcccatcatg 1200
gacacagatg gctottactt catctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag 1260
gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag 1320
aagagcctct cccactctcc tggtaa atga 1350

<210> 131
<211> 468
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

5

<400> 131

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

10

Pro Lys Phe Gln Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Thr Thr Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ser Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr
 115 120 125
 Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Ile Thr Val Ser Ser
 130 135 140
 Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
 145 150 155 160
 Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
 165 170 175
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
 195 200 205
 Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
 210 215 220
 Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
 225 230 235 240
 Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
 245 250 255
 Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
 260 265 270
 Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
 275 280 285
 Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
 290 295 300
 Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 305 310 315 320
 Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
 325 330 335

ES 2 815 677 T3

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
 340 345 350

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
 355 360 365

Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
 370 375 380

Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
 385 390 395 400

Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
 405 410 415

Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn
 420 425 430

Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
 435 440 445

Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
 450 455 460

Ser Pro Gly Lys
 465

<210> 132
 <211> 1407
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 132

atgaaatgca gctgggtcat cttcttctg atggcagtgg ttacaggggt caattcagag 60
 gttcagctgc agcagctctgg ggctgaactt gtgaggccag gggccttagt caagttgtcc 120
 tgcacagctt ctgacttcaa cattaagac ttctatctac actggatgag gcagcggcct 180
 gaacagggcc tggactggat tggaaggatt gatcctgaga atggtgatac tttatatgac 240
 ccgaagtcc aggacaaggc cactcttaca acagacacat cctccaacac agcctacctg 300
 cagctcagcg gcctgacatc tgagaccact gccgtctatt actggtctag agaggcggat 360
 tatttccaag atggtacctc ctactggtac ttcgatgtct ggggcgcagg gaccacaatc 420
 accgtctcct cagccaaaac gacaccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct 480
 gcccaaacta actccatggt gaccctggga tgccctggta agggctatct cctgagcca 540
 gtgacagtga cctggaactc tggatccctg tccagcggtg tgcacacctt cccagctgtc 600
 ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc tcagtgactg tcccctccag cacctggccc 660

10

ES 2 815 677 T3

```

agcgagaccg tcacctgcaa cgttgcccac cgggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa      720
attgtgccc a gggattgtgg ttgtaagcct tgcataatgta cagtcccaga agtatcatct      780
gtcttcatct tccccccaaa gcccaaggat gtgctcacca ttactctgac tcctaaggtc      840
acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatccccgagg tccagttcag ctggtttgta      900
gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caacccccggg aggagcagtt caacagcact      960
ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagttc     1020
aaatgcaggg tcaacagtg c agctttccct gccccatcg agaaaacat ctccaaaacc     1080
aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac accattccac ctcccaagga gcagatggcc     1140
aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata acagacttct tcctgaaga cattactgtg     1200
gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga aactcagcc catcatggac     1260
acagatggct cttacttcat ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctggggaggca     1320
ggaaataact tcacctgctc tgtgttacat gagggcctgc acaaccacca tactgagaag     1380
agcctctccc actctcctgg taaatga                                           1407

```

<210> 133
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 133

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ile Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1           5           10           15

Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
          20           25           30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
          35           40           45

Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50           55           60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
          85           90           95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
          100          105          110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly

```

10

ES 2 815 677 T3

115	120	125
Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile		
130	135	140
Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu		
145	150	155
Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser		
165	170	175
Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr		
180	185	190
Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser		
195	200	205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys		
210		

<210> 134
 <211> 645
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 134

gatataccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggctctcc	60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actgggatca gcagaaacca	120
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggtgc tggaaacagat tattctctca ccatttaciaa cctggagcaa	240
gaagattttg ccacttactt ttgccaaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg	300
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctteccacca	360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac	420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg	480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcag	540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca	600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag	645

10

<210> 135
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 135

ES 2 815 677 T3

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ile Thr Ser Ser Leu Ser
 20 25 30

Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
 35 40 45

Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe
 50 55 60

Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser
 65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr
 85 90 95

Asn Leu Glu Gln Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
 100 105 110

Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 115 120 125

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
 130 135 140

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 145 150 155 160

Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
 165 170 175

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 195 200 205

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 210 215 220

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230

<210> 136
 <211> 705
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 136

ES 2 815 677 T3

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttgggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt      60
gatatccaga tgacacagat tacatectcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc      120
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actgggatca gcagaaacca      180
gatggaactt ttaaactcct tatctctctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca      240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttacia cctggagcaa      300
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg      360
gggaccaagc tggaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctteccacca      420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caactctac      480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg      540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcag      600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca      660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag                          705

```

<210> 137
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 137

```

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

```

10

ES 2 815 677 T3

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
 115 120 125
 Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
 130 135 140
 Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
 195 200 205
 His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
 210 215 220
 Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
 245 250 255
 Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
 275 280 285
 Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
 290 295 300
 Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
 305 310 315 320
 Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
 340 345 350
 Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
 355 360 365

ES 2 815 677 T3

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
 405 410 415

Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
 420 425 430

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 138
 <211> 1344
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 138

gaggccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcttgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcaactgggt gaagcagaac 120
 caaggaaaga ccctagagtg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac 180
 aaccagaagt tcaagggcea ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300
 tacgatgata tctacgacga ctggctactc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
 gtctcctcag ccaaaacgac acccccactc gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
 caaactaact ccatgggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
 acagtgaact ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtc acaccttccc agctgtcctg 540
 cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
 gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
 gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
 ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctccaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
 tgtgttggtg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat 840
 gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa cccggggagg agcagttcaa cagcactttc 900
 cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
 tgcagggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacccaa 1020
 ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
 gataaagtca gtctgacctg catgataaca gactttcttc ctgaagacat tactgtggag 1140
 tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200
 gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
 aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctcccact ctctggtaa atga 1344

10

ES 2 815 677 T3

<210> 139
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 139

Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1 5 10 15

Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys
 20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu
 50 55 60

Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn
 65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr
 85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr
 115 120 125

Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
 130 135 140

Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln
 145 150 155 160

Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
 165 170 175

Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val
 180 185 190

ES 2 815 677 T3

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
 195 200 205
 Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
 210 215 220
 Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val
 225 230 235 240
 Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
 245 250 255
 Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile
 260 265 270
 Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp
 275 280 285
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
 290 295 300
 Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 305 310 315 320
 Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr
 355 360 365
 Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
 370 375 380
 Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
 385 390 395 400
 Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile
 405 410 415
 Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
 420 425 430
 Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
 435 440 445
 Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 455 460
 Gly Lys
 465

ES 2 815 677 T3

<210> 140
 <211> 1401
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 140

```

atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag      60
gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc      120
tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa      180
ggaaagaccc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtgggtggtg tggttacaac      240
cagaagttca agggcaaggg cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg      300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagttctatt actgtgcaag attgggctac      360
gatgatattc acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcacctgc      420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa      480
actaaactca tgggtgacct gggatgacct gtcaagggct atttccctga gccagtgaca      540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag      600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gccagcggag      660
accgtcacct gcaacgttgc ccaccgggc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg      720
cccagggatt gtggttghta gccttgcata tgtacagtc cagaagtatc atctgtcttc      780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt      840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat      900
gtggaggtgc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc      960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaattgc     1020
agggtcaaca gtgcagcttt cctgcccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc     1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat     1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg     1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat     1260
ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat     1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc     1380
tcccactctc ctggtaaattg a                                     1401
    
```

10 <210> 141
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Polipéptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 20 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 141

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

5 <210> 142
 <211> 642
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15 <400> 142

ES 2 815 677 T3

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctctccgcat ccgtaggcga ccgcgtaacc      60
ataacatgta gagcatctca agatatttcc aactatttga attggtacca acaaaaaccc      120
ggcaaagcac ctaaactcct catttactat acatcaagac tcctctcgg cgttccatca      180
cgattctcag gctccggctc cggcacagat ttcacactca ctatttctct cctecaacca      240
gaagattttg caacctatta ctgtcaacaa ggcgatacac tcccatacac attcggcggc      300
ggcacaaaag ttgaaattaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca      360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgtttgtg gcctgctgaa taacttctat      420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag      480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg      540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccacagggc      600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt                          642

```

- 5 <210> 143
- <211> 236
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Polipéptido sintético
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
- 15 <400> 143

```

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1          5          10          15

```

ES 2 815 677 T3

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 50 55 60

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val
 65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 100 105 110

Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
 115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

- 5 <210> 144
- <211> 708
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Polinucleótido sintético
- <220>
- <221> misc_feature
- <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
- 15 <400> 144

ES 2 815 677 T3

```

atggacatga gggccccgc tcagctcctg gggtcctgc tactctggct ccgagggtgcc      60
agatgtgaca tccagatgac ccagctctcca tctcctctct ccgcatccgt aggcgaccgc      120
gtaaccataa catgtagagc atctcaagat atttccaact atttgaattg gtaccaacaa      180
aaaccgggca aagcacctaa actcctcatt tactatacat caagactcct ctccggcggtt      240
ccatcacgat tctcaggctc cggctccggc acagatttca cactcaetat ttcctccctc      300
caaccagaag attttgcaac ctattactgt caacaaggcg atacactccc atacacattc      360
ggcggcggca caaaagttga aattaaacgt acggtggctg caccatctgt ctccatcttc      420
ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac      480
ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aagggtgata acgccctcca atcgggtaac      540
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc      600
ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat      660
cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt      708

```

- 5 <210> 145
- <211> 449
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Polipéptido sintético
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
- 15 <400> 145

```

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

```

ES 2 815 677 T3

65					70						75					80
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85					90					95		
Ala	Arg	Leu	Gly	Tyr	Asp	Asp	Ile	Tyr	Asp	Asp	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	
			100					105					110			
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	
		115					120					125				
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	
	130					135					140					
Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	
145					150					155					160	
Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	
				165					170					175		
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	
			180					185					190			
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	
		195					200					205				
Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg	Lys	
	210					215					220					
Cys	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	
225					230					235					240	
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	
				245					250					255		
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	
			260					265					270			
Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	
		275					280					285				
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	
	290					295					300					
Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	
305					310					315					320	

ES 2 815 677 T3

```

acctccgaga gcacagcggc cctgggctgc ctggccaagg actacttccc cgaaccgggtg      480
acgggtgtcgt ggaactcagg cgctctgacc agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta      540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag caacttcggc      600
accagacct acacctgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaca      660
gttgagcgcga aatgttgtgt cgagtgccca ccgtgccag caccacctgt ggcaggaccg      720
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacacctca tgatctcccg gacctctgag      780
gtcacgtgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccccg aggtccagtt caactggtae      840
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaa acaaagccac gggaggagca gttcaacagc      900
acgttccgtg tggtcagcgt cctcaccgtt gtgcaccagg actggctgaa cggcaaggag      960
tacaagtgca aggtctccaa caaaggcctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa     1020
accaaagggc agccccgaga accacaggtg tacacctgc ccccatcccg ggaggagatg     1080
accaagaacc aggtcagcct .gacctgcctg gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc     1140
gtggagtggtg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacacc tcccatgctg     1200
gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag     1260
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag     1320
aagagcctct cctgtctcc gggtaaa                                     1347

```

<210> 147

<211> 468

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Polipéptido sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15 <400> 147

```

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1          5          10          15

Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
          20          25          30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
          35          40          45

Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
 50          55          60

```

ES 2 815 677 T3

Glu Trp Met Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn
 65 70 75 80
 Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr
 115 120 125
 Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
 130 135 140
 Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
 145 150 155 160
 Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
 165 170 175
 Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
 180 185 190
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
 195 200 205
 Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr
 210 215 220
 Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val
 225 230 235 240
 Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
 245 250 255
 Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 260 265 270
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 275 280 285
 His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 290 295 300
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 305 310 315 320

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
 325 330 335

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
 340 345 350

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 355 360 365

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 370 375 380

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 385 390 395 400

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 405 410 415

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 420 425 430

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 435 440 445

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 450 455 460

Ser Pro Gly Lys
 465

<210> 148
 <211> 1404
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 148

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccaactccgag      60
gtgcagctgg tgcagagcgg cgccgaggta aaaaaaccag gagcaagcgt taaagtttct      120
tgtaaagcaa gcggatatac atttacagat tacaacatgc attgggtaag acaagcgcca      180
ggacaaggat tggaatggat gggcgaaatt aaccctaata gtggaggagc aggctacaat      240
caaaaattca aaggagagat tacaatgaca acagacacaa gcaattcaac agcatatatg      300
gaactgcat cacttagaag cgacgatata gctgtatact attgcgcacg acttgggtat      360
gatgatatat atgatgactg gtatttcgat gtttggggcc agggaacaac agttaccgtc      420
tctagtgcct ccaccaaggg cccatcggtc ttccccctgg cgccctgctc caggagcacc      480
tccgagagca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg      540
    
```

10

ES 2 815 677 T3

```

gtgtcgtgga actcaggcgc tctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccagc tgtcctacag      600
tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcaa cttcggcacc      660
cagacctaca cctgcaacgt agatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagacagtt      720
gagcgcaaat gttgtgtcga gtgcccaccg tgcccagcac cacctgtggc aggaccgtca      780
gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac cctgagggtc      840
acgtgcgtag tggtagacgt gagccacgaa gaccccagg tccagttcaa ctggtacgtg      900
gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccacggg aggagcagtt caacagcacg      960
ttccgtgtgg tcagcgtcct caccgttgtg caccaggact ggctgaacgg caaggagtac     1020
aagtgcaggg tctccaacaa aggcctccca gccccatcg agaaaacat ctccaaaacc     1080
aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga ggagatgacc     1140
aagaaccagg tcagcctgac ctgectgtc aaaggcttct accccagcga catcgccgtg     1200
gagtgaggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacacctcc catgctggac     1260
tccgacggct ccttcttctt ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag     1320
gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggtctctg acaaccacta cacgcagaag     1380
agcctctccc tgtctccggg taaa                                             1404

```

<210> 149
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 149

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1           5           10           15

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

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Leu Lys Leu Leu Ile
35           40           45

Phe Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50           55           60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
85           90           95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg Arg Ala Asp Ala Ala

```

10

ES 2 815 677 T3

	100		105		110
Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly	115		120		125
Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile	130		135		140
Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu	145		150		155
Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser		165		170	175
Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr		180		185	190
Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser		195		200	205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys	210				

<210> 150
 <211> 645
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 150

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgect ctctgggaga cagagtcacc	60
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtttca gcagaaacca	120
gatggaactc ttaaactcct gatcttctac acatcaagat tacactcagg agttccatca	180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa	240
gaagatattg ccacttaact ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcgggggg	300
gggaccaagc tggaaataag acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca	360
tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac	420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg	480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcag	540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca	600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag	645

10

<210> 151
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 151

ES 2 815 677 T3

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
20 25 30

Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
35 40 45

Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Leu
50 55 60

Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
100 105 110

Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg Arg
115 120 125

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
130 135 140

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160

Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
165 170 175

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
195 200 205

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
210 215 220

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230

<210> 152
<211> 705
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

5

<400> 152

ES 2 815 677 T3

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggctct ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt      60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc      120
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actgggttca gcagaaacca      180
gatggaactc ttaaactect gatctctctac acatcaagat tacactcagg agttccatca      240
aggttcagtg gcagtggttc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa      300
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcgggggg      360
gggaccaagc tggaaataag acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctcccacca      420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac      480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctctg      540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag cacctcacg      600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca      660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag                          705

```

<210> 153
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 153

```

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

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

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35          40          45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50          55          60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80

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

Ala Arg Leu Val Tyr Asp Gly Ser Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val

```

10

ES 2 815 677 T3

			100					105						110			
Trp	Gly	Ala	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	Thr	Pro		
		115					120					125					
Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	Asn	Ser		
	130					135					140						
Met	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val		
145					150					155					160		
Thr	Val	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe		
				165					170					175			
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr		
			180					185					190				
Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	Val	Ala		
		195					200					205					
His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	Arg	Asp		
	210					215					220						
Cys	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	Ser	Val		
225					230					235					240		
Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu	Thr		
				245					250					255			
Pro	Lys	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp	Pro	Glu		
			260					265					270				
Val	Gln	Phe	Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln		
		275					280					285					
Thr	Gln	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Ser	Val	Ser		
	290					295					300						
Glu	Leu	Pro	Ile	Met	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys		
305					310					315					320		
Cys	Arg	Val	Asn	Ser	Ala	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile		
				325					330					335			
Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Arg	Pro	Lys	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Ile	Pro		
			340					345					350				

ES 2 815 677 T3

Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
 355 360 365

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
 405 410 415

Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
 420 425 430

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 154
 <211> 1344
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 154

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcttgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactgggt gaaacagaac 120
 caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tagtggctac 180
 aaccaaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcttccag cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattggtc 300
 tacgatggca gctacgagga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
 gtctcctcag ccaaaaacgac acccccatct gctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
 caaactaact ccatgggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
 acagtgacct ggaactctgg atcctgtcc agcgggtgtgc acaacctccc agctgtcctg 540
 cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
 gagaccgta cctgcaacgt tgcccaccgc gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
 gtgcccaggg attgtggttg taagcctgac atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
 ttcactctcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
 tgtgttggtg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat 840
 gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgaggag agcagttcaa cagcacttcc 900
 cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
 tgcaggttca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacaaaa 1020

10

ES 2 815 677 T3

ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
 gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
 tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctgagcccat catggacaca 1200
 gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
 aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctcccact ctctctgtaa atga 1344

<210> 155
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 155

Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1 5 10 15
 Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys
 20 25 30
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45
 Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu
 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn
 65 70 75 80
 Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Val Tyr Asp Gly Ser Tyr Glu Asp Trp Tyr
 115 120 125
 Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
 130 135 140
 Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln
 145 150 155 160
 Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
 165 170 175

10

Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val
 180 185 190
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
 195 200 205
 Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
 210 215 220
 Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val
 225 230 235 240
 Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
 245 250 255
 Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile
 260 265 270
 Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp
 275 280 285
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
 290 295 300
 Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 305 310 315 320
 Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr
 355 360 365
 Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
 370 375 380
 Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
 385 390 395 400
 Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile
 405 410 415
 Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
 420 425 430

ES 2 815 677 T3

Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
 435 440 445

Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 455 460

Gly Lys
 465

5 <210> 156
 <211> 1401
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 156

```

atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag      60
gtccagctgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc      120
tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa acagaaccaa      180
ggaaagagcc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtag tggctacaac      240
caaaagtca aaggcaaggc cacattgact gtagacaagt cttccagcac agcctacatg      300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagctctatt actgtgcaag attgggtctac      360
gatggcagct acgaggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc      420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatocactgg cccctggatc tgctgcccaa      480
actaactcca tggtgaccct gggatgcctg gtcaagggct atttcctga gccagtgaca      540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag      600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gcccagcgag      660
accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg      720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc      780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt      840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat      900
gtggaggtgc acacagctca gacgcaacc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc      960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc     1020
agggtcaaca gtgcagcttt cctgcccc atcgagaaaa ccatctcca aaccaaggc     1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctcca aggagcagat ggccaaggat     1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg     1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agccatcat ggacacagat     1260
ggctcttact tcactctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat     1320
actttcacct gctctgtggt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc     1380

tcccactctc ctggtaaata a                                     1401
    
```

10
 15 <210> 157
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

ES 2 815 677 T3

<400> 157

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Cys Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
 100 105 110
 Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
 115 120 125
 Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
 130 135 140
 Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
 145 150 155 160
 Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
 180 185 190
 Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210

5 <210> 158
 <211> 642
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

10 <400> 158

ES 2 815 677 T3

```

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc      60
atctgttgca gggcaagtca ggtcattacc aattatttat actgggatca gcagaaacca      120
gatggaactt ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca      180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggaacag      240
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg      300
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctccccacca      360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac      420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg      480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcattgagcag caccctcacg      540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca      600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt                                642
    
```

<210> 159
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

 <400> 159

5

```

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

10

ES 2 815 677 T3

Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
 100 105 110

Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 115 120 125

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
 130 135 140

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 145 150 155 160

Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
 165 170 175

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 195 200 205

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 210 215 220

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230

<210> 160
 <211> 702
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 160

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctggtgctct gttttcaagg taccagatgt 60
 gatatccaga tgacacagac tacatectec ctgtctgcoct ctctgggaga cagagtcacc 120
 atctgttgca gggcaagtca ggtcattacc aattatztat actggtatca gcagaaacca 180
 gatggaactt ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 240
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggaacag 300
 gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gtteggaggg 360
 gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctteccacca 420
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcag 600
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 702

10

<210> 161
 <211> 447
 <212> PRT

ES 2 815 677 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 161

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Asn Met His Trp Met Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Gln Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Arg Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Leu Gly Tyr Val Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
 115 120 125
 Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
 130 135 140
 Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
 195 200 205
 His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp

ES 2 815 677 T3

210						215						220				
Cys 225	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys 230	Ile	Cys	Thr	Val	Pro 235	Glu	Val	Ser	Ser	Val 240	
Phe	Ile	Phe	Pro	Pro 245	Lys	Pro	Lys	Asp	Val 250	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu 255	Thr	
Pro	Lys	Val	Thr 260	Cys	Val	Val	Val	Asp 265	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp 270	Pro	Glu	
Val	Gln	Phe 275	Ser	Trp	Phe	Val	Asp 280	Asp	Val	Glu	Val	His 285	Thr	Ala	Gln	
Thr	Gln 290	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln 295	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe 300	Arg	Ser	Val	Ser	
Glu 305	Leu	Pro	Ile	Met	His 310	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn 315	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys 320	
Cys	Arg	Val	Asn 325	Ser	Ala	Ala	Phe	Pro	Ala 330	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr 335	Ile	
Ser	Lys	Thr	Lys 340	Gly	Arg	Pro	Lys	Ala 345	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr 350	Ile	Pro	
Pro	Pro	Lys 355	Glu	Gln	Met	Ala	Lys 360	Asp	Lys	Val	Ser	Leu 365	Thr	Cys	Met	
Ile	Thr 370	Asp	Phe	Phe	Pro	Glu 375	Asp	Ile	Thr	Val	Glu 380	Trp	Gln	Trp	Asn	
Gly 385	Gln	Pro	Ala	Glu	Asn 390	Tyr	Lys	Asn	Thr	Gln 395	Pro	Ile	Met	Asp	Thr 400	
Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe 405	Ile	Tyr	Ser	Lys	Leu 410	Asn	Val	Gln	Lys	Ser 415	Asn	
Trp	Glu	Ala	Gly 420	Asn	Thr	Phe	Thr	Cys 425	Ser	Val	Leu	His 430	Glu	Gly	Leu	
His	Asn	His 435	His	Thr	Glu	Lys	Ser 440	Leu	Ser	His	Ser	Pro 445	Gly	Lys		

<210> 162
 <211> 1341
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 162

ES 2 815 677 T3

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactggat gaagcagaac 120
 caaggaaaga gcctagaatg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac 180
 aaccagcagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag gacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300
 tacgttggtta attacgagga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
 gtctcctcag ccaaaaacgac acccccactct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
 caaactaact ccatgggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
 acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540
 cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccage 600
 gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaagggtga caagaaaatt 660
 gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
 ttcactctcc ccccaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
 tgtgttggtg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat 840
 gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc 900
 cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
 tgcaggttca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa 1020
 ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
 gataaagtca gtctgacctg catgataaca gaattcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
 tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctgagcccat catggacaca 1200
 gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggagggagga 1260
 aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggccctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctcccact ctcttggtaa a 1341

<210> 163
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 163

Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1 5 10 15

Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys
 20 25 30

5

10

ES 2 815 677 T3

Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45
 Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Met Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu
 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn
 65 70 75 80
 Gln Gln Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Arg
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Val Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr
 115 120 125
 Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
 130 135 140
 Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln
 145 150 155 160
 Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
 165 170 175
 Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val
 180 185 190
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
 195 200 205
 Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
 210 215 220
 Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val
 225 230 235 240
 Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
 245 250 255
 Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile
 260 265 270
 Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp
 275 280 285

Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
 290 295 300
 Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 305 310 315 320
 Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr
 355 360 365
 Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
 370 375 380
 Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
 385 390 395 400
 Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile
 405 410 415
 Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
 420 425 430
 Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
 435 440 445
 Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 455 460
 Gly Lys
 465

<210> 164
 <211> 1398
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 164

atgggatgga gctggacett tetcttctctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
 gtccagctgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
 tgcaaggctt ctggatacac attcaactgac tacaacatgc actggatgaa gcagaaccas 180
 ggaaagagcc tagaatggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
 cagcagttca aaggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaggac agcctacatg 300

gagctccgca gectgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac 360
 gttggtaatt acgaggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
 tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa 480
 actaactcca tgggtgaccct gggatgcctg gtcaagggct atttcctga gccagtgaca 540
 gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgctctgcag 600
 tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gccagcgag 660
 accgtcacct gcaacgttgc ccaccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
 cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
 atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
 gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctgggt ttagatgat 900
 gtggagggtgc acacagctca gacgcaacc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
 tcagtcaagt aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 1020
 agggtaaca gtgcagcttt cctgcccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaaaggc 1080
 agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctcca aggagcagat ggccaaggat 1140
 aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
 cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
 ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaat 1320
 actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
 tcccactctc ctggtaaa 1398

<210> 165
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 165

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

10

ES 2 815 677 T3

<211> 234
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5 <400> 167

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
 20 25 30
 Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
 35 40 45
 Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe
 50 55 60
 Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser
 65 70 75 80
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr
 85 90 95
 Asn Leu Glu Gln Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
 100 105 110
 Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 115 120 125
 Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
 130 135 140
 Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 145 150 155 160
 Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
 165 170 175
 Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190
 Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 195 200 205
 His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 210 215 220
 Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230

10 <210> 168
 <211> 705
 <212> ADN

ES 2 815 677 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 168

```

atgatgcct ctgctcagtt ccttgggtctc ctggtgctct gttttcaagg taccagatgt      60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggctctcc      120
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatntaa actggtatca gcagaaacca      180
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca      240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa      300
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg      360
gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctcccacca      420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac      480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg      540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag cacctcagc      600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca      660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag                          705

```

5

<210> 169

<211> 447

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 169

```

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

```

10

ES 2 815 677 T3

Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
 340 345 350

Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
 355 360 365

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
 405 410 415

Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
 420 425 430

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 170
 <211> 1344
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 170

gaggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcttgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120

caaggaaaga ccctagactg gataggagaa attaatecta acagtgggtg tgctggctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300

tacgatgata tctacgacga ctggtacttc gatgtctggg ggcgagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ccaaaacgac acccccactct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420

caaactaact coatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480

acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540

cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600

gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660

gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720

ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctccaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780

10

tgtgttgtagg tagacatcag caaggatgat cccgagggtcc agttcagctg gttttagat 840
 gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc 900
 cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
 tgcaggggtca acagtgcagc ttccctgcc cccatcgaga aaacctctc caaaaccaa 1020
 ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
 gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
 tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctgagcccat catggacaca 1200
 gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
 aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctcccact ctcttggtaa atga 1344

<210> 171
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 171

Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1 5 10 15
 Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys
 20 25 30
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45
 Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu
 50 55 60
 Asp Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn
 65 70 75 80
 Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr
 115 120 125
 Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
 130 135 140

10

Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln
 145 150 155 160
 Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
 165 170 175
 Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val
 180 185 190
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
 195 200 205
 Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
 210 215 220
 Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val
 225 230 235 240
 Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
 245 250 255
 Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile
 260 265 270
 Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp
 275 280 285
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
 290 295 300
 Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 305 310 315 320
 Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr
 355 360 365
 Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
 370 375 380
 Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
 385 390 395 400

ES 2 815 677 T3

Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile
 405 410 415

Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
 420 425 430

Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
 435 440 445

Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 455 460

Gly Lys
 465

<210> 172
 <211> 1401
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 172

atgggatgga gctggacctt tctcttcttc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
 gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
 tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa 180
 ggaaagaccc tagactggat aggagaaatt aatcctaaca gtgggtggtgc tggctacaac 240
 cagaagttca agggcaaggg cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg 300
 gagctccgca gcttgacatc tgaggactct gcagttatatt actgtgcaag attgggctac 360
 gatgatattc acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
 tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgtctgcccc 480
 actaactcca tgggtgaccct gggatgcctg gtcaagggct atttccctga gccagtgaca 540
 gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
 tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gcccagcgag 660
 accgtcacct gcaacgttgc ccaccgggc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
 cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
 atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
 gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat 900
 gtggaggtgc acacagctca gacgcaacc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
 tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 1020
 aggtcaaca gtgcagcttt ccttgcccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaaaggg 1080
 agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctcca aggagcagat ggccaaggat 1140

10

ES 2 815 677 T3

aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccttg aagacattac tgtggagtgg 1200
 cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
 ggctcttact tcacttacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
 acttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
 tcccactctc ctggtaaatg a 1401

<210> 173
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 173

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ile Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Glu Gln
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
 100 105 110
 Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
 115 120 125
 Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
 130 135 140
 Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
 145 150 155 160
 Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr

10

ES 2 815 677 T3

180

185

190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210

<210> 174
 <211> 642
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 174

gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgect ctctgggaga cagggctctcc 60
 atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gatggaactt ttaaactcct tatctctctac acatcaagat tattttcagg agtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtggtgc tggaaacagat tattctctca ccatttacia cctggagcaa 240
 gaagattttg ccacttactt ttgccaaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 300
 gggaccaagg tggaaataaa acgggctgat gctgcacca ctgtatccat cttcccacca 360
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caactctac 420
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaa tggcgtcctg 480
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcag 540
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 642

10

<210> 175
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 175

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

20

ES 2 815 677 T3

Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Phe Ser Gly Val Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr
85 90 95

Asn Leu Glu Gln Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
100 105 110

Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
115 120 125

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
130 135 140

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160

Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
165 170 175

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
195 200 205

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
210 215 220

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230

<210> 176
<211> 702
5 <212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 176

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggctct ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 120
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa attggtatca gcagaaacca 180
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tattttcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttacia cctggagcaa 300
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 360
gggaccaagg tggaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420

10

ES 2 815 677 T3

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 702

<210> 177
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 177

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Thr
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Gln Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala
 115 120 125
 Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser
 130 135 140
 Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Asp Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Leu Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr

10

ES 2 815 677 T3

			180					185					190			
Val	Thr	Thr	Trp	Pro	Ser	Gln	Thr	Ile	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	
		195					200					205				
Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Glu	Pro	Arg	Gly	Ser	Pro	
	210					215					220					
Thr	His	Lys	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Asn	Leu	Leu	Gly	Gly	
225					230					235					240	
Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Ile	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	
			245						250					255		
Ser	Leu	Ser	Pro	Met	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Glu	Asp	
			260					265					270			
Asp	Pro	Asp	Val	His	Val	Ser	Trp	Phe	Val	Asn	Asn	Val	Glu	Val	His	
		275					280					285				
Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Thr	His	Arg	Glu	Asp	Tyr	Asn	Ser	Thr	Ile	Arg	
	290					295					300					
Val	Val	Ser	Ala	Leu	Pro	Ile	Gln	His	Gln	Asp	Trp	Met	Ser	Gly	Lys	
305					310					315					320	
Glu	Phe	Lys	Cys	Lys	Val	Asn	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	
				325					330					335		
Arg	Thr	Ile	Ser	Lys	Pro	Lys	Gly	Pro	Val	Arg	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	
			340					345					350			
Val	Leu	Pro	Pro	Pro	Glu	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Lys	Gln	Val	Thr	Leu	
		355					360					365				
Thr	Cys	Met	Ile	Thr	Asp	Phe	Met	Pro	Glu	Asp	Ile	Tyr	Val	Glu	Trp	
	370					375					380					
Thr	Asn	Asn	Gly	Gln	Thr	Glu	Leu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Glu	Pro	Val	
385					390					395					400	
Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe	Met	Tyr	Ser	Lys	Leu	Arg	Val	Glu	
				405					410					415		
Lys	Lys	Asn	Trp	Val	Glu	Arg	Asn	Ser	Tyr	Ser	Cys	Ser	Val	Val	His	
			420					425					430			
Glu	Gly	Leu	His	Asn	His	His	Thr	Thr	Lys	Ser	Phe	Ser	Arg	Thr	Pro	
		435					440					445				
Gly	Lys															
		450														

ES 2 815 677 T3

<210> 178
 <211> 1350
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 178

```

gagggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctgggacttc agtgaagatg      60
tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagacc      120
caaggaaaga ccctagagtg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac      180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac      240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aaaattgggc      300
tacgatgata tctacgacga ctggtatttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc      360
gtctcctcag ccaaaacaac agccccatcg gtctatccac tggcccctgt gtgtggagat      420
acaactggct cctcgggtgac tctaggatgc ctggtcaagg gttatttccc tgagccagtg      480
accttgacct ggaactctgg atccctgtcc agtgatgtgc acaccttccc agctctcctg      540
cagtcctggc tetacacct cagcagctca gtgactgtaa ccacctggcc cagccagacc      600
atcacctgca atgtggccca cccggcaagc agcaccaaag tggacaagaa aattgagccc      660
agaggggtccc caacacataa accctgtcct ccattgccag ctctaacct cttgggtgga      720
ccatcctctc tcatcttccc tccaaagatc aaggatgtac tcatgatctc cctgagcccc      780
atgggtcacgt gtgtgggtgg ggatgtgagc gaggatgacc cagatgtcca tgtcagctgg      840
ttcgtgaaca acgtggaagt acacacagct cagacacaaa cccatagaga ggattacaac      900
agtactatcc ggggtggtcag tgcctcccc atccagcacc aggactggat gagtggcaag      960
gagttcaaat gcaaggtcaa caacaaagcc ctcccagcgc ccatcgagag aaccatctca     1020
aaacccaaag ggccagtaag agctccacag gtatatgtct tgcctccacc agaagaagag     1080
atgactaaga aacaggtcac tctgacctgc atgatcacag acttcatgcc tgaagacatt     1140
tacgtggagt ggaccaacaa cgggcaacaa gagctaaact acaagaacac tgaaccagtc     1200
ctggactctg atggttctta ctcatgtac agcaagctga gagtggaaaa gaagaactgg     1260
gtggaaagaa atagctactc ctgttcagtg gtccacgagg gtctgcacaa tcaccacacg     1320
actaagagct tctcccggac tccgggtaaa                                     1350
    
```

10 <210> 179
 <211> 469
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 179

ES 2 815 677 T3

Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
1 5 10 15

Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Gln Gly Lys Thr Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Lys Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr
115 120 125

Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
130 135 140

Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr
145 150 155 160

Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
165 170 175

Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Asp Val
180 185 190

His Thr Phe Pro Ala Leu Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
195 200 205

Ser Val Thr Val Thr Thr Trp Pro Ser Gln Thr Ile Thr Cys Asn Val
210 215 220

Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg
225 230 235 240

Gly Ser Pro Thr His Lys Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Asn Leu
 245 250 255

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val
 260 265 270

Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 275 280 285

Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val His Val Ser Trp Phe Val Asn Asn Val
 290 295 300

Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser
 305 310 315 320

Thr Ile Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met
 325 330 335

Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 340 345 350

Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Pro Val Arg Ala Pro
 355 360 365

Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln
 370 375 380

Val Thr Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr
 385 390 395 400

Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Gln Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr
 405 410 415

Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu
 420 425 430

Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser
 435 440 445

Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser
 450 455 460

Arg Thr Pro Gly Lys
 465

<210> 180
 <211> 1407
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 180

ES 2 815 677 T3

atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg ggacttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggctt ctggatatac attcaactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagacccaa 180
ggaaagaccc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg 300
gagctcogca gcttgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaaa attgggctac 360
gatgatatct acgacgactg gtatttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
tcctcagcca aaacaacagc cccatcggtc tatccactgg cccctgtgtg tggagataca 480
actggctcct cggtgactct aggatgcctg gtcaagggtt atttccctga gccagtgacc 540
ttgacctgga actctggatc cctgtccagt gatgtgcaca ccttcccagc tctcctgcag 600
tctggcctct acaccctcag cagctcagtg actgtaacca cctggcccag ccagaccatc 660
acctgcaatg tggcccaccc ggcaagcagc accaaagtgg acaagaaaat tgagcccaga 720
gggtccccc aaacataaacc ctgtcctcca tgcccagctc ctaacctctt ggggtggacca 780
tcctcttca tcttccctcc aaagatcaag gatgtactca tgatctcctt gagccccatg 840
gtcacgtgtg tgggtggtgga tgtgagcgag gatgaccag atgtccatgt cagctgggtc 900
gtgaacaacg tggaaagtaca cacagctcag acacaaaccc atagagagga ttacaacagt 960
actatccggg tggtcagtgc cctccccatc cagcaccagg actggatgag tggcaaggag 1020
ttcaaatgca aggtcaacaa caaagccctc ccagcgccca tcgagagaac catctcaaaa 1080
cccaaagggc cagtaagagc tccacaggta tatgtcttgc ctccaccaga agaagagatg 1140
actaagaaac aggtcactct gacctgcatg atcacagact tcatgcctga agacatttac 1200
gtggagtgga ccaacaacgg gcaaacagag ctaaactaca agaacactga accagtctctg 1260
gactctgatg gttcttactt catgtacagc aagctgagag tggaaaagaa gaactgggtg 1320
gaaagaaata gctactcctg ttcagtggtc cacgagggtc tgcacaatca ccacacgact 1380
aagagcttct cccggactcc gggtaaa 1407

<210> 181
<211> 214
5 <212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 181

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
10 1 5 10 15


```

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttacia cctggagcaa      240
gaagattttg ccaettactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg      300
gggaccaaac tggaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacta      360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac      420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg      480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcagc      540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca      600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag                          645
    
```

<210> 183
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 183

```

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1          5          10          15

Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
 20          25          30

Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
 35          40          45

Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe
 50          55          60

Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser
 65          70          75          80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr
 85          90          95

Asn Leu Glu Gln Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
 100         105         110

Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 115         120         125

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Leu Ser Ser Glu Gln
 130         135         140

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 145         150         155         160
    
```

10

ES 2 815 677 T3

Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
 165 170 175

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 195 200 205

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 210 215 220

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230

<210> 184
 <211> 705
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 184

atgatgtcct ctgctcagtt ccttgggtctc ctggttgcct gttttcaagg taccagatgt 60
 gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggctctcc 120
 atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180
 gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccata 240
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 300
 gaagattttg ccaacttactt ttgccaaacag ggagatacgc ttccgtacac ttctggaggg 360
 gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctccccacta 420
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcattgagcag caccctcagc 600
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

10

<210> 185
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 185

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
 275 280 285

Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
 290 295 300

Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
 305 310 315 320

Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
 340 345 350

Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
 355 360 365

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
 385 390 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
 405 410 415

Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
 420 425 430

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 186
 <211> 1344
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 186

gaggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcttgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120
 caaggaaaga ccctagaatg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300
 tacgatgata tctacgacga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
 gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420

5

10

ES 2 815 677 T3

```

caaaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg      480
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtectg      540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc      600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt      660
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc      720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg      780
tgtgttggtg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat      840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc      900
cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa      960
tgcaggggtca acagtgacgc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa      1020
ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag      1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag      1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca      1200
gatggctett acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga      1260
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggctgcaca accaccatac tgagaagagc      1320
ctctcccact ctctggtaa atga                                             1344

```

<210> 187
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 187

```

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

```

10

ES 2 815 677 T3

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr
 115 120 125
 Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
 130 135 140
 Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln
 145 150 155 160
 Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
 165 170 175
 Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val
 180 185 190
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
 195 200 205
 Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
 210 215 220
 Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val
 225 230 235 240
 Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
 245 250 255
 Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile
 260 265 270
 Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp
 275 280 285
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
 290 295 300
 Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 305 310 315 320
 Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr
 355 360 365

Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
 370 375 380

Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
 385 390 395 400

Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile
 405 410 415

Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
 420 425 430

Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
 435 440 445

Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 455 460

Gly Lys
 465

<210> 188
 <211> 1401
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400>

atgggatgga gctggacctt tetcttctctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag	60
gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc	120
tgcaaggctt ctggatatac attcaactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa	180
ggaaagaccc tagaatggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac	240
cagaagttca agggcaaggc cacattgact gttagacaagt cctccaccac agcctacatg	300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac	360
gatgatatct acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc	420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa	480
actaactcca tggtgaccct gggatgcctg gtcaagggct atttccctga gccagtgaca	540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca cctcccagc tgcctgcag	600
tctgacctct aactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gccagcgag	660
accgtcacct gcaacgttgc ccaccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg	720
cccagggatt gtggtgtaa gccttgcata tgtacgtcc cagaagtatc atctgtcttc	780

188

10

ES 2 815 677 T3

```

atcttccccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt      840
gttgtagtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctgggt ttagatgat      900
gtggagggtc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc      960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc     1020
agggtcaaca gtgcagcttt cctgcccccc atcgagaaaa ccctctcca aaccaaaggc     1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctcca aggagcagat ggccaaggat     1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccttg aagacattac tgtggagtgg     1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat     1260
ggctcttact tcctctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat     1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc     1380
tcccactctc ctggtaaatg a                                             1401

```

<210> 189
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 189

```

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

Asp Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile
20           25           30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Arg Ser Trp Ile Tyr
35           40           45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Gly Arg Phe Ser Gly Ser
50           55           60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65           70           75

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
85           90           95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
100          105          110

Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
115          120          125

Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn

```

10

ES 2 815 677 T3

130 135 140

Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
 145 150 155 160

Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
 165 170 175

Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
 180 185 190

Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
 195 200 205

Asn Arg Asn Glu Cys
 210

5 <210> 190
 <211> 642
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 190

caaattgttc tctcccagtc tccagcattc ctgtctgtat ctccagggga taaggtcaca 60
 atgacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtttcagca gaagccagga 120
 tectceccca gatcctggat ttatgccaca tccaacctgg cttctggagt ccttggtcgc 180
 ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcaciaa tcagcagagt ggaggctgag 240
 gatgctgcca cttattactg ccagcagtggt agtagtgacc cactcacggt cggtgctggg 300
 accaagctgg agctgaaaac ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc 360
 agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtcgtgtgct tcttgaaciaa cttctacccc 420
 aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaaac gacaaaatgg cgtcctgaac 480
 agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg 540
 accaaggacg agtatgaaac acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca 600
 acttcacca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag 642

10
 15 <210> 191
 <211> 235
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 191

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
 1 5 10 15

ES 2 815 677 T3

Val Ile Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Phe
 20 25 30

Leu Ser Val Ser Pro Gly Asp Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45

Ser Ser Ile Ser Tyr Ile His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser
 50 55 60

Pro Arg Ser Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
 65 70 75 80

Gly Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile
 85 90 95

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
 100 105 110

Ser Ser Asp Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 115 120 125

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
 130 135 140

Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
 145 150 155 160

Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
 165 170 175

Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 180 185 190

Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
 195 200 205

Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
 210 215 220

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210> 192
 <211> 708
 5 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 <400> 192

10 atggatttc aagtgcagat ttcagcttc ctgctaataca gtgcttcagt cataatgtcc /60

ES 2 815 677 T3

```

agaggacaaa ttgttctctc ccagtcctcca gcattcctgt ctgtatctcc aggggataag      120
gtcacaaatga cttgcagggc cagctcaagt ataagttaca tacactgggt tcagcagaag      180
ccaggatcct cccccagatc ctggatttat gccacatcca acctggcttc tggagtcct      240
ggtcgcttca gtggcagtggt gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagagtggag      300
gctgaggatg ctgccactta ttactgccag cagtggagta gtgacccact cacgttcggt      360
gctgggacca agctggagct gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca      420
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaactc      480
taccceaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc      540
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcacctc      600
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag      660
acatcaactt caccattgt caagagcttc aacaggaatg agtgtag      708
    
```

<210> 193
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 193

```

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

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

Tyr Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Asp Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35          40          45

Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe
50          55          60

Pro Gly Lys Ala Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65          70          75

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

Gly Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr Trp Gly
100         105         110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
115         120         125

Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
    
```

10

ES 2 815 677 T3

130						135						140					
Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val		
145					150					155					160		
Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala		
				165					170					175			
Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Pro		
			180					185						190			
Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro		
		195					200					205					
Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	Arg	Asp	Cys	Gly		
	210					215					220						
Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	Ser	Val	Phe	Ile		
225					230					235					240		
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu	Thr	Pro	Lys		
				245					250						255		
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp	Pro	Glu	Val	Gln		
			260					265					270				
Phe	Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln		
		275					280					285					
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Ser	Val	Ser	Glu	Leu		
	290					295					300						
Pro	Ile	Met	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Arg		
305					310					315					320		
Val	Asn	Ser	Ala	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys		
				325					330						335		
Thr	Lys	Gly	Arg	Pro	Lys	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Ile	Pro	Pro	Pro		
			340					345					350				
Lys	Glu	Gln	Met	Ala	Lys	Asp	Lys	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Met	Ile	Thr		
		355					360					365					
Asp	Phe	Phe	Pro	Glu	Asp	Ile	Thr	Val	Glu	Trp	Gln	Trp	Asn	Gly	Gln		
	370					375					380						

ES 2 815 677 T3

Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
 385 390 395 400

Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
 405 410 415

Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
 420 425 430

His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 194
 <211> 1338
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 194

gaagttcagc tgcaacagtc tggggcagac cttgtgcagc caggggcctc agtcaaggcg 60
 tectgcacag cttctggcct cgacattaag gactactata tacactggat gaaacagagg 120
 cctgaccagg gcctggagt gattggaagg gttgatcctg acaatggtga gactgaattt 180
 gccccgaagt tcccgggcaa ggccactttt acaacagaca catcctcaa cacagcctac 240
 ctacaactca gaggcctgac atctgaggac actgccatct attactgtgg gagagaagac 300
 tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggt cactgtctct 360
 gcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaact 420
 aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggctatt tccctgagcc agtgacagtg 480
 acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 540
 gacctctaca ctctgagcag ctcagtgact gtccccctca gcacctggcc cagcgagacc 600
 gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccagg tggacaagaa aattgtgccc 660
 agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcacc tgtcttcacc 720
 tcccccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctctaagggt cacgtgtggt 780
 gtggtagaca tcagcaagga tgatcccagc gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg 840
 gaggtgcaca cagctcagac gcaacccogg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca 900
 gtcagtgaac ttccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagt caaatgcagg 960
 gtcaacagtg cagctttccc tgccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1020
 ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccagg agcagatggc caaggataaa 1080
 gtcagctctga cctgcatgat aacagaactc ttcctgaag acattactgt ggagtggcag 1140
 tggaatgggc agccagcggg gaactacaag aacactcagc ccacatgga cacagatggc 1200
 tcttacttca tetacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact 1260
 ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc 1320
 cactctcctg gtaaataa 1338

10

<210> 195
 <211> 464
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

ES 2 815 677 T3

<400> 195

Met Lys Cys Ser Trp Val Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
 1 5 10 15

Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Asp Leu Val Gln
 20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Ile
 35 40 45

Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Asp Gln Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Ile Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala
 65 70 75 80

Pro Lys Phe Pro Gly Lys Ala Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn
 85 90 95

Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Gly Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro
 115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr
 130 135 140

Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn
 145 150 155 160

Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro
 165 170 175

Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr
 180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val
 195 200 205

Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val
 210 215 220
 Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg
 225 230 235 240
 Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser
 245 250 255
 Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu
 260 265 270
 Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro
 275 280 285
 Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala
 290 295 300
 Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val
 305 310 315 320
 Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe
 325 330 335
 Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 340 345 350
 Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile
 355 360 365
 Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys
 370 375 380
 Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp
 385 390 395 400
 Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp
 405 410 415
 Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser
 420 425 430
 Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly
 435 440 445
 Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210> 196
 <211> 1395
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 196

ES 2 815 677 T3

```

atgaaatgca gctgggtcat cttcttctg atggcagtgg ttacaggggt caattcagaa      60
gttcagctgc aacagttctgg ggcagacctt gtgcagccag gggcctcagt caaggtgtcc      120
tgcacagctt ctggcttcga cattaaggac tactatatac actggatgaa acagaggcct      180
gaccagggcc tggagtggat tggagggtt gatcctgaca atgggtgagac tgaatttgcc      240
ccgaagttcc cgggcaaggc cacttttaca acagacacat cctccaacac agcctaccta      300
caactcagag gcctgacatc tgaggacact gccatctatt actgtgggag agaagactac      360
gatggtacct acacctggtt tccttattgg ggccaaggga ctctggtcac tgtctctgca      420
gccaaaacga ccccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac      480
tccatgggtga ccctgggatg cctgggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc      540
tggaaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac      600
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc cctccagca cctggcccag cgagaccgtc      660
acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgtgcccagg      720
gattgtgggt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc      780
cccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttgtg      840
gtagacatca gcaaggatga tcccgaggtc cagttcagct ggttttaga tgatgtggag      900
gtgcacacag ctcagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc      960
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc     1020
aacagtgcag ctttcctctg ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg     1080
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc     1140
agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtgg     1200
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct     1260
tacttcatct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc     1320
acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctcccac     1380
tctcctggta aatga                                     1395

```

<210> 197
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 197

Asp Leu Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

5

10

ES 2 815 677 T3

```

atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca      120
gatggaactg ttaagctcct gatcttctac acatcaacat tacagtcagg agtcccatcg      180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacaaat tattctctca ccattaccaa cctggagcaa      240
gatgatgctg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg      300
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca      360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac      420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctctg      480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag cacccctcag      540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca      600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag                          645
    
```

<210> 199
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 199

```

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1                5                10                15

Gly Ser Arg Cys Asp Leu Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
      20                25                30

Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
      35                40                45

Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val
 50                55                60

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asn Tyr Ser Leu Thr Ile Thr
      85                90                95

Asn Leu Glu Gln Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
      100                105                110

Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
      115                120                125

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
      130                135                140
    
```

10

ES 2 815 677 T3

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 145 150 155 160

Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
 165 170 175

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 195 200 205

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 210 215 220

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230

5

<210> 200
 <211> 705
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 200
 atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctggtgctct gttttcaagg ttccagatgt 60
 gatctccaga tgacacagac tacttctctc ctgtctgcoct ctctgggaga cagagtcacc 120
 atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180
 gatggaactg ttaagctcct gatcttctac acatcaacat tacagtcagg agtcccatcg 240
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaacaaat tattctctca ccattaccaa cctggagcaa 300
 gatgatgctg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggagggg 360
 gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctteccacca 420
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcagagcag caccctcacg 600
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

10

<210> 201
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 201

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala

ES 2 815 677 T3

1				5						10					15
Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr
			20					25					30		
Asn	Met	His	Trp	Met	Lys	Gln	Asn	Gln	Gly	Lys	Ser	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Glu	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Leu	Gly	Tyr	Tyr	Gly	Asn	Tyr	Glu	Asp	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val
			100					105					110		
Trp	Gly	Ala	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	Thr	Pro
		115					120					125			
Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	Asn	Ser
	130					135					140				
Met	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
145					150					155					160
Thr	Val	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
				165					170					175	
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr
			180					185					190		
Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	Val	Ala
		195					200					205			
His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	Arg	Asp
	210					215					220				
Cys	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	Ser	Val
225					230					235					240
Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu	Thr
				245					250					255	

Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
 275 280 285

Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
 290 295 300

Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
 305 310 315 320

Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
 340 345 350

Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
 355 360 365

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
 405 410 415

Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
 420 425 430

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 202
 <211> 1344
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 202

gaggtccagt tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcaactggat gaagcagaac 120
 caaggaaaga gcctagagtg gataggagag attaatccta acagtgggtg ttctggttac 180
 aaccagaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtccctccag cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300

5

10

ES 2 815 677 T3

tactatggta actacgagga ctggatatttc gatgtctggg ggcgagggaac cacggtcacc 360
gtctcctctg ccaaaaacgac acccccacatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
caactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtaagg gctatttccc tgagccagtg 480
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat 840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgaggagg agcagttcaa cagcacttcc 900
cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
tgcagggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa 1020
ggcagaccga aggetccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
aatacttca cctgctctgt gttacatgag ggccctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
ctctccact ctctggtaa atga 1344

<210> 203
<211> 466
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

5

<400> 203

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

10

ES 2 815 677 T3

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr
115 120 125

Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
130 135 140

Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln
145 150 155 160

Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
165 170 175

Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val
180 185 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
195 200 205

Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
210 215 220

Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val
225 230 235 240

Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
245 250 255

Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile
260 265 270

Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp
275 280 285

Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
290 295 300

Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
305 310 315 320

Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335

ES 2 815 677 T3

Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr
 355 360 365

Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
 370 375 380

Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
 385 390 395 400

Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile
 405 410 415

Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
 420 425 430

Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
 435 440 445

Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 455 460

Gly Lys
 465

<210> 204
 <211> 1401
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 204

atgggatgga gctggacctt tctcttctctc ctgtcaggaa ctctgggtgt cctctctgag 60
 gtccagttgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
 tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacatgc actggatgaa gcagaaccaa 180
 ggaaagagcc tagagtggat aggagagatt aatcctaaca gtggtggttc tggttacaac 240
 cagaagttca aaggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccagcac agcctacatg 300
 gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac 360
 tatggtaact acgaggactg gtatttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcacctgc 420
 tctctgcca aaacgacacc cccatctgtc tateactgg cccctggatc tgctgcccaa 480
 actaactcca tggtgaccct gggatgctg gtcaagggct atttccctga gccagtgaca 540
 gtgaacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
 tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gccagcgag 660

5

10

ES 2 815 677 T3

```

accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg      720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc      780
atcttcccc  caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt      840
gttggtgtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat      900
gtggagggtgc acacagctca gacgcaacce cgggaggagc agttcaacag cactttccgc      960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc     1020
agggtaaca  gtgcagcttt cctgceccc  atcgagaaaa ccactccea  aaccaaaggc     1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctcca  aggagcagat ggccaaggat     1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttcctg  aagacattac tgtggagtgg     1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat     1260
ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaat     1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc     1380
tccactctc  ctggtaaata g a                                     1401

```

<210> 205
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 205

```

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser
      20           25           30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
      35           40           45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 50           55           60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu
65           70           75           80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Phe Phe Pro
      85           90           95

Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala
      100          105          110

Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser

```

10

ES 2 815 677 T3

	115		120		125														
Gly	Gly	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Phe	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Lys	Asp				
	130					135					140								
Ile	Asn	Val	Lys	Trp	Lys	Ile	Asp	Gly	Ser	Glu	Arg	Gln	Asn	Gly	Val				
145					150					155					160				
Leu	Asn	Ser	Trp	Thr	Asp	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Met				
				165					170					175					
Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Lys	Asp	Glu	Tyr	Glu	Arg	His	Asn	Ser				
			180					185					190						
Tyr	Thr	Cys	Glu	Ala	Thr	His	Lys	Thr	Ser	Thr	Ser	Pro	Ile	Val	Lys				
		195					200					205							
Ser	Phe	Asn	Arg	Asn	Glu	Cys													
	210					215													

<210> 206
 <211> 645
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 206

cagattgttc	tcaccagtc	tcacgcaatc	atgtctgcat	ctccagggga	gaaggtcacc	60
atgacctgca	gggccagctc	aagtgttaact	tccagttact	tgaactggta	ccagcagaag	120
ccaggatctt	ccccaaaact	ctggatttat	agcacatcca	acctggcttc	aggagtccca	180
gctcgcttca	gtggcagtg	gtctgggacc	tcttactctc	tcacaatcag	cagtgtggag	240
gctgaggatg	ctgccactta	ttactgccag	cagtatgatt	ttttcccatc	gacgttcggt	300
ggagggacca	agctggaaat	caagcgggct	gatgctgcac	caactgtatc	catcttccca	360
ccatccagtg	agcagttaac	atctggaggt	gcctcagtcg	tgtgcttctt	gaacaacttc	420
taccccaaag	acatcaatgt	caagtggaag	attgatggca	gtgaacgaca	aaatggcgtc	480
ctgaacagtt	ggactgatca	ggacagcaaa	gacagcacct	acagcatgag	cagcaccctc	540
acgttgacca	aggacgagta	tgaacgacat	aacagctata	cctgtgagge	cactcacaag	600
acatcaactt	caccatcgt	caagagcttc	aacaggaatg	agtggt		645

10

<210> 207
 <211> 237
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 207

ES 2 815 677 T3

Met Asp Ser Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Leu
 1 5 10 15

Val Lys Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile
 20 25 30

Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45

Ser Ser Val Thr Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 50 55 60

Ser Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
 65 70 75 80

Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
 85 90 95

Thr Ile Ser Ser Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
 100 105 110

Gln Tyr Asp Phe Phe Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
 115 120 125

Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser
 130 135 140

Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn
 145 150 155 160

Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser
 165 170 175

Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys
 180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu
 195 200 205

Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser
 210 215 220

Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210> 208
 <211> 711
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 208

ES 2 815 677 T3

```

atggattctc aagtgcagat tttcagcttc cttctaataca gtgccttagt caaaatgtcc      60
agaggacaga ttgttctcac ccagttctca gcaatcatgt ctgcatctcc aggggagaag      120
gtcaccatga cctgcagggc cagctcaagt gtaacttcca gttacttgaa ctggtaccag      180
cagaagccag gatcttcccc caaactctgg atttatagca catccaacct ggcttcagga      240
gtcccagctc gettcagtg gtagtgggtct gggacctctt actctctcac aatcagcagt      300
gtggaggctg aggatgctgc cacttattac tgccagcagt atgatttttt cccatcgacg      360
ttcggtgagg gcaccaagct ggaaatcaag cgggctgatg ctgcaccaac tgtatccatc      420
ttcccaccat ccagtgagca gttaacatct ggaggtgcct cagtogtgtg ettottgaac      480
aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag tggaagattg atggcagtga acgacaaaat      540
ggcgtectga acagttggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc      600
accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctatacctg tgaggccact      660
cacaagacat caacttcacc catcgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg t          711
    
```

<210> 209
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 209

```

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

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

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Glu Ser Leu Glu Trp Ile
35              40              45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe
50              55              60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65              70              75              80

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

Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100             105             110
    
```

10

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
 115 120 125
 Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
 130 135 140
 Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
 195 200 205
 Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
 210 215 220
 Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
 225 230 235 240
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
 245 250 255
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
 260 265 270
 Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
 275 280 285
 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu
 290 295 300
 Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
 305 310 315 320
 Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335
 Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
 340 345 350
 Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
 355 360 365

ES 2 815 677 T3

Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
 370 375 380

Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
 385 390 395 400

Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
 405 410 415

Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
 420 425 430

His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 210
 <211> 1335
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 210

gaggtccagc tgcaacaatc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcctgtaagg cttctggata cacattcact gactactaca tgaactgggt gaagcagagc 120
 catggagaga gccttgagtg gattggagat attaatecctt acaacgatga tactacctac 180
 aaccacaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctecaa cacagcctac 240
 atgcagctca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagagacg 300
 gccgttatta ctacgaatgc tatggactac tggggctcaag gaacctcagt caccgtctcc 360
 tcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccaactggccc ctggatctgc tgcccaaaact 420
 aactccatgg tgacctggg atgcctggtc aagggctatt tccttgagcc agtgacagtg 480
 acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtet 540
 gacctctaca ctctgagcag ctccagtact gtcccctcca gcacctggcc cagcgagacc 600
 gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc 660
 agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcacc tgtcttccac 720
 ttcccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctectaaggt cacgtgtggt 780
 gtggtagaca tcagcaagga tgatcccagag gtccagttca getggtttgt agatgatgtg 840
 gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccgaggaggcagc tcaacagcac tttccgctca 900
 gtcagtgaaac ttccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagt caaatgcagg 960
 gtcaacagtg cagcttcccc tgcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1020
 ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccagg agcagatggc caaggataaa 1080
 gtcagctctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag 1140
 tggaatgggc agccagcgga gaactacaag aacctcagc ccatcatgga cacagatggc 1200
 tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actggggaggc aggaaatact 1260
 ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc 1320
 cactctcctg gtaaa 1335

10

<210> 211
 <211> 464
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 211

Met Gly Trp Asn Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1 5 10 15
 Val Tyr Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
 20 25 30
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45
 Thr Asp Tyr Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Glu Ser Leu
 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn
 65 70 75 80
 His Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp
 115 120 125
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr
 130 135 140
 Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn
 145 150 155 160
 Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro
 165 170 175
 Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr
 180 185 190

ES 2 815 677 T3

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val
 195 200 205
 Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val
 210 215 220
 Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg
 225 230 235 240
 Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser
 245 250 255
 Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu
 260 265 270
 Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro
 275 280 285
 Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala
 290 295 300
 Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val
 305 310 315 320
 Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe
 325 330 335
 Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 340 345 350
 Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile
 355 360 365
 Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys
 370 375 380
 Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp
 385 390 395 400
 Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp
 405 410 415
 Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser
 420 425 430
 Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly
 435 440 445
 Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210> 212
<211> 1392

<212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 212

5

```

atgggatgga actggatctt tctcttcctc ttgtcaggaa ctgcaggtgt ctactctgag      60
gtccagctgc aacaatctgg acctgagctg gtgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc      120
tgtaaggctt ctggatacac attcactgac tactacatga actgggtgaa gcagagccat      180
ggagagagcc ttgagtggat tggagatatt aatccttaca acgatgatac tacctacaac      240
cacaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaaat cctccaacac agcctacatg      300
cagctcaaca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag agagacggcc      360
gttattacta cgaatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca      420
gccaaaacga cccccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac      480
tccatggtga ccctgggatg cctggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc      540
tggaactctg gatccctgtc cagcgggtgt cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac      600
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag cgagaccgtc      660
acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgtgcccagg      720
gattgtgggt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcactctc      780
ccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttgtg      840
gtagacatca gcaaggatga tcccaggtc cagttcagct ggtttgtaga tgatgtggag      900
gtgcacacag ctcagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc      960
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc     1020
aacagtgacg ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaaccaa aggcagaccg     1080
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc     1140
agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtg     1200
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct     1260
tacttcatct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc     1320
acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctcccac     1380
tctcctggta aa                                                                1392
    
```

<210> 213
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Polipéptido sintético

15

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

20

<400> 213

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser
 20 25 30
 Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Phe Phe Pro
 85 90 95
 Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
 100 105 110
 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 115 120 125
 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 130 135 140
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 145 150 155 160
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 165 170 175
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 195 200 205
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

215

<210> 214
 <211> 645
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 214

ES 2 815 677 T3

```

gacatccagc tgacccagag ccccagcttc ctttccgcat ccgttgggga ccgagtaaca      60
atcacatgcc ggcctcctc ttcagttaca tcttcttata ttaattggta tcaacaaaaa      120
ccaggaaaag cacctaaact tcttatatac tctacatcta atctcgcctc aggagttccc      180
tctcgatttt caggatctgg atcaggcaca gaatttacac ttactatata atcactccaa      240
ccagaagact tcgccactta ttactgcaa caatacgatt ttttccaag cacattcgga      300
ggaggtacaa aagtagaaat caagcgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg      360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgctgct gaataacttc      420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg cctccaatc gggtaactcc      480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacccctg      540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag      600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacagggggag agtgtt                        645

```

```

5 <210> 215
   <211> 237
   <212> PRT
   <213> Secuencia artificial

10 <220>
   <223> Polipéptido sintético

   <220>
   <221> MISC_FEATURE
   <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15 <400> 215

```

```

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1          5          10          15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe
                20          25          30

```


ES 2 815 677 T3

```

atggacatga gggccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct cccaggtgcc      60
agatgtgaca tccagctgac ccagagcccc agcttccttt ccgcatccgt tggtgaccga      120
gtaacaatca catgccgcgc ctcatcttca gttacatctt cttatcttaa ttggtatcaa      180
caaaaaccag gaaaagcacc taaacttctt atatactcta catctaactt cgcatacagga      240
gttccctctc gattttcagg atctggatca ggcacagaat ttacacttac tatatcatca      300
ctccaaccag aagacttcgc cacttattac tgccaacaat acgatttttt tccaagcaca      360
ttcggaggag gtacaaaagt agaaatcaag cgtacgggtg ctgcaccatc tgtcttcac      420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctggtgtgtg cctgctgaat      480
aacttctatc ccagagagggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgcctt ccaatcgggt      540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc      600
accctgacgc tgagcaaaagc agactacgag aaacacaaaag tctacgcctg cgaagtccac      660
catcagggcc tgagctcggc cgtcacaaaag agcttcaaca ggggagagtg t              711

```

5 <210> 217
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polipéptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15 <400> 217

```

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

```

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

Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

5 <210> 218
 <211> 1341
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 <220>
 <221> misc_feature
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15 <400> 218

gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggagcaag cgtaaagggt 60
 agttgcaaag catctggata cacatttacc gactactaca tgaattgggt acgacaagcc 120
 cctggacaaa gacttgaatg gatgggagac attaaccctt ataacgacga cactacatac 180
 aatcataaat ttaaaggaag agttacaatt acaagagata catccgcac aaccgcctat 240
 atggaacttt cctcattgag atctgaagac actgctgttt attactgtgc aagagaaact 300
 gccgttatta ctactaacgc tatggattac tggggtc aag gaaccactgt taccgtotct 360
 agtgccctcca ccaagggccc atcgggtctt cccttggcgc cctgctccag gagcaacctcc 420
 gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480
 tcgtggaact caggcgtctt gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 540
 tcaggactct actccctcag cagcgtgggt accgtgcct ccagcaactt cggcaaccag 600
 acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660

ES 2 815 677 T3

```

cgcaaagtgt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc      720
ttectcttcc cccaaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg      780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac      840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc      900
cgtgtgggtca gcgtcctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag      960
tgcaaggtct ccaacaaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa      1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag      1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggottctacc ccagcgacat cgcctggag      1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc      1200
gacggctcct tcttctctca cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg      1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc      1320
ctctcctgt ctccgggtaa a                                          1341
    
```

- <210> 219
- <211> 466
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- <220>
- <223> Polipéptido sintético

- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

- <400> 219

```

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1           5           10           15

Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20           25           30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35           40           45

Thr Asp Tyr Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu
50           55           60

Glu Trp Met Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn
65           70           75           80

His Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser
85           90           95
    
```

ES 2 815 677 T3

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp
 115 120 125
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 130 135 140
 Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
 145 150 155 160
 Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
 165 170 175
 Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
 180 185 190
 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
 195 200 205
 Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
 210 215 220
 Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
 225 230 235 240
 Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
 245 250 255
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 260 265 270
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 275 280 285
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 290 295 300
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 305 310 315 320
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350

ES 2 815 677 T3

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
 405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450 455 460

Gly Lys
 465

- 5 <210> 220
- <211> 1398
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Polinucleótido sintético
- <220>
- <221> misc_feature
- <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
- 15 <400> 220

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccaactccgag      60
gtgcagctgg tgcagagcgg cgccgaggtc aagaaacctg gagcaagcgt aaaggttagt      120
tgcaaagcat ctggatacac atttaccgac tactacatga attgggtacg acaagcccct      180
ggacaaagac ttgaatggat gggagacatt aacccttata acgacgacac tacatacaat      240
cataaattta aaggaagagt tacaattaca agagatacat ccgcatcaac cgcctatctg      300
gaactttcct cattgagatc tgaagacact gctgtttatt actgtgcaag agaaactgcc      360
gttattacta ctaacgctat ggattactgg ggtcaaggaa ccaactgttac cgtctctagt      420
gcctccacca agggcccacg ggtcttcccc ctggcgcctt gctccaggag cacctccgag      480
agcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg      540
    
```

ES 2 815 677 T3

```

tggaaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtccctca      600
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc      660
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc      720
aaatgttggtg tcgagtgcc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc      780
ctcttcccc caaaacccaa ggacacéctc atgatctccc ggaccctga ggtcacégtgc      840
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggtg cgtggacggc      900
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt      960
gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggtgta acggcaagga gtacaagtgc     1020
aaggtctcca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaaggg     1080
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac     1140
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacocca ggcacatcgc cgtggagtgg     1200
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac     1260
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac     1320
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc     1380
tcctgtctc cgggtaaa

```

- 5 <210> 221
- <211> 215
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- <220>
- 10 <223> Polipéptido sintético

- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

- 15 <400> 221

```

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

```


ES 2 815 677 T3

```

gggggcacaa aagtagaaat taaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg      360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc      420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaaactcc      480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg      540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag      600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt                          645

```

5 <210> 223
 <211> 237
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polipéptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15 <400> 223

```

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1          5          10          15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
          20          25          30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser
          35          40          45

Ser Thr Ile Ser Ser Asn His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
 50          55          60

Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
65          70          75          80

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
          85          90          95

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
          100          105          110

Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
          115          120          125

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130          135          140

```

ES 2 815 677 T3

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
 145 150 155 160

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
 165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
 180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
 195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
 210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

5 <210> 224
 <211> 711
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15 <400> 224

```

atggacatga gggccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct cggaggtgcc      60
agatgtgaca tccagatgac ccagctctcca tcctccctct cagcatccgt aggcgataga      120
gttacaataa catgcagcgt atcatcaact atatcatcaa atcatcttca ttggttccaa      180
cagaaccacc gcaaagcacc taaatcactt atatacggca catcaaactt cgcatacaggc      240
gttccttcaa gattttcagg ctctggctca ggcaccgact ttactcttac aatatectcc      300
ctccaaccgc aagacttcgc aacctattac tgtcaacaat ggtcctcata tccactcaca      360
tttgccggcg gcacaaaagt agaaattaaa cgtacgggtg ctgcaccatc tgtcttcac      420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctggtgtgtg cctgctgaat      480
aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaagggtg ataacgcctt ccaatcgggt      540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc      600
accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgctg cgaagtcacc      660
catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaag agcttcaaca ggggagagtg t      711
  
```

20 <210> 225
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Polipéptido sintético

ES 2 815 677 T3

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

5 <400> 225

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe
 20 25 30
 Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Asp Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
 130 135 140
 Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190

ES 2 815 677 T3

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys
 195 200 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu
 210 215 220

Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
 225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe
 290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400

Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445

Pro Gly Lys
 450

<210> 226
 <211> 1353

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 226

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc      60
tcttgcagg cttctgactt caacattaaa gacttctatc tacactgggt gcgacaggcc      120
cctggacaag ggcttgagtg gattggaagg attgatcctg agaatgggtga tactttatat      180
gaccogaagt tccaggacaa ggtcaccatg accacagaca cgtccaccag cacagcctac      240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaggcg      300
gattatattcc acgatggtae ctctactcgg tacttcgatg tctggggccg tggcaccctg      360
gtcaccgtct ctagtgcctc caccaagggc ccatcggtct tccccctggc gccttgcctc      420
aggagcacct ccgagagcac agcggccctg ggtgcctcgg tcaaggacta ctccccgaa      480
ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgtc ctgaccagcg gcgtgcacac ctccccagct      540
gtctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcaac      600
ttcggcacc ccagcctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac      660
aagacagttg agcgcgaaatg ttgtgtcgag tgcccaccgt gccagcacc acctgtggca      720
ggaccgtcag tcttctctct ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctccccgacc      780
cctgaggtca cgtgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accccgaggt ccagttcaac      840
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agccacggga ggagcagttc      900
aacagcacgt tccgtgtggt cagcgtcctc accgttgtgc accaggactg gctgaacggc      960
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa ggcctcccag cccccatcga gaaaaccatc     1020
tccaaaacca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atccccggag     1080
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgccctggtca aaggcttcta ccccagcgac     1140
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacacctccc     1200
atgctggact ccgacggctc cttcttccctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg     1260
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac     1320
acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa                                  1353
    
```

10 <210> 227
 <211> 470
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Polipéptido sintético

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 227

ES 2 815 677 T3

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1 5 10 15

Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
 20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Phe Asn Ile
 35 40 45

Lys Asp Phe Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp
 65 70 75 80

Pro Lys Phe Gln Asp Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
 85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr
 115 120 125

Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 130 135 140

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 145 150 155 160

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 165 170 175

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 180 185 190

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 195 200 205

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 210 215 220
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 225 230 235 240
 Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 245 250 255
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 260 265 270
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 275 280 285
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 290 295 300
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 305 310 315 320
 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 325 330 335
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 340 345 350
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 355 360 365
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 370 375 380
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 385 390 395 400
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 405 410 415
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 420 425 430
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 435 440 445
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 450 455 460
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 228
 <211> 1410
 <212> ADN

ES 2 815 677 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polinucleótido sintético

5

<220>

<221> misc_feature

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

10

<400> 228

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag      60
gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgagggt aagaagcctg gggcctcagt gaaggctctcc      120
tgcaaggctt ctgacttcaa cattaaagac ttctatctac actgggtgcy acaggcccct      180
ggacaagggc ttgagtggat tggaaggatt gatectgaga atggtgatac tttatatgac      240
ccgaagtcc aggacaaggt caccatgacc acagacacgt ccaccagcac agcotacatg      300
gagctgagga gcctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgagag agaggcggat      360
tatttccacg atggtacctc ctactggtac ttcgatgtct ggggcccgtg caccctggtc      420
accgtctcta gtgectccac caagggccca tccgtcttcc ccctggcgcc ctgctccagg      480
agcacctccg agagcacagc ggcctggggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg      540
gtgacgggtg cgtggaactc aggcgctctg accagcggcg tgcaacacct cccagctgtc      600
ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc      660
ggcaccacga cctacacctg caacgtagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag      720
acagttgagc gcaaatgttg tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga      780
ccgtcagctt tctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc cccgaccctt      840
gaggtcacgt gcgtggtggt ggaactgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg      900
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac      960
agcagcttcc gtgtggtcag cgtcctcacc gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag     1020
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc     1080
aaaaccaaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc cccggaggag     1140
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctacc cagcgacatc     1200
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg     1260
ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg     1320
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg     1380

cagaagagcc tctcctgtc tccgggtaaa      1410

```

15

<210> 229

<211> 213

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Polipéptido sintético

25

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 229

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

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

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

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala

180

185

190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

- 5 <210> 230
- <211> 639
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <223> Polinucleótido sintético

<220>

ES 2 815 677 T3

<221> misc_feature
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 230

5

```

gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtatcagca aaaaccaggg      120
aaagccccta agctcctgat ctatgccaca tccaacctgg cttctggggg cccatcaagg      180
ttcagcggca gtggatctgg gacagaattc actctcacia tcagcagcct gcagcctgae      240
gattttgcaa cttattactg tcagcagtgg agtagtgacc cactcacggt cggcggaggg      300
accaaggtgg agatcaaacg tacgggtggc gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct      360
gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc      420
agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgcctccc aatcgggtaa ctcccaggag      480
agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg      540
agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg      600
agctcgcccc tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt      639
  
```

<210> 231
 <211> 235
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Polipéptido sintético

15

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

20

<400> 231

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe
 20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45

Ser Ser Ile Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
 50 55 60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
 65 70 75 80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
 85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
 100 105 110

Ser Ser Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 115 120 125

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 130 135 140

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 145 150 155 160

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 165 170 175

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 180 185 190

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 195 200 205

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 210 215 220

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 232
 <211> 705
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético
 10 <220>

<221> misc_feature

ES 2 815 677 T3

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 232

```

atggacátga gggtecccgc tcagctcctg gggctcctgc tgetctggct cccaggtgcc      60
agatgtgaca tccagttgac ccagctctcca tccttctgt ctgcatctgt aggagacaga      120
gtcaccatca cttgcagggc cagctcaagt ataagttaca tacactggta tcagcaaaaa      180
ccagggaaag cccctaagct cctgatctat gccacatcca acctggcttc tggggtecca      240
tcaaggttca gcggcagtg atctgggaca gaattcactc tcacaatcag cagcctgcag      300
cctgaagatt ttgcaacta ttactgtcag cagtggagta gtgacccact cacgttcggc      360
ggagggacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg      420
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcttgcct gaataacttc      480
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaate gggtaactcc      540
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg      600
acgtgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag      660
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt                               705

```

5

<210> 233

<211> 447

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

15

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 233

20

```

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile Lys Asp Tyr
20           25           30

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

```

Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe
 50 55 60

Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
 210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 290 295 300

ES 2 815 677 T3

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

5 <210> 234
 <211> 1341
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15 <400> 234

gagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggatt cgacattaag gactactata tacactgggt ggcacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatcggaagg gttgatcctg acaatggtga gactgaattt 180
 gccccgaagt tccccggcaa ggtcaccatg accacagaca cgtccatcag cacagcctac 240
 atggagctga gcaggetgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaagac 300
 tacgatggta cctacacctg gtttcttat tggggccaag ggactctggt caccgtctct 360
 agtgcctcca ccaagggcc atcgggtcttc ccctggcgc cctgctccag gagcacctcc 420

ES 2 815 677 T3

```

gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg      480
tcgtggaact caggcgtctt gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc      540
tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcaactt cggcaccag      600
acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag      660
cgcaaatggt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc      720
ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg      780
tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac      840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc      900
cgtgtggtea gcgtcctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag      960
tgcaaggtct ccaacaaaag cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa      1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag      1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgcctggag      1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc      1200
gacggctcct tcttctctta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg      1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaegagc      1320
ctctccctgt ctccgggtaa a                                          1341

```

<210> 235

<211> 466

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Polipéptido sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15 <400> 235

```

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1           5           10           15

```

```

Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
                20           25           30

```

```

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile
            35           40           45

```

```

Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50           55           60

```

ES 2 815 677 T3

Glu Trp Ile Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala
 65 70 75 80
 Pro Lys Phe Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser
 85 90
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro
 115 120 125
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 130 135 140
 Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
 145 150 155 160
 Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
 165 170 175
 Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
 180 185 190
 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
 195 200 205
 Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
 210 215 220
 Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
 225 230 235 240
 Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
 245 250 255
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 260 265 270
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 275 280 285
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 290 295 300
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
 405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450 455 460

Gly Lys
 465

- 5 <210> 236
- <211> 1398
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Polinucleótido sintético
- <220>
- <221> misc_feature
- <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
- 15 <400> 236

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccaactccgag      60
gtgcagctgg tgcagctctgg ggctgaggtg aagaagcctg gggcctcagt gaaggtctcc      120
tgcaaggctt ctggattcga cattaaggac tactatatac actgggtgcg acaggcccct      180
ggacaagggc ttgagtggat cggaagggtt gatcctgaca atggtgagac tgaatttgcc      240
ccgaagttcc cgggcaagggt caccatgacc acagacacgt ccatcagcac agcctacatg      300
    
```

ES 2 815 677 T3

gagctgagca ggctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgagag agaagactac 360
gatggtacct acacctgggt tccttattgg ggccaaggga ctctggtcac cgtctctagt 420
gcctccacca agggcccacg ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 480
agcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg 540
tggaaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 600
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 660
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 720
aaatggttggtg tcgagtgcc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 780
ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 840
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggtc cgtggacggc 900
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 960
gtggtcagcg tcctcacctg tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 1020
aaggtctcca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaa ccatctccaa aaccaaggg 1080
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1140
caggtcagcc tgacctgctt ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1200
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1260
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1320
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1380
tcctgtctc cgggtaaa 1398

5 <210> 237
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 237

10 Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

15 <210> 238
<211> 8
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 238

20 Gln Gln Trp Thr Thr Tyr Thr
1 5

25 <210> 239
<211> 11
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 239

30 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

ES 2 815 677 T3

5
 <210> 240
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 240

Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser
 1 5

10
 <210> 241
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 15 <400> 241

Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
 1 5

20
 <210> 242
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 25 <400> 242

Lys Ala Ser Gln Asp Val Phe Thr Ala Val Ala
 1 5 10

30
 <210> 243
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 243

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
 1 5

40
 <210> 244
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 244

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
 1 5

50
 <210> 245
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 245

Asp Tyr Asn Met His
 1 5

55
 <210> 246
 <211> 17
 <212> PRT

ES 2 815 677 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 246

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

5 Gly

<210> 247

<211> 14

<212> PRT

10 <213> *Mus musculus*

<400> 247

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10

15 <210> 248
 <211> 5

<212> PRT

20 <213> *Mus musculus*

<400> 248

Asp Tyr Asn Met His
 1 5

25 <210> 249

<211> 17

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

30 <400> 249

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 250

35 <211> 14

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 250

40

Leu Val Tyr Asp Gly Ser Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10

<210> 251

45 <211> 5

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 251

50

Asp Tyr Asn Met His
 1 5

ES 2 815 677 T3

<210> 252
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 5
 <400> 252
 Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Gln Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly
 10
 <210> 253
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 15
 <400> 253
 Leu Gly Tyr Val Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10
 <210> 254
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 20
 <400> 254
 25
 Asp Tyr Asn Met His
 1 5
 <210> 255
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 30
 <400> 255
 Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly
 35
 <210> 256
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 40
 <400> 256
 Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10
 45
 <210> 257
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 50
 <400> 257

ES 2 815 677 T3

Asp Tyr Asn Met His
1 5

5 <210> 258
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 258

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

10 Gly

15 <210> 259
<211> 14
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 259

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

20 <210> 260
<211> 5
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

25 <400> 260

Asp Tyr Asn Met His
1 5

30 <210> 261
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

35 <400> 261

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

Gly

40 <210> 262
<211> 14
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

45 <400> 262

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

50 <210> 263
<211> 5
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 263

ES 2 815 677 T3

Asp Tyr Asn Met His
1 5

5 <210> 264
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 264

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

10 Gly

<210> 265
<211> 14
<212> PRT
15 <213> *Mus musculus*

<400> 265

20 Leu Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 266
<211> 5
<212> PRT
25 <213> *Mus musculus*

<400> 266

Asp Tyr Tyr Ile His
1 5

30 <210> 267
<211> 17
<212> PRT
35 <213> *Mus musculus*

<400> 267

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

Gly

40 <210> 268
<211> 13
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

45 <400> 268

Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val Asp Tyr
1 5 10

50 <210> 269
<211> 5
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

ES 2 815 677 T3

<400> 269

Asp Tyr Ile Met His
1 5

5 <210> 270
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

10 <400> 270

Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

15 <210> 271
<211> 11
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

20 <400> 271

Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
1 5 10

25 <210> 272
<211> 5
<212> PRAT
<213> *Mus musculus*

30 <400> 272

Asp Tyr Tyr Met His
1 5

35 <210> 273
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 273

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

Gly

40 <210> 274
<211> 10
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 274

Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr
1 5 10

50 <210> 275
<211> 10

ES 2 815 677 T3

<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 275

5

Arg Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met His
1 5 10

<210> 276
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

10

<400> 276

15

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 277
<211> 9
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

20

<400> 277

25

Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
1 5

<210> 278
<211> 12
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

30

<400> 278

35

Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn His Leu His
1 5 10

<210> 279
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

40

<400> 279

Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

45

<210> 280
<211> 9
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

50

<400> 280

Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

55

<210> 281
<211> 10
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 281

ES 2 815 677 T3

Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile His

1 5 10

5 <210> 282
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 282

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5

10
 15 <210> 283
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 283

Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
 1 5

20
 25 <210> 284
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 284

Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10

30 <210> 285
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

35 <400> 285

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5

40 <210> 286
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 286

Gln Gln Tyr Asp Phe Phe Pro Ser Thr
 1 5

45
 50 <210> 287
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 287

ES 2 815 677 T3

Asp Tyr Phe Ile His
1 5

5 <210> 288
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 288

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

10 Asp

15 <210> 289
<211> 12
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 289

Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro Tyr
1 5 10

20 <210> 290
<211> 5
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

25 <400> 290

Asp Phe Tyr Leu His
1 5

30 <210> 291
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

35 <400> 291

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

Asp

40 <210> 292
<211> 16
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

45 <400> 292

Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10 15

50 <210> 293
<211> 5
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

ES 2 815 677 T3

<400> 293

Asp Tyr Tyr Ile His
1 5

5 <210> 294
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

10 <400> 294

Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe Pro
1 5 10 15

Gly

15 <210> 295
<211> 12
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

20 <400> 295

Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr
1 5 10

25 <210> 296
<211> 5
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 296

30 Asp Tyr Tyr Met Asn
1 5

35 <210> 297
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 297

Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

40 <210> 298
<211> 11
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

45 <400> 298

Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp
1 5 10

50 <210> 299
<211> 130

ES 2 815 677 T3

<212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 299

5

```

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

Lys Arg
130
    
```

<210> 300
 <211> 390
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

10

<400> 300

```

atggattttc aggtgcagat tttcagcttc atgctaataca gtgtcacagt catattgtcc      60
agtgagagaaa ttgtgctcac ccagctctcca gcactcatgg ctgcatctcc aggggagaag      120
gtcaccatca cctgcagtgt cagctcgagt ataagttcca gcaacttaca ctggtcccag      180
cagaagtcag gaacctccc caaactctgg atttatggca catccaacct tgctctgga      240
gtccctgttc gcttcagtgg cagtggatct gggacctctt attctctcac aatcagcagc      300
atggaggctg aagatgctgc cacttattac tgtcaacagt ggactactac gtatacgttc      360
ggatcgggga ccaagctgga gctgaaacgt                                     390
    
```

15

<210> 301
 <211> 141
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

20

<400> 301

ES 2 815 677 T3

Met Gly Trp Asn Trp Ile Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
 1 5 10 15
 Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Arg Gln Ser Gly Ala Asp Leu Val Lys
 20 25 30
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile
 35 40 45
 Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Asp Asn Gly Glu Ser Thr Tyr Val
 65 70 75 80
 Pro Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Gly Arg Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val
 115 120 125
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 130 135 140

<210> 302
 <211> 423
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 302

atgggatgga actggatcat cttcttctcg atggcagtggt ttacaggggt caattcagag 60
 gtgcagttgc ggcagctctgg ggcagacctt gtgaagccag gggcctcagt caagttgtcc 120
 tgcacagctt ctggcttcaa cattaagac tactatatac actgggtgaa gcagaggcct 180
 gaacagggcc tggagtggat tgggaaggatt gatcctgata atggtgaaag tacatatgtc 240
 ccgaagttcc agggcaaggc cactataaca gcagacacat catccaacac agcctaccta 300
 caactcagaa gcctgacatc tgaggacact gccatctatt attgtgggag agaggggctc 360
 gactatggtg actactatgc tgtggactac tggggccaag gaacctcggg cacagctctcg 420
 agc 423

<210> 303
 <211> 130
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polipéptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 303

```

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1          5          10          15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe
          20          25          30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser
          35          40          45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 50          55          60

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
 65          70          75          80

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu
          85          90          95

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
          100          105          110

Gln Trp Thr Thr Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
          115          120          125

Lys Arg
      130
    
```

5 <210> 304
 <211> 390
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 15 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 304

```

atggatatgc gcgtgccggc gcagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gccgggcgcg      60
cgctgcgata ttcagctgac ccagagcccg agctttctga gcgcgagcgt gggcgatcgc      120
gtgaccatta cctgcagcgt gaggcagcgc attagcagca gcaacctgca ttggtatcag      180
cagaaaccgg gcaaagcgcc gaaactgctg atttatggca ccagcaacct ggcgagcggc      240
gtgccgagcc gctttagcgg cagcggcagc ggcaccgaat ttaccctgac cattagcagc      300
ctgcagccgg aagatthtgc gacctattat tgccagcagt ggaccaccac ctataccttt      360
ggccagggca ccaaactgga aattaaacgt                                390
    
```

20 <210> 305
 <211> 141
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

5 <220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

10 <400> 305

```

Met Asp Trp Thr Trp Ser Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Pro Thr Gly
1          5          10          15

Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
          20          25          30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile
          35          40          45

Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
          50          55          60

Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Asp Asn Gly Glu Ser Thr Tyr Val
65          70          75          80

Pro Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
          85          90          95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
          100          105          110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val
          115          120          125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          130          135          140

```

15 <210> 306

<211> 423

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Polinucleótido sintético

<220>

<221> misc_feature

25 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 306

ES 2 815 677 T3

```

atggattgga cctggagcat tctgtttctg gtggcggcgc cgaccggcgc gcatagcgaa      60
gtgcagctgg tgcagagcgg cgcggaagtg aaaaaaccgg gcgcgagcgt gaaagtgagc      120
tgcaaagcga gcggctttaa cattaaagat tattatattc attgggtgcg ccaggcgccg      180
ggccagggcc tggaatggat gggccgcatt gatccggata acggcgaaag cacctatgtg      240
ccgaaatttc agggccgcgt gaccatgacc accgatacca gcaccagcac cgcgtatatg      300
gaactgcgca gcctgcgcag cgatgatacc gcggtgtatt attgcgcgcg cgaaggcctg      360
gattatggcg attattatgc ggtggattat tggggccagg gcaccctggt gaccgtctcg      420
agc                                                                           423

```

<210> 307

<211> 127

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Polipéptido sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15 <400> 307

```

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1           5           10           15

Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
          20           25           30

Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Asn Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
          35           40           45

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val
 50           55           60

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser
 65           70           75           80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
          85           90           95

Asn Leu Ala Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ile
          100          105          110

Lys His Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
          115          120          125

```

<210> 308

20 <211> 381

<212> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 308

25

ES 2 815 677 T3

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctggtgctct gtttcaagg taccagatgt      60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcaac      120
atcagctgca gggcaagtca ggacattagc agttatttaa actggtatca gcagaaacca      180
gatggaactg ttaaactcct gatctactcc acatcaagat taaactcagg agtcccatca      240
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ctattagcaa cctggcacia      300
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag gatattaagc atccgacgtt cggtggaggc      360
accaagttgg agctgaaacg t                                     381
    
```

<210> 309
 <211> 139
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 309

```

Met Glu Trp Ile Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1                               5 10 15
Val His Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
                20                    25 30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe
                35 40 45
Thr Asp Tyr Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu
 50                    55 60
Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn
 65                    70 75 80
Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser
                85 90 95
Thr Ala Tyr Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Gly Ser Ala Val
                100 105 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
                115 120 125
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 130                    135
    
```

10

<210> 310
 <211> 417
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 310

ES 2 815 677 T3

```

atggaatgga tctggatatt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccactctgag      60
gtccagctgc agcagctctgg acctgagctg gtaaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc      120
tgcaaggctt ctgggttcac attcactgac tacattatgc actgggtgaa gcagaagcct      180
gggcagggcc ttgagtggat tggatatatt aatccttaca atgatgatac tgaatacaat      240
gagaagttca aaggcaaggc cacactgact tcagacaaat cctccagcac agcctacatg      300
gatctcagca gtctgacctc tgagggctct gcggctctatt actgtgcaag atcgatttat      360
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcacagt ctcgagc      417
    
```

5 <210> 311
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polipéptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15 <400> 311

```

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1           5           10           15

Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
          20           25           30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp
          35           40           45

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 50           55           60

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser
 65           70           75           80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
          85           90           95

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ile
          100          105          110

Lys His Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
          115          120          125
    
```

20 <210> 312
 <211> 381
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<220>

<221> misc_feature
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 312

5
 atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctggtgctct gttttcaagg taccagatgt 60
 gatatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgctctgcat ctgtaggtga ccgtgtcacc 120
 atcacttgcc gcgcaagtca ggatattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 180
 gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccgtt tgaatagtgg ggtcccatca 240

 cgcttcagtg gcagtggtc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 300
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cggtaagggc 360
 accaaggtgg agatcaaacg t 381

<210> 313
 <211> 139
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Polipéptido sintético

15

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

20

<400> 313

Met Glu Trp Ile Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1 5 10 15

 Val His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
 20 25 30

 Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45

 Thr Asp Tyr Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60

 Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn
 65 70 75 80

 Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
 85 90 95

 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110

 Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
 115 120 125

 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 130 135

ES 2 815 677 T3

<210> 314
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 314

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1           5           10           15

Asp Arg Val Asn Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
      20           25           30

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

Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50           55           60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
      85           90           95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
      100           105
    
```

10 <210> 315
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 315

ES 2 815 677 T3

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

<210> 316
 <211> 381
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 316

atgaagtcac agaccaggt ctttgatac atgttgctgt ggttgctcgg tgttgaagga 60
 gacattgtga tgaccagtc tcacaaattc atgtccacgt cagtaggaga cagggtcacc 120
 atcacctgca aggccagtca ggatgtcttt actgctgtag cctggatca acagaaacca 180
 ggacaatctc ctaaactact gatttactgg gcatccaccc ggcacactgg agtccctgat 240
 cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagcaa tgtgcagtct 300
 gaagacttgg cagattatct ctgtcaacaa tatagcagct atcctctcac gttcgggtgct 360
 gggaccaagt tggagctgaa a 381

10

<210> 317
 <211> 138
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 317

ES 2 815 677 T3

Met Gly Trp Asn Trp Ile Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
 1 5 10 15
 Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg
 20 25 30
 Pro Gly Ala Leu Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile
 35 40 45
 Lys Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp
 65 70 75 80
 Pro Lys Phe Gln Gly Lys Ala Ser Ile Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Tyr Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr Trp
 115 120 125
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 130 135

5 <210> 318
 <211> 411
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 318

atgggatgga actggatcat cttcttctctg atggcagtggt ttacaggggt caattcagag 60
 gttcagctgc agcagctctgg ggctgagctt gtgaggccag gggccttagt caagttgtcc 120
 tgcaaagctt ctggcttcaa tattaaagac tactatatgc actgggtgaa gcagaggcct 180
 gaacagggcc tggagtggat tggaggatt gatcctgaga atgggtgatat tatatatgac 240
 ccgaagttec agggcaaggc cagtataaca acagacacat cctccaacac agcctacctg 300
 cagctcagca gctgacgtc tgaggacact gccgtctatt actgtgctta cgatgctggt 360
 gaccccgcct ggtttactta ctggggccaa gggactctgg tcaccgtctc g 411

10 <210> 319
 <211> 130
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 319

ES 2 815 677 T3

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 20 25 30
 Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser
 35 40 45
 Gln Asp Val Phe Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 50 55 60
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val
 65 70 75 80
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 85 90 95
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 100 105 110
 Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
 115 120 125
 Lys Arg
 130

5 <210> 320
 <211> 390
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 320

atggatatgc gcgtagccggc gcagctgctg ggccctgctgc tgctgtggct gcgaggcgcg 60
 cgctgcgata tccagatgac ccagagcccg agcagcctga gcgagagcgt gggcgatcgc 120
 gtgaccatta cctgcaaagc gagccaggat gtgtttaccg cggtaggcgtg gtatcagcag 180
 aaaccgggca aagcgccgaa actgctgatt tattgggoga gcaccgcca taccggcgcg 240
 ccgagtcgct tttagcggcag cggcagcggc accgatttta ccctgaccat tagcagcctg 300
 cagccggaag attttgcgac ctattattgc cagcagtata gcagctatcc gctgacctt 360
 10 ggcgggcgca ccaaagtga aattaaacgt 390

15 <210> 321
 <211> 138
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polipéptido sintético

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 321

ES 2 815 677 T3

Met Asp Trp Thr Trp Ser Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Pro Thr Gly
 1 5 10 15
 Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
 20 25 30
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile
 35 40 45
 Lys Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp
 65 70 75 80
 Pro Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Tyr Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr Trp
 115 120 125
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 130 135

5 <210> 322
 <211> 414
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15 <400> 322
 atggattgga cctggagcat tctgtttctg gtggcggcgc cgaccggcgc gcatagcgaa 60
 gtgcagctgg tgcagagcgg cgcggaagtg aaaaaaccgg gcgcgagcgt gaaagtgagc 120
 tgcaaagcga gggcctttaa cattaaagat tattatatgc attgggtgcg ccaggcgccg 180
 ggccagggcc tggaatgat cggccgcatt gatccggaaa acggcgatat tatttatgat 240
 ccgaaatttc agggccgcgt gaccatgacc accgatacca gcaccagcac cgcgtatatg 300
 gaactgcgca gcctgcgcag cgatgatacc gcggtgtatt attgcgcgta tgatgcgggc 360
 gatccggcgt ggttacctt ttggggccag ggcaccctgg tgaccgtctc gagc 414

20 <210> 323
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 323

ES 2 815 677 T3

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

<210> 324

<211> 320

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

5

<400> 324

ES 2 815 677 T3

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

Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
50 55 60

Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
65 70 75 80

Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
85 90 95

Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
100 105 110

Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
115 120 125

Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
130 135 140

Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
145 150 155 160

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
165 170 175

Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
 180 185 190

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
 195 200 205

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
 210 215 220

Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
 225 230 235 240

Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
 245 250 255

Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
 260 265 270

Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn
 275 280 285

Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
 290 295 300

Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
 305 310 315 320

<210> 325
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 325

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15

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

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

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

10

ES 2 815 677 T3

<210> 326
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 326

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 327
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 327

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

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

Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

10

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

Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 328
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 328

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

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

Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

10

<210> 329
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 329

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr

ES 2 815 677 T3

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

<210> 330
 <211> 226
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 330

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

10

ES 2 815 677 T3

115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 180 185

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 210 215 220

Glu Cys
 225

<210> 331
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 331

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

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

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln

10

ES 2 815 677 T3

			100						105							110
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	
		115					120					125				
Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	
	130					135					140					
Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	
145					150					155					160	
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	
				165					170					175		
Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	
			180					185					190			
Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	
		195					200					205				
Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	
	210					215					220					
Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	
225					230					235					240	
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	
				245					250					255		
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	
			260					265					270			
Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	
		275					280					285				
Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	
	290					295					300					
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	
305					310					315					320	
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	
				325					330					335		
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	
			340					345					350			

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445

<210> 332
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 332

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ile Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

10

<210> 333
 <211> 324
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 333

ES 2 815 677 T3

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

Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
50 55 60

Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
65 70 75 80

Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
85 90 95

Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
100 105 110

Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
115 120 125

Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
130 135 140

Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
145 150 155 160

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
165 170 175

Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
180 185 190

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
195 200 205

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
210 215 220

Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
225 230 235 240

Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val

ES 2 815 677 T3

245 250 255

Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
260 265 270

Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn
275 280 285

Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
290 295 300

Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
305 310 315 320

Ser Pro Gly Lys

5 <210> 334
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 334

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Asn Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Asp Ala Ala Pro
100 105 110

Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn

10

130 135 140

Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
 145 150 155 160

Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
 165 170 175

Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
 180 185 190

Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
 195 200 205

Asn Arg Asn Glu Cys
 210

5

<210> 335
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 335

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

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

Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val
 115 120 125

Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr

10

ES 2 815 677 T3

130						135										140			
Leu 145	Gly	Cys	Leu	Val	Lys 150	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu 155	Pro	Val	Thr	Val	Thr 160				
Trp	Asn	Ser	Gly	Ser 165	Leu	Ser	Ser	Gly	Val 170	His	Thr	Phe	Pro	Ala 175	Val				
Leu	Gln	Ser	Asp 180	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser 185	Ser	Ser	Val	Thr	Val 190	Pro	Ser				
Ser	Thr	Trp 195	Pro	Ser	Glu	Thr	Val 200	Thr	Cys	Asn	Val	Ala 205	His	Pro	Ala				
Ser	Ser 210	Thr	Lys	Val	Asp	Lys 215	Lys	Ile	Val	Pro	Arg 220	Asp	Cys	Gly	Cys				
Lys 225	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr 230	Val	Pro	Glu	Val	Ser 235	Ser	Val	Phe	Ile	Phe 240				
Pro	Pro	Lys	Pro	Lys 245	Asp	Val	Leu	Thr	Ile 250	Thr	Leu	Thr	Pro	Lys 255	Val				
Thr	Cys	Val 260	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys 265	Asp	Asp	Pro	Glu	Val 270	Gln	Phe				
Ser	Trp	Phe 275	Val	Asp	Asp	Val	Glu 280	Val	His	Thr	Ala	Gln 285	Thr	Gln	Pro				
Arg	Glu 290	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser 295	Thr	Phe	Arg	Ser	Val 300	Ser	Glu	Leu	Pro				
Ile 305	Met	His	Gln	Asp	Trp 310	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu 315	Phe	Lys	Cys	Arg	Val 320				
Asn	Ser	Ala	Ala	Phe 325	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu 330	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys 335	Thr				
Lys	Gly	Arg	Pro 340	Lys	Ala	Pro	Gln	Val 345	Tyr	Thr	Ile	Pro	Pro	Pro	Lys				
Glu	Gln	Met 355	Ala	Lys	Asp	Lys	Val 360	Ser	Leu	Thr	Cys	Met 365	Ile	Thr	Asp				
Phe 370	Phe	Pro	Glu	Asp	Ile	Thr 375	Val	Glu	Trp	Gln	Trp 380	Asn	Gly	Gln	Pro				

Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser
385 390 395 400

Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala
405 410 415

Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His
420 425 430

His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440

5 <210> 336
<211> 108
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 336

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Phe Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

10

15 <210> 337
<211> 324
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 337

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc 60
attacctgca aagcgagcca ggatgtgttt accgcggtgg cgtggtatca gcagaaaccg 120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttattgg gcgagcaccc gccataccgg cgtgccgagt 180
cgctttagcg gcagcggcag cggcacccgat tttacctga ccattagcag cctgcagccg 240
gaagattttg cgacctatta ttgccagcag tatagcagct atccgctgac ctttgccggc 300
ggcaccaaag tggaaattaa acgt 324

20

ES 2 815 677 T3

<210> 338
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5 <400> 338

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

10 <210> 339
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 339

gaagtgcagc tgggtcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg 60
 agctgcaaag cgagcggctt taacattaa gattattata tgcattgggt gcgccaggcg 120
 ccgggccagg gcctggaatg gatcggccgc attgatccgg aaaacggcga tattatztat 180
 gatccgaaat ttcagggcgc cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat 240
 atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat accgcggtgt attattgcgc gtatgatgcg 300
 ggcgatccgg cgtggtttac ctattggggc cagggcaccc tggtgaccgt ctcgagc 357

20 <210> 340
 <211> 1395
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

25 <400> 340

ES 2 815 677 T3

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccaactccgag      60
gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgagggtg aagaagcctg ggtcctcggg gaaggtctcc      120
tgcaaggctt ctggttttac cttcaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggcccct      180
ggtaaggggc ttgagtggat gggctatata aacccttata atgatgacac cgaatacaac      240
gagaagttca agggccgtgt cacgattacc ggggacaaat ccacgagcac agcctacatg      300
gagctgagca gcctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat      360
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcaccgt ctctagtgcc      420
tccaccaagg gcccatcggg cttccccctg ggcacctgct ccaggagcac ctccgagagc      480
acagcggccc tgggetgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg      540
aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac accttcccag ctgtcctaca gtcctcagga      600
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccttccagca acttcggcac ccagacctac      660
acctgcaacg tagatcacia gcccaagcaac accaagggtgg acaagacagt tgagcgcaaa      720
tgttgtgtcg agtgcccacc gtgcccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttcttc      780
tcccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacgtgcgtg      840
gtggtggacg tgagccacga agacccccgag gtccagttca actggtacgt ggacggcgtg      900
gaggtgcata atgcccaagac aaagccacgg gaggagcagt tcaacagcac gttccgtgtg      960
gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgcgaag     1020
gtctccaaca aaggcctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag     1080
ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag     1140
gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc taccocagcg acatcgccgt ggagtgggag     1200
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacctc ccatgctgga ctccgacggc     1260
tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtgacagca ggggaacgtc     1320
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggtctct cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc     1380
ctgtctccgg gtaaa

```

<210> 341
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 341

5

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 100 105 110
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 115 120 125
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 130 135 140
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 145 150 155 160
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 165 170 175
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 180 185 190
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 195 200 205
 Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 342
 <211> 639
 5 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 <400> 342

10 gacatccaga tgaccacgctc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggtga ccgtgtcacc 60

ES 2 815 677 T3

```

atcacttgcc gcgcaagtca ggatattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccgtt tgaatagtgg ggtoccatca      180
cgcttcagtg gcagtggtctc tgggacagat ttcaactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacggt cggtcaagge      300
accaaggtgg agatcaaacg tacggtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct      360
gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgetgaataa cttctatccc      420
agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgcctctc aatcgggtaa ctcccaggag      480
agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg      540
agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg      600
agctcgcccc tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt                                639
    
```

<210> 343
 <211> 235
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 343

```

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1          5          10          15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 20          25          30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 35          40          45

Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 50          55          60

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val
 65          70          75          80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 85          90          95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 100         105         110

Asp Ile Lys His Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 115         120         125

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 130         135         140
    
```

10

ES 2 815 677 T3

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
145 150 155 160

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
165 170 175

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
180 185 190

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
195 200 205

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
210 215 220

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 344
<211> 705
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

5

<400> 344

atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagagggtgcc 60
agatgtgaca tccagatgac ccagtcctcca tctcctctgt ctgcatctgt aggtgaccgt 120
gtcaccatca cttgccgcgc aagtcaggat attagcagct atttaaattg gtatcagcag 180
aaaccagga aagcccctaa gctcctgatc tattctactt cccgtttgaa tagtggggtc 240
ccatcacgct tcagtggcag tggctctggg acagatttca ctctcaccat cagcagctctg 300
caacctgaag attttgcaac ttactactgt caacaggata ttaaaccacc tacgttcggt 360
caaggcacca aggtggagat caaacgtaag gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctggtg tgtgcctgct gaataacttc 480
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaate gggtaactcc 540
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 600
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 660
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 705

10

<210> 345
<211> 446
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

15

<400> 345

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

ES 2 815 677 T3

1				5						10						15
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	
			20					25					30			
Ile	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	
		35					40					45				
Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Tyr	Asn	Asp	Asp	Thr	Glu	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe	
	50					55					60					
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	
65					70					75					80	
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85					90					95		
Ala	Arg	Ser	Ile	Tyr	Tyr	Tyr	Asp	Ala	Pro	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	
			100					105						110		
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	
		115					120					125				
Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	
	130					135					140					
Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	
145					150					155					160	
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	
				165					170						175	
Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	
			180					185					190			
Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	
		195					200					205				
Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys	Val	
	210					215					220					
Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	
225					230					235					240	
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	
				245					250					255		

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val
 290 295 300

Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335

Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 346
 <211> 1338
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 346

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcttgaagg cttctggttt taccttcacc gactatatta tgcactgggt gcgtcaggcc 120
 cctggtcaag ggcttgagtg gatgggctat atcaaccctt ataatgatga caccgaatac 180
 aacgagaagt tcaagggccg tgtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgcg ctctgaggac acggcctgtg attactgtgc gcgttcgatt 300

5

10

tattactacg atgccccggt tgcttactgg ggccaaggga ctctggtcac cgtctctagt 360
 gcctccacca agggcccate ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420
 agcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg 480
 tggaactcag gcgctctgac cagcggcgctg cacaccttcc cagctgtcct acagtccctca 540
 ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctoca gcaacttcgg cacccagacc 600
 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 660
 aaatgttggt tcgagtgcc accgtgccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 720
 ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 780
 gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 840
 gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 900
 gtggtcagcg tcctcacctg tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 960
 aaggtctcca acaaaggcct cccagccccc atcgagaaaa ccatctcca aaccaaaggg 1020
 cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080
 caggtcagcc tgacctgctt ggtcaaaggc ttctacocca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1200
 ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1260
 gtcttctcat gctcctgat gcatgagget ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320
 tccctgtctc cgggtaaa 1338

<210> 347
 <211> 465
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 347

5

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

10

Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
 115 120 125
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130 135 140
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 145 150 155 160
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 165 170 175
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 180 185 190
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 195 200 205
 Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 210 215 220
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
 225 230 235 240
 Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
 245 250 255
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 260 265 270
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 275 280 285
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 290 295 300
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
 305 310 315 320
 Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 325 330 335

ES 2 815 677 T3

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 340 345 350
 Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 355 360 365
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 370 375 380
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 385 390 395 400
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
 405 410 415
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 420 425 430
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 435 440 445
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 450 455 460
 Lys
 465

<210> 348
 <211> 1395
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 348

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
 gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg ggtcctcggg gaaggctctc 120
 tgcaaggctt ctggttttac cttcaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggcccct 180
 ggtcaagggc ttgagtggat gggctatatc aacccttata atgatgacac cgaatacaac 240
 gagaagttca agggccggtg cagcattacc gcggaacaat ccacgagcac agcctacatg 300
 gagctgagca gcctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat 360
 tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcaccgt ctctagtgcc 420
 tccaccaagg gcccatcggg cttccccctg gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc 480
 acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 540
 aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac accttcccag ctgtcctaca gtccctcagga 600
 ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg cctccagca acttcggcac ccagacctac 660

10

ES 2 815 677 T3

```

acctgcaacg tagatcacia gccagcaac accaagggtg acaagacagt tgagcgcaaa 720
tggtgtgtcg agtgcccacc gtgcccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttcttc 780
ttcccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacgtgctgt 840
gtggtggacg tgagccacga agaccccag gtccagttca actggtacgt ggacggcgtg 900
gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg gaggagcagt tcaacagcac gttecggtgt 960
gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgcaag 1020
gtctccaaca aaggcctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag 1080
ccccgagaac cacaggtgta caccctgcc ccctcccggg aggagatgac caagaaccag 1140
gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc taccocagcg acatcgccgt ggagtgagg 1200
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacctc ccatgctgga ctccgacggc 1260
tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1320
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1380
ctgtctccgg gtaaa 1395

```

5 <210> 349
 <211> 417
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 349

```

atggaatgga tctggatatt tctcttcttc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccactctgag 60
gtgcagctgg tgcagctctgg ggctgaggtg aagaagcctg ggtcctcggg gaaggtctcc 120
tgcaaggctt ctggttttac cttcaccgac tatattatgc actgggtgcy tcaggeccct 180
ggtcaagggc ttgagtggat gggctatata aacccttata atgatgacac cgaatacaac 240
gagaagttca agggccgtgt cacgattacc gcgacaaaat ccacgagcac agcctacatg 300
gagctgagca gcctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtcgcg ttcgatttat 360
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcacagt ctcgagc 417

```

10
 15 <210> 350
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 350

```

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1           5           10           15
Gln Arg Ala Thr Ile Ala Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
                20           25           30

```

ES 2 815 677 T3

Gly Thr Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Glu Ile Pro Ala
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Thr Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ile Thr Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
 85 90 95

Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
 115 120 125

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
 145 150 155 160

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 180 185 190

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 195 200 205

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210 215

<210> 351
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 351

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Thr Ser Tyr Met Asn
 1 5 10 15

<210> 352
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 352

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5

ES 2 815 677 T3

<210> 353
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5 <400> 353

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Phe Thr
 1 5

10 <210> 354
 <211> 657
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 354

```

gacattgtgt tgaccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc      60
atcgccctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggta ctagttatat gaattggtac      120
caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcactctatg ctgcatccaa tctagaatct      180
gagatcccag ccaggtttag tggcactggg tctgggacag acttcaccct caacatccat      240
cctgtggagg aggaggatat cacaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgttc      300
acgttcggag gggggaccaa gttggaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc      360
atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg      420
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa      480
aatggcgtec tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc      540
agcacccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc      600
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag      657
    
```

20 <210> 355
 <211> 238
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

25 <400> 355

```

Met Glu Thr Asp Thr Ile Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1          5          10          15

Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala
 20          25          30

Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ala Cys Lys Ala Ser Gln Ser
 35          40          45
    
```

ES 2 815 677 T3

Val Asp Tyr Asp Gly Thr Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 65 70 75 80

Glu Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Thr Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 85 90 95

Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ile Thr Thr Tyr Tyr Cys
 100 105 110

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 115 120 125

Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro
 130 135 140

Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu
 145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly
 165 170 175

Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser
 180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp
 195 200 205

Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr
 210 215 220

Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210> 356
 <211> 717
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 356

atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggt 60
 gacattgtgt tgaccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120
 atcgctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggta ctagtatat gaattggtac 180
 caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa tctagaatct 240

5

10

ES 2 815 677 T3

gagatcccag ccaggtttag tggcactggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300
 cctgtggagg aggaggatat cacaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccggtc 360
 acgttcggag gggggaccaa gttggaaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420
 atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 480
 aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 540
 aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 600
 agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 660
 actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtggttag 717

<210> 357
 <211> 442
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 357

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30
 Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Leu Asp Lys Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met His Leu Ser Gly Pro Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Gly Glu Trp Gly Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn
 145 150 155 160

10

Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr
180 185 190

Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro
210 215 220

Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
225 230 235 240

Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys
245 250 255

Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp
260 265 270

Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu
275 280 285

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met
290 295 300

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser
305 310 315 320

Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
325 330 335

Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln
340 345 350

Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe
355 360 365

Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu
370 375 380

Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe
385 390 395 400

Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn
405 410 415

Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
420 425 430

Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440

ES 2 815 677 T3

<210> 358
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5
 <400> 358

Thr Tyr Trp Met Asn
 1 5

10
 <210> 359
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15
 <400> 359

Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Asp

20
 <210> 360
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

25
 <400> 360

Ser Gly Glu Trp Gly Ser Met Asp Tyr
 1 5

30
 <210> 361
 <211> 1329
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 361

caggtccaac tacagcagcc tgggactgag ctggtgaggc ctggaacttc agtgaagttg	60
tcctgtaagg cttctggcta catcttcacc acctactgga tgaactgggt gaaacagagg	120
cctggacaag gccttgagtg gattggcatg attcatcctt ccgcaagtga aattaggttg	180
gatcagaaat tcaaggacaa ggccacattg actettgaca aatcctccag cacagcctat	240
atgcacctca gcggcccagc atctgtggat tctgcggtct attactgtgc aagatcaggg	300
gaatgggggt ctatggacta ctgggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctcagccaaa	360

35

```

acgacacccc catctgtcta tccaactggcc cctggatctg ctgcccaaac taactccatg      420
gtgaccctgg gatgcctggt caagggctat ttccctgagc cagtgcaggt gacctggaac      480
tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttcccagctg tcttgcagtc tgacctctac      540
actctgagca gctcagtgac tgtcccctcc agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc      600
aacgttgccc acccggccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt      660
ggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca gaagtatcat ctgtcttcat cttcccccca      720
aagcccaagg atgtgctcac cattactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac      780
atcagcaagg atgatcccga ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac      840
acagctcaga cgcaaccccc ggaggagcag ttcaacagca ctttccgctc agtcagtgaa      900
cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt      960
gcagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct     1020
ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg     1080
acctgcatga taacagaact cttccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg     1140
cagccagcgg agaactacaa gaacaectag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc     1200
atctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaaatac tttcacctgc     1260
tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctcct     1320
ggtaaatga                                     1329
    
```

<210> 362
 <211> 461
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 362

```

Met Gly Trp Ser Ser Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1           5           10           15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Glu Leu Val Arg
           20           25           30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe
           35           40           45

Thr Thr Tyr Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
 50           55           60

Glu Trp Ile Gly Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp
65           70           75           80

Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Leu Asp Lys Ser Ser Ser
    
```

10

ES 2 815 677 T3

				85					90					95			
Thr	Ala	Tyr	Met	His	Leu	Ser	Gly	Pro	Thr	Ser	Val	Asp	Ser	Ala	Val		
			100					105					110				
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Gly	Glu	Trp	Gly	Ser	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly		
		115					120					125					
Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Ser		
	130					135					140						
Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	Asn	Ser	Met	Val		
145					150					155					160		
Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val		
				165					170						175		
Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala		
			180					185					190				
Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Pro		
		195					200					205					
Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro		
	210					215					220						
Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	Arg	Asp	Cys	Gly		
225					230					235					240		
Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	Ser	Val	Phe	Ile		
				245					250					255			
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu	Thr	Pro	Lys		
			260					265					270				
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp	Pro	Glu	Val	Gln		
		275					280					285					
Phe	Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln		
	290					295					300						
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Ser	Val	Ser	Glu	Leu		
305					310					315					320		
Pro	Ile	Met	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Arg		
				325					330					335			

Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 340 345 350

Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
 355 360 365

Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
 370 375 380

Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
 385 390 395 400

Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
 405 410 415

Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
 420 425 430

Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
 435 440 445

His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210> 363
 <211> 1386
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 363

atgggatgga gctctatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggtgt ccactcccag 60
 gtccaactac agcagcctgg gactgagctg gtgaggcctg gaacttcagt gaagttgtcc 120
 tgtaaggctt ctggctacat cttcaccacc tactggatga actgggtgaa acagaggcct 180
 ggacaaggcc ttgagtggat tggcatgatt catccttccg caagtgaat taggttggat 240
 cagaaattca aggacaaggc cacattgact cttgacaaat cctccagcac agcctatatg 300
 cacctcagcg gcccgacatc tgtggattct gcggtctatt actgtgcaag atcaggggaa 360
 tgggggtcta tggactactg gggtaagga acctcagtca ccgtctctc agccaaaacg 420
 acacccccat ctgtctatcc actggccctt ggatctgctg cccaaactaa ctccatggtg 480
 accctgggat gcctggtcaa gggctatttc cctgagccag tgacagtgac ctggaactct 540
 ggatccctgt ccagcgggtg gcacaccttc ccagctgtcc tgcagttga cctctacact 600
 ctgagcagct cagtgactgt cccctccagc acctggccca gcgagaccgt cacctgcaac 660
 gttgccacc cggccagcag caccaagggtg gacaagaaaa ttgtgccag ggattgtggt 720
 tgtaagcctt gcatatgtac agtcccagaa gtatcatctg tcttcatctt cccccaaag 780

5

10

ES 2 815 677 T3

```

cccaaggatg tgctcaccat tactctgact cctaaggcca cgtgtgttgt ggtagacatc      840
agcaaggatg atccccgaggt ccagttcagc tggttttag atgatgtgga ggtgcacaca      900
gctcagacgc aacccccgga ggagcagttc aacagcactt tccgctcagt cagtgaactt      960
cccatcatgc accaggactg gctcaatggc aaggagttca aatgcagggt caacagtgca     1020
gctttccctg cccccatcga gaaaaccatc tccaaaacca aaggcagacc gaaggctcca     1080
caggtgtaca ccattccacc tccaaggag cagatggcca aggataaagt cagtctgacc     1140
tgcatgataa cagacttctt ccctgaagac attactgtgg agtggcagtg gaatgggcag     1200
ccagcggaga actacaagaa cactcagccc atcatggaca cagatggctc ttacttcac     1260
tacagcaagc tcaatgtgca gaagagcaac tgggaggcag gaaatacttt cacctgctct     1320
gtgttacatg agggcctgca caaccacat actgagaaga gcctctccca ctctctggt     1380
aatga                                                                    1386

```

<210> 364
 <211> 106
 5 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 364

```

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

```

10
 <210> 365
 <211> 318
 <212> ADN
 15 <213> *Mus musculus*
 <400> 365

ES 2 815 677 T3

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggtga ccgtgtcacc 60
 atcacttgcc gcgcaagtca ggatattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccgtt tgaatagtgg ggtcccata 180
 cgcttcagtg gcagtggtc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cggccaaggc 300
 accaaggtgg agatcaaa 318

<210> 366
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 366

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

10

<210> 367
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 367

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcttgcaagg cttctggttt taccttcacc gactatatta tgcactgggt gcgtcaggcc 120
 cctggtcaag ggetttagtg gatgggctat atcaaccctt ataatgatga caccgaatac 180
 aacgagaagt tcaagggccg tgtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgcg ctctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgttcgatt 300
 tattactacg atgccccgtt tgcttactgg ggccaagga ctctgggtcac cgtctctagt 360

20

<210> 368

ES 2 815 677 T3

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

<210> 371
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 371

5
 10
 gaagtgcagc tgggtgcagag cggcgcgga a gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg 60
 agctgcaaag cgagcggctt taacattaa gattattata tgcattgggt gcgccaggcg 120
 ccgggccagg gcttggaatg gatcggccgc attgatccgg aaaacggcga tattatttat 180
 gatccgaaat ttcagggccg cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat 240
 atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat acccggtgtg attattgcgc gtatgatgcg 300
 ggcgatccgg cgtggtttac ctattggggc cagggcacc c tggtgaccgt ctcgagc 357

15
 <210> 372
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 372

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

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

Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Thr Thr Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

5 <210> 373
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 373

gatattcagc tgaccagag cccgagcttt ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc 60
 attacctgca gcgtgagcag cagcattagc agcagcaacc tgcattggtg tcagcagaaa 120
 ccgggcaaag cgccgaaact gctgatttat ggcaccagca acctggcgag cggcgtgccg 180
 agccgcttta gcggcagcgg cagcggcacc gaatttacct tgaccattag cagcctgcag 240
 ccggaagatt ttgcgacctt ttattgccag cagtggacca ccacctatac ctttgccag 300
 10 ggcaccaaac tggaaattaa acgt 324

15 <210> 374
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 374

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
 20 25 30

ES 2 815 677 T3

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

5 <210> 375
 <211> 366
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 375

gaagtgcagc tgggtgcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg 60
 agctgcaaag cgagcggctt taacattaaa gattattata ttcattgggt gcgccagggc 120
 ccgggccagg gcctggaatg gatgggccgc attgatccgg ataacggcga aagcacctat 180
 gtgcccgaat ttcagggccg cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat 240
 atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat accgcggtgt attattgcgc gcgcgaaggc 300
 ctggattatg gcgattatta tgcggtggat tattggggcc agggcacctt ggtgaccgtc 360
 tcgagc 366

10 <210> 376
 <211> 107
 <212> PRT
 15 <213> *Mus musculus*

<400> 376

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

ES 2 815 677 T3

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

5 <210> 377
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 377

gacatccaga tgaccaggtc tccatcctcc ctctccgcat ccgtaggcga ccgcgtaacc 60
 ataacatgta gagcatctca agatatttcc aactatttga attggtacca acaaaaaccc 120
 ggcaaaagcac ctaaactcct catttactat acatcaagac tcctctcgg cgttccatca 180
 cgattctcag gctccggctc cggcacagat ttcacactca ctatttcctc cctccaacca 240
 gaagattttg caacctatta ctgtcaacaa ggcgatacac tcccatacac attcggcggc 300
 10 ggcacaaaag ttgaaattaa a 321

15 <210> 378
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 378

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

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

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

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

ES 2 815 677 T3

<400> 381

```

gacatccagc tgaccagag cccagcttc cttccgcat ccgttggtga ccgagtaaca      60
atcacatgcc ggcctcacc ttcagttaca tcttcttacc ttaattggta tcaacaaaaa     120
ccaggaaaag cacctaaact tcttatatac tctacatcta atctcgcatc aggagttccc     180
tctcgatttt caggatctgg atcaggcaca gaatttacac ttactatata atcaactcaa     240
ccagaagact tcgccactta ttactgcaa caatagcatt tttttccaag cacattcgga     300
ggaggtacaa aagtagaat caag                                           324
    
```

5 <210> 382
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

10 <400> 382

```

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe
50           55           60

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

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

Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100          105          110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115          120
    
```

15 <210> 383
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 383

ES 2 815 677 T3

```

gagggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggagcaag cgtaaaggtt      60
agttgcaaag catctggata cacatttacc gactactaca tgaattgggt acgacaagcc      120
cctggacaaa gacttgaatg gatgggagac attaaccctt ataacgacga cactacatac      180
aatcataaat ttaaaggaag agttacaatt acaagagata catccgcac aaccgcctat      240
atggaacttt cctcattgag atctgaagac actgctgttt attactgtgc aagagaaact      300
gcccgtatta ctactaacgc tatggattac tgggggtcaag gaaccactgt taccgtctct      360
agt                                                                              363

```

<210> 384
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 384

```

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

```

10

<210> 385
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 385

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctctcagcat ccgtaggcga tagagttaca      60
ataacatgca gcgtatcacc aactatatca tcaaatcacc ttcattgggt ccaacagaaa      120
cccggcaaag cacctaaatc acttatatac ggcacatcaa atctcgcacc aggcgttctt      180
tcaagatttt caggctctgg ctccaggcacc gactttactc ttacaatate ctcctccaa      240
cccgaagact tcgcaacctt ttactgtcaa caatggctct catatccact cacatttggc      300
ggcggcacia aagtagaaat taaa                                               324

```

20

<210> 386
 <211> 125

ES 2 815 677 T3

<212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 386

5

```

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe
          20           25           30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe
          50           55           60

Gln Asp Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65           70           75           80

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

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe
          100          105          110

Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115          120          125
  
```

<210> 387
 <211> 375
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

10

<400> 387

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctgactt caacattaa gacttctatc tacactgggt gcgacaggcc      120
cctggacaag ggcttgagtg gattggaagg attgatcctg agaatggtga tactttatat      180
gacccgaagt tccaggacaa ggtcaccatg accacagaca cgtccaccag cacagcctac      240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaggcg      300
gattatttcc acgatggtac ctectactgg tacttccgatg tctggggccg tggcaccctg      360
gtcaccgtct ctagt                                           375
  
```

15

<210> 388
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

20

<400> 388

ES 2 815 677 T3

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

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

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

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
 65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
 85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

5 <210> 389
 <211> 318
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 389

gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtatcagca aaaaccaggg 120
 aaagccccta agctcctgat ctatgccaca tccaacctgg cttctggggg cccatcaagg 180
 ttcagcggca gtggatctgg gacagaattc actctcaciaa tcagcagcct gcagcctgaa 240
 gattttgcaa cttattactg tcagcagtggt agtagtgacc cactcacggt cggcggaggg 300
 10 accaaggtgg agatcaaa 318

15 <210> 390
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 390

ES 2 815 677 T3

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

<210> 391
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 391

gagggtgcagc	tggtgcagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtc	60
tcttgcaagg	cttctggatt	cgacattaag	gactactata	tacactgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaag	ggcttgagtg	gatcggaagg	gttgatcctg	acaatggtga	gactgaattt	180
gccccgaagt	tcccgggcaa	ggtcaccatg	accacagaca	cgcccatcag	cacagcctac	240
atggagctga	gcaggctgag	atctgacgac	acggccgtgt	attactgtgc	gagagaagac	300
tacgatggta	cctacacctg	gtttccttat	tggggccaag	ggactctggt	cacogtctct	360
agt						363

<210> 392
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polipéptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 392

ES 2 815 677 T3

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190
 Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys

ES 2 815 677 T3

210								215								220
Cys	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	
225					230					235					240	
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	
				245					250					255		
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	
			260					265					270			
Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	
		275					280					285				
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	
	290					295					300					
Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	
305					310					315					320	
Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	
				325					330					335		
Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	
			340					345					350			
Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	
		355					360					365				
Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	
	370					375					380					
Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Met	Leu	
385					390					395					400	
Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	
				405					410					415		
Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	
			420					425					430			
Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	
		435					440					445				

<210> 393
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido sintético

10

<220>
 <221> MISC_FEATURE

ES 2 815 677 T3

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 393

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys

ES 2 815 677 T3

210		215		220											
Val 225	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys 230	Pro	Ala	Pro	Pro	Val 235	Ala	Gly	Pro	Ser	Val 240
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro 245	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr 250	Leu	Met	Ile	Ser	Arg 255	Thr
Pro	Glu	Val	Thr 260	Cys	Val	Val	Val	Asp 265	Val	Ser	His	Glu	Asp 270	Pro	Glu
Val	Gln	Phe 275	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp 280	Gly	Val	Glu	Val	His 285	Asn	Ala	Lys
Thr	Lys 290	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln 295	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser
Val 305	Leu	Thr	Val	Val	His 310	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn 315	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys 320
Cys	Lys	Val	Ser	Asn 325	Lys	Gly	Leu	Pro	Ala 330	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr 335	Ile
Ser	Lys	Thr	Lys 340	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu 345	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr 350	Leu	Pro
Pro	Ser	Arg 355	Glu	Glu	Met	Thr	Lys 360	Asn	Gln	Val	Ser	Leu 365	Thr	Cys	Leu
Val 370	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser 375	Asp	Ile	Ala	Val	Glu 380	Trp	Glu	Ser	Asn
Gly 385	Gln	Pro	Glu	Asn 390	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro 395	Pro	Met	Leu	Asp	Ser 400
Asp	Gly	Ser	Phe 405	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu 410	Thr	Val	Asp	Lys	Ser 415	Arg
Trp	Gln	Gln	Gly 420	Asn	Val	Phe	Ser	Cys 425	Ser	Val	Met	His	Glu 430	Ala	Leu
His	Asn 435	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser 440	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro 445	Gly		

<210> 394
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido sintético
 <220>

10

<221> MISC_FEATURE

ES 2 815 677 T3

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 394

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe
 20 25 30
 Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Asp Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
 130 135 140
 Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys
 195 200 205
 Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu

5

ES 2 815 677 T3

210						215									220
Arg 225	Lys	Cys	Cys	Val	Glu 230	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro 235	Ala	Pro	Pro	Val	Ala 240
Gly	Pro	Ser	Val	Phe 245	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys 250	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu 255	Met
Ile	Ser	Arg	Thr 260	Pro	Glu	Val	Thr	Cys 265	Val	Val	Val	Asp	Val 270	Ser	His
Glu	Asp	Pro 275	Glu	Val	Gln	Phe	Asn 280	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly 285	Val	Glu	Val
His	Asn 290	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro 295	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe 300	Asn	Ser	Thr	Phe
Arg 305	Val	Val	Ser	Val	Leu 310	Thr	Val	Val	His	Gln 315	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly 320
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys 325	Lys	Val	Ser	Asn	Lys 330	Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile 335
Glu	Lys	Thr	Ile 340	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly 345	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro 350	Gln	Val
Tyr	Thr	Leu 355	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu 360	Glu	Met	Thr	Lys	Asn 365	Gln	Val	Ser
Leu 370	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly 375	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp 380	Ile	Ala	Val	Glu
Trp 385	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln 390	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr 395	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro 400
Met	Leu	Asp	Ser	Asp 405	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu 410	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr 415	Val
Asp	Lys	Ser	Arg 420	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn 425	Val	Phe	Ser	Cys	Ser 430	Val	Met
His	Glu	Ala 435	Leu	His	Asn	His	Tyr 440	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu 445	Ser	Leu	Ser
Pro	Gly 450														

<210> 395
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>

5

<223> Polipéptido sintético

ES 2 815 677 T3

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

5 <400> 395

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe
 50 55 60
 Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190

ES 2 815 677 T3

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
 210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 396
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>

5

ES 2 815 677 T3

<223> Polipéptido sintético
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

5

<400> 396

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190

ES 2 815 677 T3

Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val
 210 215 220

Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val
 290 295 300

Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335

Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo antiesclerostina o fragmento del mismo para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno relacionado con el hueso mediante el aumento de la densidad mineral ósea en un ser humano, comprendiendo el método administrar al ser humano el anticuerpo antiesclerostina o fragmento del mismo en una cantidad de 1 mg/kg a 10 mg/kg, donde el anticuerpo antiesclerostina o fragmento del mismo bloquea de forma cruzada la unión a esclerostina del anticuerpo Ab-4 que tiene una secuencia de la cadena pesada de SEQ ID NO: 137 y una secuencia de la cadena ligera de SEQ ID NO: 133, o del anticuerpo Ab-13 que tiene una secuencia de la cadena pesada de SEQ ID NO: 209 y una secuencia de la cadena ligera de SEQ ID NO: 205.
2. El anticuerpo para el uso de la reivindicación 1, en que:
- (a) el método inhibe la reabsorción ósea;
 - (b) el ser humano es uno en el que el tratamiento con una hormona paratiroidea o un análogo de la misma está contraindicado o un ser humano en el que el tratamiento con bisfosfonato está contraindicado; o
 - (c) el ser humano es uno que padece o está en riesgo de hipocalcemia o hipercalcemia.
3. El anticuerpo para el uso de la reivindicación 2, en que el ser humano que padece o está en riesgo de hipocalcemia o hipercalcemia tiene hipocalcemia o hipercalcemia como resultado de enfermedad renal crónica, insuficiencia renal, hiperparatiroidismo primario o secundario, pseudohiperparatiroidismo, hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo, agotamiento de magnesio, hipermagnesemia grave, deficiencia de vitamina D, hiperfosfatemia, pancreatitis aguda, síndrome del hueso hambriento, quelación, metástasis osteoblástica, sepsis, cirugía, quimioterapia, síndrome de neoplasia, hipoparatiroidismo, hipercalcemia hipocalciúrica familiar, sarcoidosis, tuberculosis, beriliosis, histoplasmosis, Candidiasis, Coccidioidomycosis, Linfoma de Hodgkin o no de Hodgkin, enfermedad de Crohn, granulomatosis de Wegener, neumonía, granulomas inducidos por sílica, administración de diuréticos de tiazida o litio, o inmovilización.
4. El anticuerpo para el uso de la reivindicación 1, en que:
- (A) el método es uno en que la cantidad de anticuerpo es eficaz para reducir el nivel en suero de telopéptido C de colágeno de tipo I (CTX) en al menos el 20 %, en comparación con los niveles pretratamiento o normales, a las 3 semanas después de comenzar el tratamiento y en que la reabsorción ósea está inhibida;
 - (B) el método es uno en que la cantidad de anticuerpo es eficaz para (a) reducir el nivel en suero de CTX en al menos el 20 % en comparación con los niveles pretratamiento o normales, a las 3 semanas después de comenzar el tratamiento, y (b) aumentar el nivel en suero de un marcador de formación del hueso seleccionado del grupo que consiste en nivel en suero de fosfatasa alcalina específica del hueso (BSAP), nivel en suero de la extensión amino terminal del péptido de procolágeno de tipo 1 (PINP) y nivel en suero de osteocalcina (OstCa), en al menos el 20 %, en comparación con los niveles pretratamiento o normales, a las 3 semanas después de comenzar el tratamiento; o
 - (C) el método comprende: (a) administrar al ser humano el anticuerpo durante un primer periodo de tiempo, donde la cantidad es eficaz para aumentar la densidad mineral ósea en la cadera, columna, muñeca, dedo, tibia y/o talón en al menos aproximadamente el 3 %, y (b) administrar al sujeto un anticuerpo antiesclerostina en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg durante un segundo periodo de tiempo eficaz para mantener la densidad mineral ósea.
5. El anticuerpo para el uso de la reivindicación 1, en que:
- (a) la cantidad de anticuerpo antiesclerostina administrada es de aproximadamente 2 mg/kg o de aproximadamente 3 mg/kg;
 - (b) el anticuerpo se administra al sujeto una vez cada dos semanas; o
 - (c) el anticuerpo se administra al sujeto una vez al mes.
6. Un anticuerpo antiesclerostina o fragmento del mismo para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno relacionado con el hueso mediante el aumento de la densidad mineral ósea en un ser humano, comprendiendo el método administrar a un ser humano el anticuerpo antiesclerostina o fragmento del mismo en una dosis de 70 a 450 mg, donde el anticuerpo antiesclerostina o fragmento del mismo bloquea de forma cruzada la unión a esclerostina del anticuerpo Ab-4 que tiene una secuencia de la cadena pesada de SEQ ID NO: 137 y una secuencia de la cadena ligera de SEQ ID NO: 133, o del anticuerpo Ab-13 que tiene una secuencia de la cadena pesada de SEQ ID NO: 209 y una secuencia de la cadena ligera de SEQ ID NO: 205.
7. El anticuerpo para el uso de la reivindicación 6, en que el método comprende administrar una dosis de aproximadamente 140 mg o una dosis de aproximadamente 210 mg.
8. El anticuerpo para el uso de la reivindicación 1, donde el anticuerpo o fragmento del mismo comprende: a) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 54, 55 y 56 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 51, 52 y 53; b) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 60, 61 y 62 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 57, 58 y 59; c) secuencias de CDR de

5 SEQ ID NO: 48, 49 y 50 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 45, 46 y 47; d) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 42, 43 y 44 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 39, 40 y 41; e) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 275, 276 y 277 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 287, 288 y 289; f) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 278, 279 y 280 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 290, 291 y 292; g) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 78, 79 y 80 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 245, 246 y 247; h) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 81, 99 y 100 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 248, 249 y 250; i) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 101, 102 y 103 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 251, 252 y 253; j) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 104, 105 y 106 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 254, 255 y 256; k) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 107, 108 y 109 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 257, 258 y 259; l) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 110, 111 y 112 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 260, 261 y 262; m) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 281, 282 y 283 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 293, 294 y 295; n) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 113, 114 y 115 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 263, 264 y 265; o) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 284, 285 y 286 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 296, 297 y 298; p) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 116, 237 y 238 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 266, 267 y 268; q) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 239, 240 y 241 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 269, 270 y 271; r) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 242, 243 y 244 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 272, 273 y 274; o s) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 351, 352 y 353 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 358, 359 y 360.

20 9. El anticuerpo para el uso de la reivindicación 8, donde el anticuerpo o fragmento del mismo comprende la CDRH-1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1 CDR-L2 y CDR-L3 donde (a) CDR-H1 es SEQ ID NO: 245, CDR-H2 es SEQ ID NO: 246, CDR-H3 es SEQ ID NO: 247, CDR-L1 es SEQ ID NO: 78, CDR-L2 es SEQ ID NO: 79 y CDR-L3 es SEQ ID NO: 80; o (b) CDRH1 es SEQ ID NO: 269, CDR-H2 es SEQ ID NO: 270, CDR-H3 es SEQ ID NO: 271, CDR-L1 es SEQ ID NO: 239, CDRL2 es SEQ ID NO: 240 y CDR-L3 es SEQ ID NO: 241.

25 10. El anticuerpo para el uso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el anticuerpo antiesclerostina comprende una CDR-H1 de SEQ ID NO: 245, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 246, una CDR-H3 de SEQ ID NO: 247, una CDR-L1 de SEQ ID NO: 78, una CDRL-2 de SEQ ID NO: 79 y una CDR-L3 de SEQ ID NO: 80.

30 11. El anticuerpo para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde:

- (a) el anticuerpo es un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo quimérico; o
 (b) el anticuerpo demuestra una afinidad de unión por la esclerostina de SEQ ID NO: 1 de menos de o igual a 1×10^{-9} M.

35 12. El anticuerpo para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en que el ser humano padece un trastorno relacionado con el hueso seleccionado del grupo que consiste en acondroplasia, disostosis cleidocraneal, encondromatosis, displasia fibrosa, Enfermedad de Gaucher, raquitismo hipofosfatémico, síndrome de Marfan, exostosis hereditarias múltiples, neurofibromatosis, osteogénesis imperfecta, osteopetrosis, osteopoiquilosis, lesiones escleróticas, pseudoartrosis, osteomielitis piógena, enfermedad periodontal, pérdida de hueso inducida por fármaco antiepiléptico, hiperparatiroidismo primario y secundario, síndromes de hiperparatiroidismo familiar, pérdida de hueso inducida por ingravidez, osteoporosis en hombres, pérdida de hueso postmenopáusica, osteoartritis, osteodistrofia renal, trastornos infiltrantes del hueso, pérdida de hueso oral, osteonecrosis de la mandíbula, enfermedad juvenil de Paget, melorreostosis, enfermedades óseas metabólicas, mastocitosis, enfermedad/anemia falciforme, pérdida de hueso relacionada con trasplante de órganos, pérdida de hueso relacionada con trasplante de riñón, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, epilepsia, artritis juvenil, talasemia, mucopolisacaridosis, Enfermedad de Fabry, Síndrome de Turner, Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter, lepra, Enfermedad de Perthes, escoliosis idiopática adolescente, enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición infantil, Síndrome de Winchester, Enfermedad de Menkes, Enfermedad de Wilson, enfermedad ósea isquémica (tal como la enfermedad de Legg-Calve-Perthes, osteoporosis migratoria regional), estados anémicos, afecciones provocadas por esteroides, pérdida de hueso inducida por glucocorticoides, pérdida de hueso inducida por heparina, trastornos de la médula ósea, escorbuto, malnutrición, deficiencia de calcio, osteoporosis, osteopenia, alcoholismo, enfermedad hepática crónica, estado posmenopáusico, afecciones inflamatorias crónicas, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, colitis inflamatoria, enfermedad de Crohn, oligomenorrea, amenorrea, embarazo, diabetes mellitus, hipertiroidismo, trastornos tiroideos, trastornos paratiroides, enfermedad de Cushing, acromegalia, hipogonadismo, inmovilización o desuso, síndrome de distrofia simpática refleja, osteoporosis regional, osteomalacia, pérdida de hueso asociada con el reemplazo de articulaciones, pérdida de hueso asociada con VIH, pérdida de hueso asociada con pérdida de hormona del crecimiento, pérdida de hueso asociada con fibrosis quística, pérdida de hueso asociada con quimioterapia, pérdida de hueso inducida por tumor, pérdida de hueso relacionada con cáncer, pérdida de hueso ablativa hormonal, mieloma múltiple, pérdida de hueso inducida por fármaco, anorexia nerviosa, pérdida de hueso facial asociada con enfermedad, pérdida de hueso craneal asociada con enfermedad, pérdida de hueso de la mandíbula asociada con enfermedad, pérdida de hueso del cráneo asociada con enfermedad, pérdida de hueso asociada con envejecimiento, pérdida de hueso facial asociada con envejecimiento, pérdida de hueso craneal asociada con envejecimiento, pérdida de hueso de la mandíbula asociada con envejecimiento, pérdida de hueso del cráneo asociada con envejecimiento y pérdida de hueso asociada con viaje espacial.

13. El anticuerpo para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el ser humano es una mujer postmenopáusica.

5 14. El anticuerpo para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el ser humano padece osteoporosis.

15. El anticuerpo para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que reduce la unión a la esclerostina de Ab-4 o Ab-13 entre el 40 % y el 100 %, el 60 % y el 100 %, el 70 % y el 100 % o el 80 % y el 100 %.

10

**Aumento relacionado con la dosis observado en PINP
después de administración SC en dosis individual de Sci-Mab
a mujeres postmenopáusicas sanas**

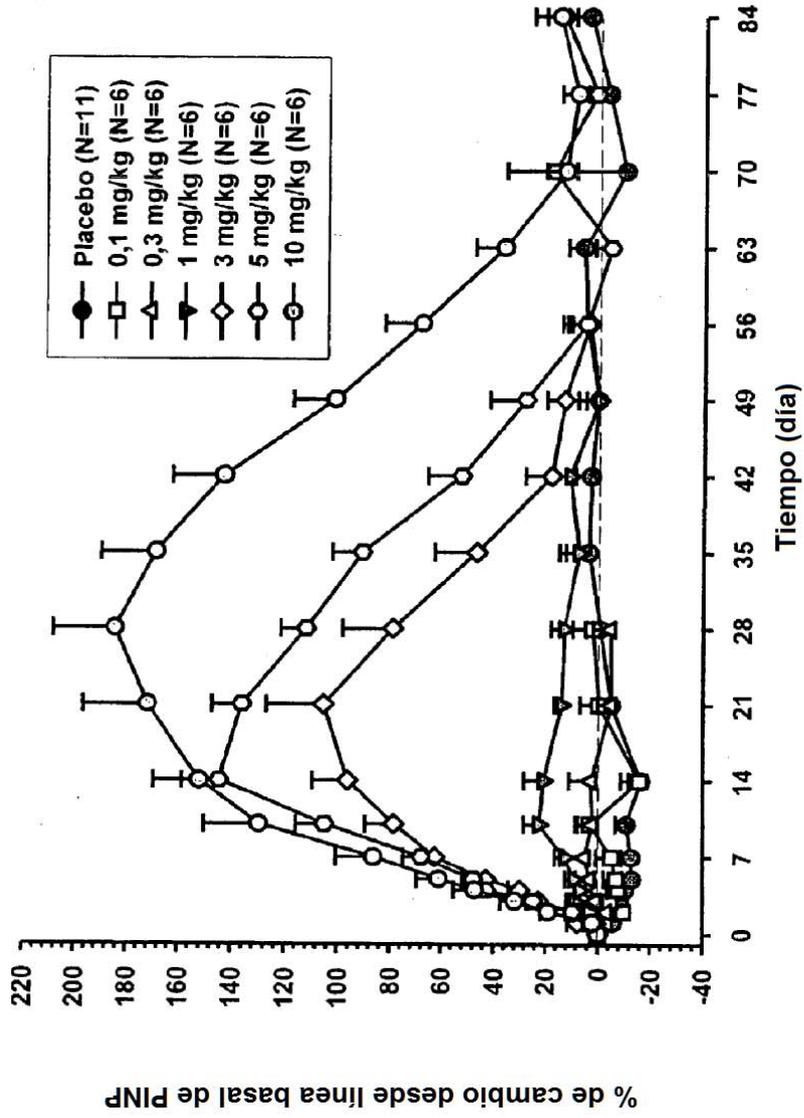


FIGURA 1

**Aumento relacionado con la dosis observado en BSAP
después de la administración SC en dosis individual de Sci-Mab
a mujeres postmenopáusicas sanas**

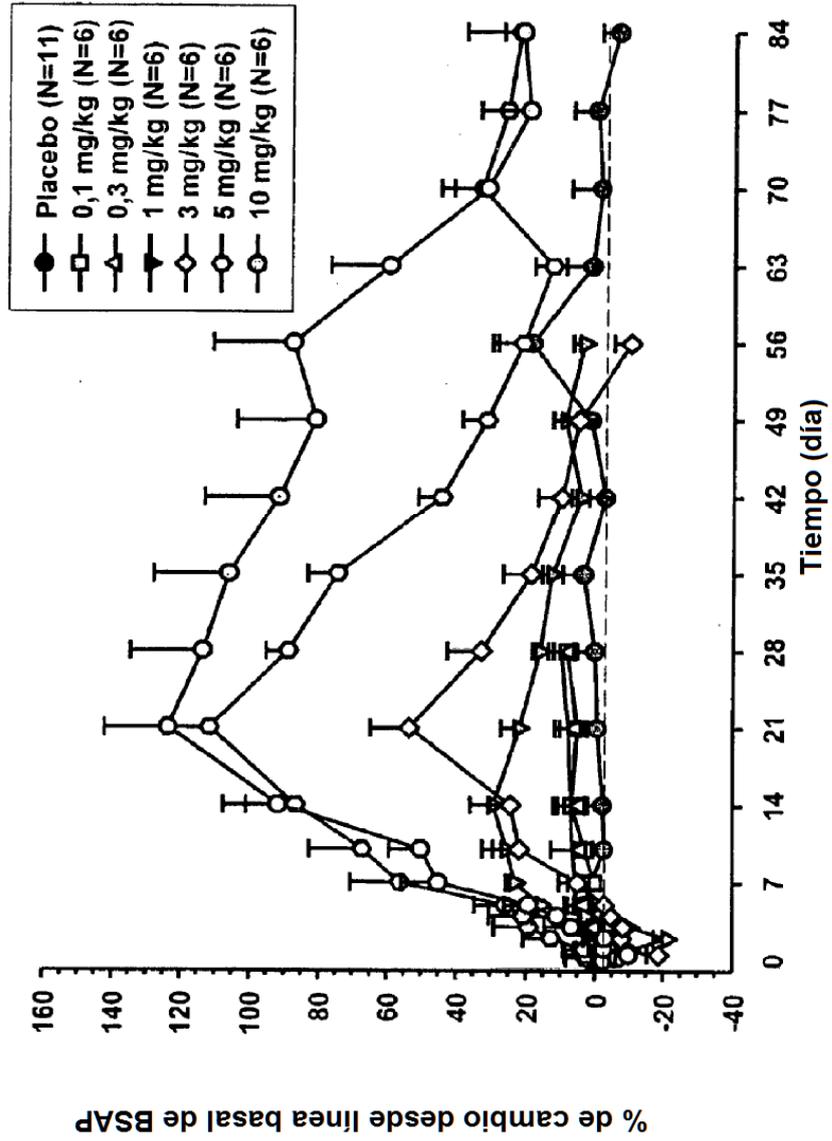


FIGURA 2

Aumento relacionado con la dosis observado en osteocalcina después de administración SC en dosis individual de Sci-Mab a mujeres postmenopáusicas sanas

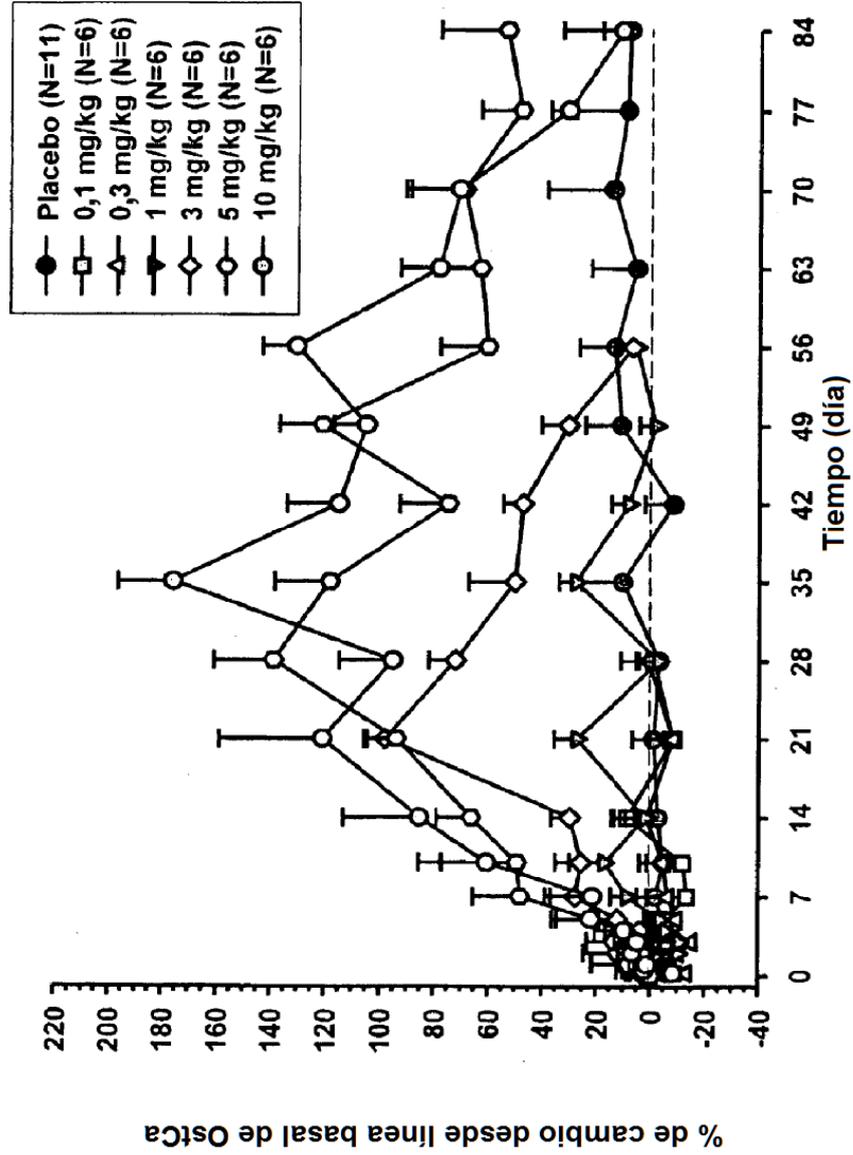


FIGURA 3

**Reducción relacionada con la dosis en sCTx
después de administración SC en dosis individual de Scl-Mab
a mujeres postmenopáusicas sanas**

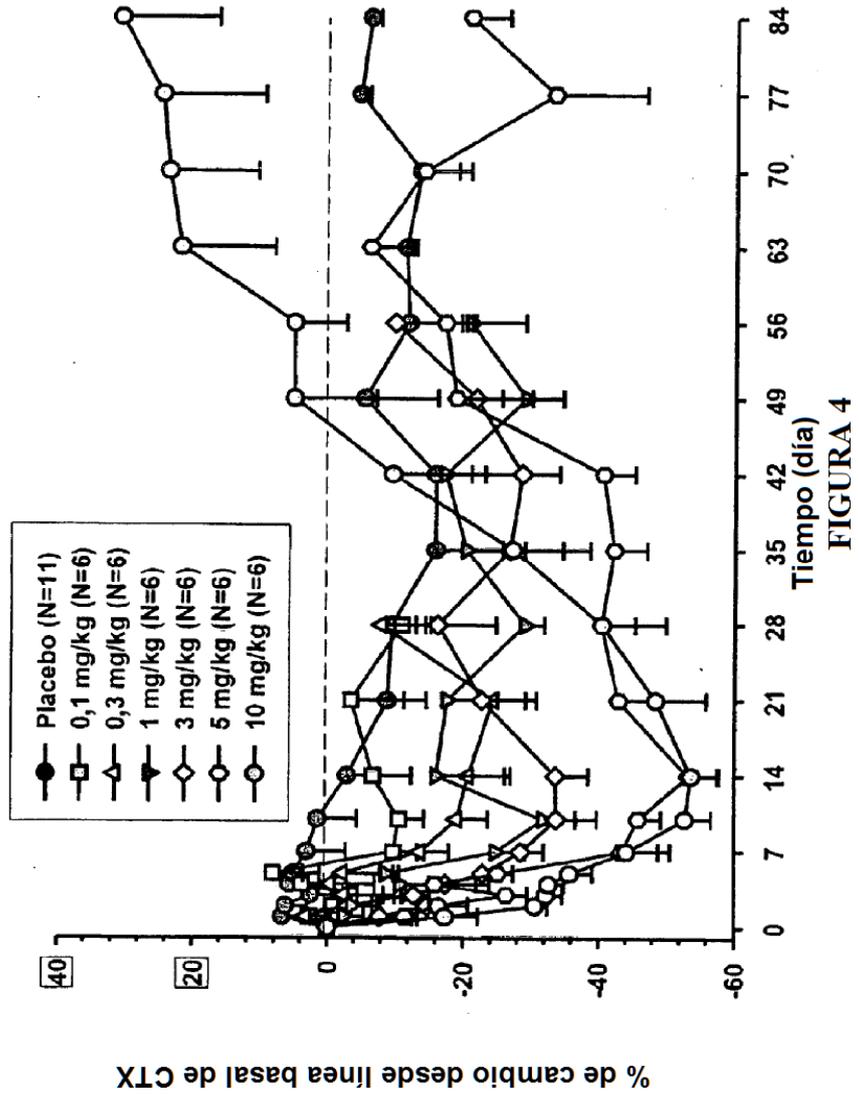


FIGURA 4

Ventana anabólica grande después de dosis SC individuales de 5 y 10 mg/kg de Scl-Mab a mujeres postmenopáusicas sanas

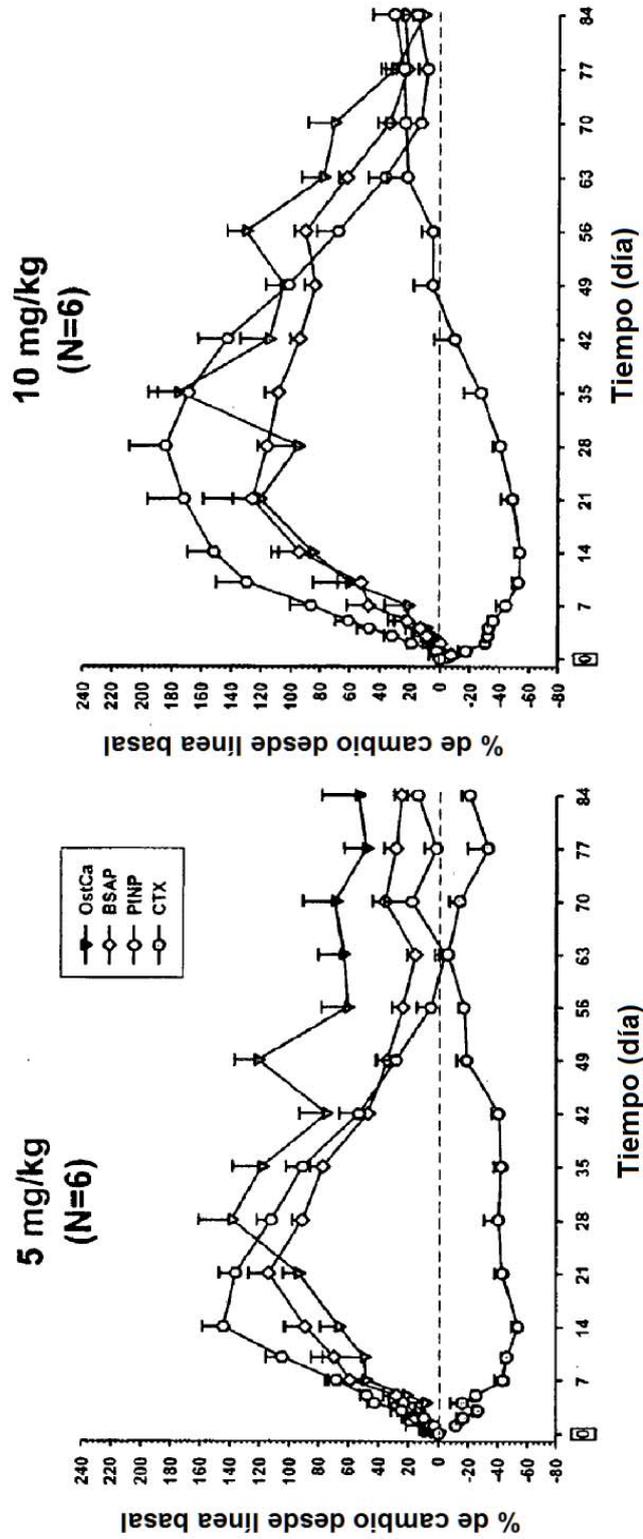


FIGURA 5

Sin cambios clinicamente significativos en el calcio en suero después de administración SC en dosis individual de Scl-Mab a mujeres postmenopáusicas sanas

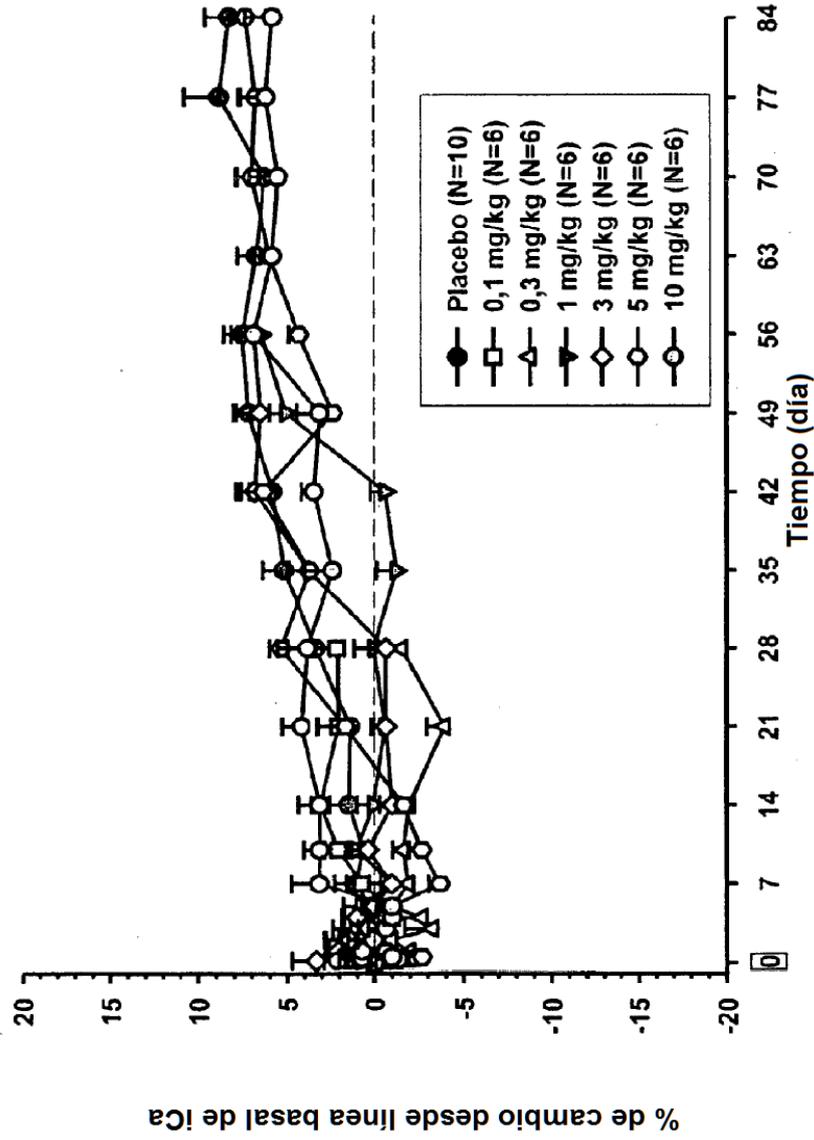


FIGURA 6

Las dosis individuales de Scl-Mab dieron como resultado un aumento de BMD en mujeres postmenopáusicas sanas

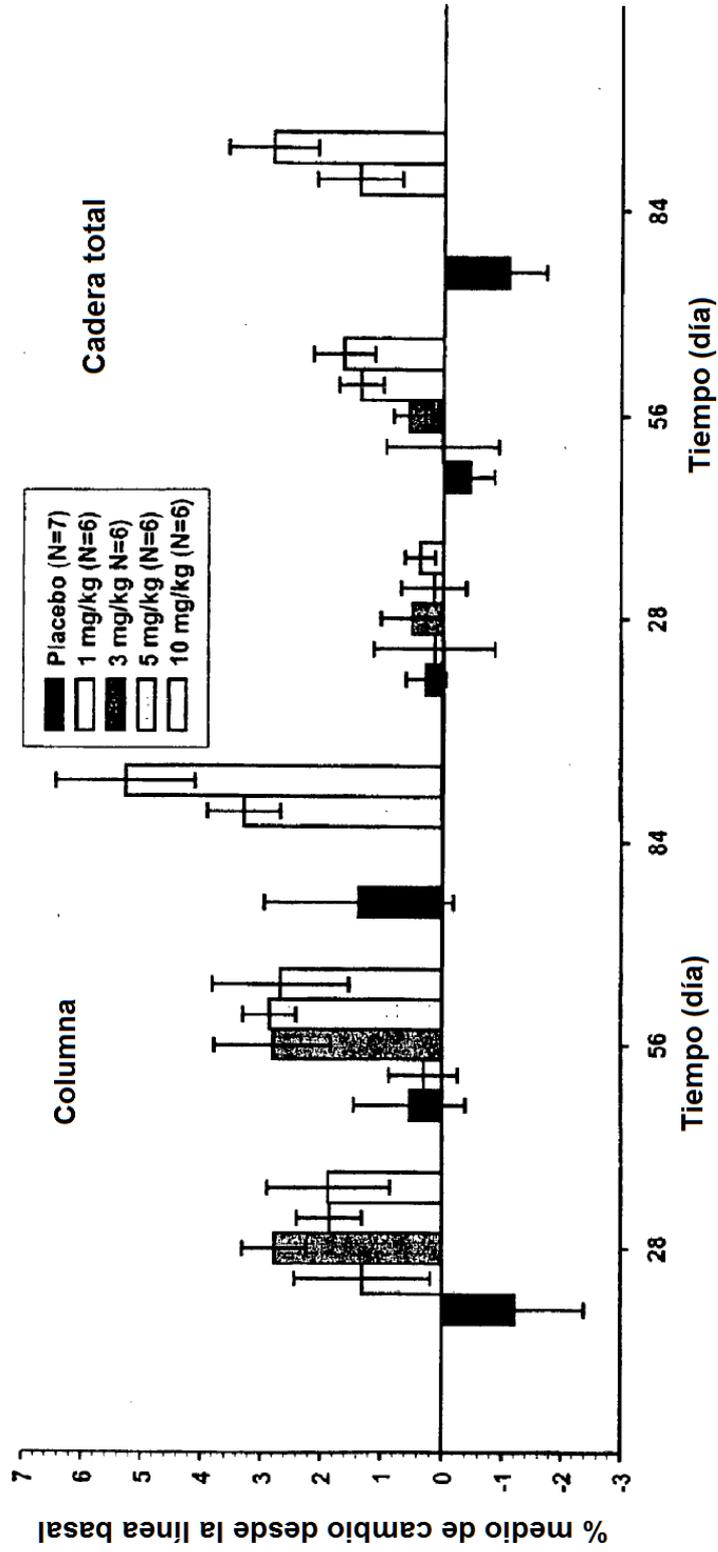


FIGURA 7