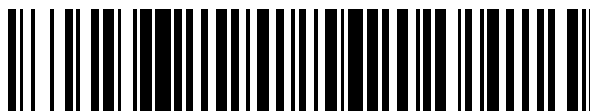


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 202**

51 Int. Cl.:

C07K 16/32 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.07.2015 PCT/US2015/040597**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2016 WO16011167**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2015 E 15747648 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 3169708**

54 Título: **Inhibición de HER3 en cánceres ováricos serosos de grado bajo**

30 Prioridad:

16.07.2014 US 201462025321 P

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

30.10.2019

73 Titular/es:

**DANA-FARBER CANCER INSTITUTE INC. ET AL.
(100.0%)
450 Brookline Avenue
Boston, MA 02215, US**

72 Inventor/es:

**LIVINGSTON, DAVID;
LIU, JOYCE y
DRAPKIN, RONNY**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 729 202 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

Inhibición de HER3 en cánceres ováricos serosos de grado bajo

5 Antecedentes

Campo técnico

10 La invención se refiere al tratamiento del cáncer y, en particular, al tratamiento de los cánceres ováricos serosos de grado bajo mediante la inhibición de la señalización un miembro de la familia de EGFR.

Información de los antecedentes

15 El cáncer ovárico es la quinta causa más importante de muerte por cáncer en mujeres en los Estados Unidos, con 22.000 casos estimados y 14.000 muertes producidas en 2014 (Siegel et al., Cancer Statistics, CA Cancer J. Clin. 64(1):9-29, enero-febrero de 2014. Doi:10.3322/caac.21208. Epub. 7 de enero, 2014). Aunque el tratamiento primario con cirugía y quimioterapia basada en el platino puede resultar eficaz, la enfermedad con frecuencia recurre y se torna crecientemente resistente a la terapia (Modesitt, Expert Opin. Pharmacother., 2293, 2007). Hasta hoy, se han identificado pocas terapias dirigidas que presenten éxito para el cáncer ovárico.

20 Farley et al., The Lancet Oncology, vol 14, nº 2, 2013-02-01, página 134 describen la utilización de Selumetinib, un inhibidor de MEK1/2, para tratar el carcinoma seroso de grado bajo del ovario o del peritoneo.

Grisham et al., International Journal of Gynaecological Cancer, vol. nº 6, 2014-07-01, páginas 1010-1014 describen el Bevacizumab, un anticuerpo anti-factor A de crecimiento endotelial vascular, en el tratamiento de pacientes con cáncer ovárico seroso de grado bajo y peritoneal primario.

25 Vang et al., Advances in Anatomic Pathology, vol. 16, nº 5 2009-09-01, páginas 267-282 describen la patogénesis, características clinicopatológicas y de biología molecular, y los problemas diagnósticos del carcinoma ovárico seroso de grado bajo y de grado alto.

Gershenson, American Society of Clinical Oncology educational book/ASCO Meeting 2013-01-01 proporciona una revisión del carcinoma seroso de grado bajo del ovario.

30 Breve descripción resumida

35 La invención se refiere al tratamiento del cáncer ovárico seroso de grado bajo. En algunos aspectos, se proporcionan agentes para la utilización en el tratamiento del cáncer. La invención proporciona un agente para la utilización en el tratamiento del cáncer ovárico seroso de grado bajo, comprendiendo el agente: un anticuerpo o fragmento del mismo que se une específicamente a un miembro de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés), o un ARNi que inhibe la señalización del miembro de la familia de EGFR, en el que el ARNi se dirige contra NRG1 o HER3. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo o fragmento del mismo que se une específicamente a un miembro de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) puede administrarse en un sujeto con cáncer, en el que el cáncer es cáncer ovárico seroso de grado bajo. En una realización, el miembro de la familia de EGFR es HE3 y el anticuerpo o fragmento del mismo es un anticuerpo de Her3 o fragmento del mismo. En una realización, el anticuerpo de Her3 o fragmento del mismo se une a un epitopo conformacional que comprende residuos aminoácidos dentro del dominio 2 y dominio 4 de HER3 y bloquea la transducción de señales tanto dependiente de ligando como independiente de ligando.

45 En algunos aspectos, el agente comprende un ARNi que inhibe la señalización de un miembro de la familia de EGFR, en el que el ARNi se dirige contra NRG o HER3. El agente puede incluir una molécula pequeña, un polipéptido, un anticuerpo, un oligonucleótido antisentido o una molécula de ARNi. En algunos aspectos, el agente comprende MOR1073, Celuximab o Trastuzumab y combinaciones de los mismos. En un aspecto, el agente para la utilización según la presente invención, en el que el miembro de la familia de EGFR comprende HER3, el agente comprende además un agente terapéutico seleccionado de Cetuximab o Trastuzumab, o Cetuximab y Trastuzumab.

50 Los presentes inventores describen en la presente memoria un agente que inhibe la señalización de un miembro de la familia de EGFR, la preparación de un medicamento para la utilización en el tratamiento del cáncer ovárico seroso de grado bajo.

55 Breve descripción de los dibujos

60 La figura 1 ilustra el efecto del anticuerpo monoclonal anti-Her3 MOR10703 sobre 21 cultivos ováricos primarios diferentes. Cuatro paquetes de células primarias (DF76, DF141, DF192 y DF225) presentaban una reducción significativa de la proliferación tras 6 días de exposición continua a MOR10703 a una concentración de 1:1000.

65 Las figuras 2A-2B ilustran el efecto de ARNi (ARNi) dirigido contra Her3 y NRG1 en células DF76 (2A) y DF141 (2B). (2A) 6 días después de la transfección inicial, Her3ip resultó en una reducción significativa de la expresión de la proteína Her3 y una fosforilación reducida de Her3, mientras que NRPip redujo significativamente la expresión de la proteína NRG1 y presentaba un efecto moderado sobre la fosforilación de Her3. ARNi contra Her3 y NRG1 resultó en una reducción significativa de la proliferación en las células DF76. (2B) 3 días después de la transfección

inicial, Her3ip resultó en una reducción de la expresión de la proteína Her3 y una ligera reducción de la fosforilación de Her3 en las células DF141. 6 días después de la transfección inicial, Her3ip resultó en una reducción significativa en la expresión de la proteína Her3 y una reducción significativa de la fosforilación de Her3 en células DF141. ARNip también resultó en una reducción significativa en la expresión de NRG1 a los 3 días. No pudieron observarse efectos sobre la fosforilación de Her3 a los 3 y 6 días por NRG1ip debido al insuficiente lisado en dichos puntos temporales debido a la toxicidad.

Las figuras 3A-3B ilustran el efecto sobre la expresión y fosforilación de Her3 en líneas celulares serosas de grado bajo por MOR10703. (3A) MOR10703 redujo la expresión y fosforilación de Her3 tanto en células MPSC1 como HOC-7. Las células HEY presentaban cantidades muy bajas de expresión de Her3 y ninguna prueba de fosforilación de Her3. (3B) MOR10703 no presentó ningún efecto sobre la proliferación de las células HEY, MPSC1 o HOC-7.

Las figuras 4A-4D ilustran el efecto de los anticuerpos monoclonales dirigidos contra EGFR, Her-2 y Her3 en paquetes de células serosas de grado bajo DF primarias. Aunque hay variabilidad, cada uno de los paquetes de células DF de grado bajo muestra algún grado de sensibilidad frente a Cetuximab, Trastuzumab y MOR10703. Se observó un mayor efecto al combinar anticuerpos que con cualquier anticuerpo dado por sí solo.

Las figuras 5A-5D ilustran el efecto de los anticuerpos monoclonales dirigidos contra EGFR, Her-2 y Her3 en dos células de cáncer ovárico primario de grado alto (DF09 y DF14) y en líneas celulares de cáncer ovárico seroso de grado bajo (HEY y MPSC1).

Descripción detallada

La presente invención se refiere al resultado de que un subgrupo particular de cáncer ovárico, el cáncer ovárico seroso de grado bajo, puede tratarse con un agente que inhibe la señalización de un miembro de la familia de EGFR. En particular, se encontró que la interferencia en la señalización de HER3 puede utilizarse para tratar cáncer ovárico seroso de grado bajo.

El tipo más común de cáncer ovárico aparece en células epiteliales que revisten la superficie del ovario. Aproximadamente el 50% de los tumores ováricos epiteliales se clasifican como serosos, o tumores con características glandulares, y constituyen aproximadamente 80% de todos los tumores ováricos. Pueden aparecer otros tipos de cáncer ovárico a partir de células germinales (p.ej., cáncer de las células productoras de óvulos del ovario) y sarcomas. Los tumores serosos de grado alto indican tumores invasivos altamente agresivos comparado con tumores de bajo potencial maligno (BPM). La clasificación de un tumor seroso invasivo como de grado alto o bajo se basa en el curso clínico de la enfermedad. Por ejemplo, se ha encontrado que los tumores serosos de grado alto sobreexpresan genes que controlan diversas funciones celulares asociadas a las células de cáncer, por ejemplo, genes que controlan el crecimiento celular, la estabilidad del ADN (o falta de la misma) y genes que silencian otros genes. A la inversa, no se ha encontrado que los tumores BMP sobreexpresen estos tipos de genes y los tumores BMP se han caracterizado alternativamente según la expresión de rutas de control del crecimiento, tales como las rutas de proteína tumoral 53 (TP53 o p53).

Más recientemente, se ha descrito un sistema de dos niveles para caracterizar los tumores ováricos serosos (Vang et al., *Adv. Anat. Pathol.* 16:267-282, 2009) basándose en estudios realizados en el Johns Hopkins Hospital y en el M.D. Anderson Cancer Center. Brevemente, los tumores ováricos serosos de grado bajo se caracterizan basándose en varios criterios, por ejemplo los tumores serosos de grado bajo presentan una inestabilidad cromosómica baja a nula, típicamente presentan genes KRAS, BRAF y HER2 mutados, muestran un desarrollo tumoral lento, típicamente presentan núcleos celulares que son uniformes, pequeños y redondos, y generalmente presentan un índice mitótico bajo. A la inversa, un tumor seroso de grado alto presenta un grado elevado de inestabilidad cromosómica, presenta un gen TP53 mutado, muestra un desarrollo tumoral muy rápido, típicamente presenta núcleos que son no uniformes, agrandados y de forma irregular y presenta un índice mitótico elevado.

El receptor 3 del factor de crecimiento epidérmico humano (ErbB3, también conocido como HER3) es una proteína receptora de tirosina quinasa y pertenece a la subfamilia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) de las proteínas receptores de las tirosina quinasa, que también incluye EGFR (HER1, ErbB1), HER2 (ErbB2 Neu) y HER4 (ErbB4) (Plowman et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87:4905-4909, 1990; Kraus et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 86:9193-9197, 1989 y Kraus et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90:2900-2904, 1988). Al igual que el receptor del factor de crecimiento epidérmico prototípico, el receptor transmembrana HER3 consiste en un dominio extracelular de unión a ligando (DEC), un dominio de dimerización dentro de DEC, un dominio transmembrana, un dominio intracelular de proteína tirosina quinasa (DTQ) y un dominio C-terminal de fosforilación. Al contrario que otros elementos de la familia de EGFR, el dominio de quinasa de HER3 muestra una actividad de quinasa intrínseca muy baja.

Los ligandos neuregulina 1 (NRG) o neuregulina 2 se unen al dominio extracelular de HER3 y activan la ruta de señalización mediada por receptor mediante la estimulación de la dimerización con otras parejas de dimerización, tales como HER2. La heterodimerización resulta en la activación y trans-fosforilación del dominio intracelular de HER3 y es un medio no sólo para la diversificación de señales sino también la amplificación de señales. Además, la heterodimerización de HER3 también puede producirse en ausencia de ligandos activadores y ésta se denomina habitualmente activación de HER3 independiente de ligando. Por ejemplo, en el caso de que HER2 se exprese a niveles elevados como resultado de la amplificación génica (p.ej. en cáncer de mama, pulmonar, ovárico o gástrico),

pueden formarse dímeros HER2/HER3 espontáneos. En esta situación, HER2/HER3 se considera el dímero de señalización de ErbB más activo y es, por lo tanto, altamente transformante.

5 La expresión "miembro de la familia de EGFR" se refiere a una subfamilia de miembros de la familia del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que incluye el receptor 3 de factor de crecimiento epidérmico humano (ErbB3, también conocido como HER3), EGFR (HER1, ErbB1), HER2 (ErbB2, Neu) y HER4 (ErbB4).

10 Los términos "HER1", "ErbB1", "receptor de factor de crecimiento epidérmico" y "EGFR" se utilizan intercambiamente en la presente memoria y se refieren a EGFR tal como se da a conocer, por ejemplo, en Carpenter et al., Ann. Rev. Biochem. 56:881-914, 1987), incluyendo formas mutantes naturales de los mismos (p.ej., un EGFR mutante por delección, tal como en Humphrey et al., PNAS (USA) 87:4207-4211, 1990). egfr se refiere al gen codificante del producto proteína EGFR.

15 Los términos "HER2" y "ErbB2" se utilizan intercambiamente en la presente memoria y se refieren a la proteína HER2 humana descrita en, por ejemplo, Semba et al., PNAS (USA) 82:6497-6501, 1983, y Yamamoto et al., Nature 319:230-234, 1986 (Genebank, número de acceso X03363). El término "her2" se refiere al gen codificante de HER2 humano y "neu" se refiere al gen codificante de p85^{neu} de rata.

20 Los términos "HER4" y "ErbB4" en la presente memoria se refieren al polipéptido receptor tal como se da a conocer en, por ejemplo, la solicitud de patente EP n° 599.275; Plowman et al., Natl. Acad. Sci. USA, 90: 1746-1750, 1993, y Plowman et al., Nature, 366:473-475, 1993, incluyendo isoformas de los mismos, p.ej., tal como se da a conocer en el documento n° WO99/19488, publicado el 22 de abril, 1999.

25 Los términos "HER3" o "receptor de HER3", también conocido como "ErbB3" tal como se utiliza en la presente memoria, se refieren a la proteína HER3 de mamífero, y "her3" o "erbB3" se refieren al gen her3 de mamífero. La proteína Her3 preferente es la proteína HER3 humana presente en la membrana celular de una célula. El gen her3 humano se describe en la patente US n° 5.480.968, y en Plowman et al., Natl. Acad. Sci. 87:4905-4909, 1990. La HER3 humana se define en el n° de acceso NP 001973 (humana) y representada posteriormente como SEC ID n° 1. Toda la nomenclatura es para la HER3 inmadura de longitud completa (aminoácidos 1 a 1342). La HER3 inmadura se corta entre las posiciones 19 y 20, resultando en la proteína HER3 madura (aminoácidos 20 a 1342).

30

MRANDALQVL GLLFSLARGS EVGNSQAVCP GTLNGLSVTG
 DAENQYQTLY KLYERCEWM GNLEIVLTGH NADLSFLQWI REVTDGYVLVA
 MNEFSTLPLP NLRWRGTQV YDGKFAIFVM LNYNTNSSHA LRQLRLTQLT
 EILSGGVYIE KNDKLCHMDT IDWRDIVRDR DAEIWKDNG RSCPPCHEVC
 KGRCWGPSE DCQTLTKTIC APQCNGHCFG PNPQCCHDE CAGGCSGPQD
 TDCFACRHFN DSGACVPRCP QPLVYNKLTQ QLEPNPHTKY QYGGVCVASC
 PHNFDWQTS CVRACPPDKM EVDKNGLKMC EPCGGLCPKA CEGTGSGSRF
 QTVDSSNIDG FVNCTKILGN LDFLITGLNG DPWHKIPALD PEKLNVFRTV
 REITGYLNIQ SWPPHMHNFS VFSNLTTIGG RSLYNRGSFL LIMKLNVT
 LGFRSLKEIS AGRIYISANR QLCYHSLNW TKVLRGPTEE RLDIKHNRPR
 RDCVAEGKVC DPLCSSGGCW GPGPGQCLSC RNYSRGGVCV THCNFLNGEP
 REFAHEAECF SCHPECQPME GTATCNGSGS DTCAQCAHFR DGPHECVSSCP

HGVLGAKGPI YKYPDVQNEC RPCHENCTQG CKGPELQDCL GQTLVLIGKT
 HLTMALTVIA GLWIFMMLG GTFLYWRGRR IQNKRAMRRY LERGESIEPL
 DPSEKANKVL ARIFKETELR KLVGLSGVF GTVHKGVWIP EGESIKIPVC
 IKVIEDKSGR QSFQAVTDHM LAIGSLDHAH IVRLGLCPG SSLQLVTQYL
 PLGSLLDHVR QHRGALGPQL LLNWGVQIAK GMYYLEEHGM VHRNLAARNV
 LLKSPSQVQV ADFGVADLLP PDDKQLLYSE AKTPIKWMAL ESIHFGKYTH
 QSDVWSYGVV VWELMTFGAE PYAGLRLAEV PDLLEKGERL AQPQICTIDV
 YMVMVKCWWI DENIRPTFKE LANEFTRMAR DPPRYLVIKR ESGPGIAPGP
 EPHGLTNKKL EEVELEPELD LDLDLEAEED NLATTTLGSA LSLPVGTLNR
 PRGSQSLLSP SSGYMPMNQG NLGESCQESA VSGSSERCPR PVSLHPMPRG
 CLASESSEGH VTGSEAELEQ KVSMCRSRSR SRSPRPRGDS AYHSQRHSL
 TPVTPLSPPG LEEEDVNGYV MPDTHLKGTP SSREGTLSSV GLSSVLGTEE
 EDEDEEYEM NRRRRRHSPPH PPRSSLEEL GYEYMDVGS LSASLGSTQS
 CPLHPVPIMP TAGTTPDEDY EYMNRQRDGG GPGGDYAAMG ACPASEQGYE
 EMRAFQGGPH QAPHVHYARL KTLRSLEATD SAFDNPDYWH SRLFPKANAQ RT
 (SEQ ID NO: 1)

5 La expresión "ligando de HER" o "ligando de ErbB" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a polipéptidos que se unen y activan receptores de HER, tales como HER1, HER2, HER3 y HER4. Entre los ejemplos de ligandos de HER se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, neuregulina (NRG) 1, neuregulina 2, neuregulina 3, neuregulina 4, betacelulina, factor de crecimiento epidérmico de unión a heparina, epirregulina, factor de crecimiento epidérmico, anfirregulina y factor alfa de crecimiento transformante. El término incluye fragmentos y/o variantes biológicamente activos de un polipéptido natural.

10 La expresión "ligando de HER3" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a polipéptidos que se unen y activan HER3. Entre los ejemplos de ligandos de HER3 se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, neuregulina (NRG) 1 y neuregulina 2, betacelulina, factor de crecimiento epidérmico de unión a heparina y epirregulina. El término incluye fragmentos y/o variantes biológicamente activos de un polipéptido natural.

15 La expresión "complejo de proteínas HER-HER" es un oligómero asociado no covalentemente que contiene correceptores de HER en cualquier combinación (p.ej., HER1-HER2, HER1-HER3, HER1-HER4, HER2-HER3, HER3-HER4 y similares). Este complejo puede formarse en el caso de que una célula que expresa los dos receptores se expone a un ligando de HER, p.ej., NRG, o en el caso de que un receptor de HER se encuentre activo o sobreexpresado.

20 El "complejo de proteínas HER2-HER3" es un oligómero asociado no covalentemente que contiene receptor de HER2 y el receptor de HER3. Este complejo puede formar en el caso de que una célula que expresa ambos receptores se expone a un ligando de HER3, p.ej., NRG o en el caso de que HER2 se encuentre activo/sobreexpresado. La expresión "actividad de HER3" o "activación de HER3" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un incremento de la oligomerización (p.ej., un incremento de los complejos que contienen HER3), fosforilación de HER3, reorganizaciones conformacionales (por ejemplo los inducidos por ligandos) y señalización corriente abajo mediada por HER3.

25 El término "estabilización" o "estabilizado" utilizado en el contexto de HER3 se refiere a un anticuerpo o fragmento del mismo que mantiene directamente (bloquea, ancla, sujeta, se une preferentemente, favorece), el estado o conformación inactiva de Her3 sin bloquear la unión de ligando a HER3, de manera que la unión de ligando ya no es capaz de activar HER3. Pueden utilizarse ensayos para medir la unión de ligando a un receptor de HER3 estabilizado, p.ej., un ensayo Biacore.

30 La expresión "señalización independiente de ligando" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a la activación de ErbB (p.ej., HER3) mediante ligando. La activación de HER3 se pone de manifiesto en una oligomerización incrementada (p.ej., heterodimerización) y/o fosforilación de HER3, de manera que se activan las rutas de señalización corriente abajo (p.ej., PI3K). El anticuerpo o fragmento del mismo puede reducir de manera estadísticamente significativa la cantidad de HER3 fosforilado en una célula estimulada expuesta a la proteína de unión a antígeno (p.ej., un anticuerpo) respecto a una célula no tratada (de control), según se mide utilizando los ensayos descritos en los Ejemplos. La célula que expresa HER3 puede ser una línea celular natural (p.ej., MCF7) o

puede producirse recombinantemente mediante la introducción de ácidos nucleicos codificantes de la proteína HER3 en una célula huésped. La estimulación celular puede producirse mediante la adición exógena de un ligando de HER3 activador o mediante la expresión endógena de un ligando activador. El anticuerpo o fragmento del mismo que “reduce la activación de HER3 inducida por neregulina en una célula” es uno que reduce de manera estadísticamente significativa la fosforilación de tirosinas de HER3 respecto a una célula no tratada (de control). Ello puede determinarse basándose en los niveles de fosforilación de HER3 tras la exposición de HER3 a NRG y el anticuerpo de interés. La célula que expresa la proteína HER3 puede ser una célula o línea celular natural (p.ej., MCF7) o puede producirse recombinantemente.

La expresión “señalización independiente de ligando” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a la actividad de HER3 celular (p.ej., la fosforilación) en ausencia de un requisito de unión de ligando. Por ejemplo, la activación de HER3 independiente de ligando puede ser el resultado de la sobreexpresión de HER2 o mutaciones activadoras en parejas heterodiméricas de HER3, tal como EGFR y HER2. El anticuerpo o fragmento del mismo puede reducir de manera estadísticamente significativa la cantidad de HER3 fosforilado en una célula expuesta a la proteína de unión a antígeno (p.ej., un anticuerpo) respecto a una célula no tratada (de control). La célula que expresa HER3 puede ser una línea celular natural (p.ej., SK-Br-3) o puede producirse recombinantemente mediante la introducción de ácidos nucleicos codificantes de la proteína HER3 en una célula huésped.

El término “bloques” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a detener o bloquear una interacción o un procedimiento, p.ej., señalización de parada dependiente de ligando o independiente de ligando.

El término “reconoce” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un anticuerpo o fragmento del mismo que encuentra e interactúa (p.ej., se une) con su epítipo conformacional.

La expresión “se une concurrentemente” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un ligando de ErbB que puede unirse a un sitio de unión a ligando en el receptor de ErbB junto con el anticuerpo de ErbB. Lo anterior significa que tanto el anticuerpo como anticuerpo pueden unirse al receptor de HER juntos. Únicamente a título ilustrativo, el ligando de HER3 NRG puede unirse al receptor de HER3 junto con el anticuerpo de HER3.

El término “no consigue” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un anticuerpo o fragmento del mismo que no experimenta un suceso particular. Por ejemplo, un anticuerpo o fragmento del mismo que “no consigue activar la transducción de señales” es uno que no induce la transducción de señales; un anticuerpo o fragmento del mismo que “no consigue inducir un cambio conformacional” es uno que no causa una alteración estructural en el receptor de ErbB; un anticuerpo o fragmento del mismo que estabiliza el receptor de ErbB en un estado inactivo, de manera que el receptor de ErbB “no consigue dimerizarse” es uno que no forma complejos de proteína-proteína.

El término “anticuerpo” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a anticuerpos completos que interactúan con (p.ej., mediante unión, impedimento estérico, estabilización/desestabilización, distribución espacial) un epítipo de HER3 e inhiben la transducción de señales. Un “anticuerpo” natural es una glucoproteína que comprende por lo menos dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas mediante enlaces disulfuro. Cada cadena pesada comprende una región variable de cadena pesada (abreviada en la presente memoria como VH) y una región constante de cadena pesada. La región constante de cadena pesada comprende tres dominios: CH1, CH2 y CH3. Cada cadena ligera comprende una región variable de cadena ligera (abreviada en la presente memoria como VL) y una región constante de cadena ligera. La región constante de cadena ligera comprende un dominio, CL. Las regiones VH y VL pueden subdividirse adicionalmente en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de complementariedad (RDC), con regiones dispersas que están más conservadas, denominadas regiones marco (RM). Cada VH y VL está compuesto de tres RDC y cuatro RM dispuestos de extremo amino-terminal a extremo carboxi-terminal en el orden siguiente: RM1, RDC1, RM2, RDC2, RM3, RDC3, RM4. Las regiones variables de las cadenas pesada y ligera contienen un dominio de unión que interactúa con un antígeno. Las regiones constantes de los anticuerpos pueden mediar en la unión de la inmunoglobulina a tejidos o factores del huésped, incluyendo diversas células del sistema inmunológico (p.ej., células efectoras) y el primer componente (C1q) del sistema del complemento clásico. El término “anticuerpo” incluye, por ejemplo, anticuerpos monoclonales, anticuerpos humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos camelizados, anticuerpos quiméricos, Fv de cadena sencilla (scFv), Fv unidos mediante disulfuro (sdFv), fragmentos Fab, fragmentos F(ab') y anticuerpos antiidiotípicos (anti-Id) (incluyendo, p.ej., anticuerpos anti-Id de anticuerpos de la invención) y fragmentos de unión a epítipo de cualquiera de los anteriores. Los anticuerpos pueden ser de cualquier isotipo (p.ej., IgG, IgE, IgM, IgD, IgA e IgY), clase (p.ej., IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2) o subclase. Tanto las cadenas ligeras como pesadas se dividen en regiones de homología estructural y funcional. Los términos “constante” y “variable” se utilizan funcionalmente. A este respecto, se apreciará que los dominios variables de las partes tanto de cadena ligera (VL) como de cadena pesada (VH) determinan el reconocimiento y especificidad de antígeno. A la inversa, los dominios constantes de la cadena ligera (CL) y la cadena pesada (CH1, CH2 o CH3) confieren importantes propiedades biológicas, tales como secreción, movilidad transplacentaria, unión de receptores de Fc, unión del complemento, y similares. Por convención, la numeración de los dominios de región constante se incrementa a medida que son más distales al sitio de unión a antígeno o al extremo amino-terminal del anticuerpo. El extremo N-terminal es una región variable y en el extremo C-terminal se encuentra una región constante; el extremo carboxi-terminal de hecho comprende los dominios CH3 y CL de las cadenas pesada y ligera, respectivamente.

La expresión "fragmento de anticuerpo", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a una o más partes de un anticuerpo que conservan la capacidad de interactuar específicamente con (p.ej., mediante unión, impedimento estérico, estabilización/desestabilización, distribución espacial) un epítipo de HER3 e inhibir la transducción de señales. Entre los ejemplos de fragmentos de unión se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios VL, VH, CL y CH1, un fragmento F(ab)₂, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab unidos mediante un puente disulfuro en la región bisagra, un fragmento Fd que consiste en los dominios VH y CH1, un fragmento Fv que consiste en los dominios VL y VH de un único brazo de un anticuerpo, un fragmento dAb (Ward et al., Nature 341:544-546, 1989), que consiste en un dominio VH y una región determinante de complementariedad (RDC) aislada.

Además, aunque los dos dominios del fragmento Fv, VL y VH, están codificados por genes separados, pueden unirse, utilizando métodos recombinantes, mediante un conector sintético que permite formar una única cadena de proteína en la que las regiones VL y VH se emparejan formando moléculas monovalentes (conocidas como Fv de cadena sencilla (scFv), ver, p.ej., Bird et al., Science 242:423-426, 1988, y Huston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 85:5879-5883, 1988). Dichos anticuerpos de cadena sencilla también pretenden estar comprendidos dentro de la expresión "fragmento de anticuerpo". Estos fragmentos de anticuerpo se obtienen utilizando técnicas convencionales conocidas por el experto en la materia y los fragmentos se criban para su utilidad de la misma manera que los anticuerpos intactos. Los fragmentos de anticuerpo también pueden incorporarse en anticuerpos de dominio único, maxicuerpos, minicuerpos, intracuerpos, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, v-NAR y bis-scFv (ver, p.ej., Hollinger y Hudson, Nature Biotechnology 23: 1126-1136, 1990). Los fragmentos de anticuerpo pueden injertarse en andamiajes basados en polipéptidos tales como fibronectina de tipo III (Fn3) (ver la patente US nº 6.703.199, que describe monocuerpos de polipéptido fibronectina).

Los fragmentos de anticuerpo pueden incorporarse en moléculas de cadena sencilla que comprenden una pareja de segmentos Fv en tándem (VH-CH1-VH-CH1) que, junto con polipéptidos de cadena ligera complementarios, forman una pareja de regiones de unión a antígeno (Zapata et al., Protein Eng. 8: 1057-1062, 1995, y la patente US Pat. nº 5.641.870).

El término "epítipo" incluye cualquier determinante de proteína capaz de unión específica a una inmunoglobulina o que, de otro modo, interactúe con una molécula. Los determinantes epitópicos generalmente consisten en agrupaciones de moléculas en superficie químicamente activos, tales como cadenas laterales de sacáridos y pueden presentar características estructurales tridimensionales específicas, así como características de carga específicas. Un epítipo puede ser "lineal" o "conformacional".

La expresión "epítipo lineal" se refiere a un epítipo con todos los puntos de interacción entre la proteína y la molécula de interacción (tal como un anticuerpo) situados linealmente a lo largo de la secuencia primaria de aminoácidos de la proteína (continua). Una vez se determina un epítipo deseado sobre un antígeno, resulta posible generar anticuerpos contra dicho epítipo, p.ej. utilizando las técnicas descritas en la presente invención. Alternativamente, durante el procedimiento de descubrimiento, la generación y caracterización de anticuerpos puede elucidar información sobre epítipos deseables. A partir de esta información, a continuación resulta posible cribar competitivamente anticuerpos para la unión al mismo epítipo. Un enfoque para conseguir lo anterior es llevar a cabo estudios de competición cruzada para encontrar anticuerpos que se unen competitivamente entre sí, p.ej., los anticuerpos compiten para la unión al antígeno. Un procedimiento de alto rendimiento para la clasificación de anticuerpos basándose en su competición cruzada se describe en el documento nº WO 2003/48731. Tal como apreciará el experto en la materia, prácticamente cualquier cosa a la que pueda unirse específicamente un anticuerpo podría ser un epítipo. Un epítipo puede comprender aquellos residuos a los que se une el anticuerpo.

La expresión "epítipo conformacional" se refiere a un epítipo en el que se reúnen aminoácidos discontinuos en la conformación tridimensional. En un epítipo conformacional, los puntos de interacción se producen en residuos aminoácidos de la proteína que están separados unos de otros. En una realización, el epítipo conformacional se define como: (i) residuos aminoácidos 265-277 y 315 de HER (del dominio 2), e (ii) residuos aminoácidos 571, 582-584, 596-597, 600-602 y 609-615 de HER3 (del dominio 4) de SEC ID nº 1 o un subgrupo de los mismos. Tal como apreciará el experto en la materia, el espacio que está ocupado por un residuo o cadena lateral que crea la forma de una molécula ayuda a determinar qué es el epítipo.

Generalmente, los anticuerpos específicos para un antígeno diana particular reconocen preferentemente un epítipo sobre el antígeno diana en una mezcla compleja de proteínas y/o macromoléculas.

Las regiones de un polipéptido dado que incluyen un epítipo pueden identificarse utilizando cualquiera de entre varias técnicas de mapeado de epítipos, bien conocidas de la técnica. Ver, p.ej., Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, vol. 66 (Glenn E. Morris, Ed., 1996), Humana Press, Totowa, New Jersey Por ejemplo, pueden determinarse epítipos lineales mediante, p.ej., la síntesis concurrente de un gran número de péptidos sobre soportes sólidos, correspondiendo los péptidos a partes de la molécula de proteína y haciendo reaccionar los péptidos con anticuerpos mientras los péptidos todavía se encuentran adheridos a los soportes. Dichas técnicas son conocidas de la técnica y se describen en, p.ej., la patente US nº 4.708.871; Geysen et al., Proc. Natl. Acad. Sci.

USA 8:3998-4002, 1984; Geysen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:78-182, 1985; Geysen et al., Mol. Immunol. 23:709-715, 1997). De manera similar, los epítomos conformacionales se identifican fácilmente mediante determinación de la conformación espacial de aminoácidos, tal como mediante, p.ej., intercambio hidrógeno/deuterio, cristalografía de rayos X y resonancia magnética nuclear bidimensional. Ver, p.ej., Epitope Mapping Protocols, supra. También pueden identificarse regiones antigénicas de proteínas utilizando gráficos estándares de antigenicidad e hidropatía, tales como los calculados utilizando, p.ej., el programa de software Omega, versión 1.0, disponible de Oxford Molecular Group. Este programa informático utiliza el método de Hopp/Woods, Hopp et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:3824-3828, 1981; para determinar los perfiles de antigenicidad, y la técnica de Kyte-Doolittle, Kyte et al., J.Mol. Biol. 157: 105-132, 1982; para los gráficos de hidropatía.

El término "paratopo", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a la estructura general de una región de unión que determina la unión a un epítomo. Esta estructura influye sobre si la región de unión puede unirse o no a un epítomo y de qué manera. El término paratopo puede referirse a un sitio antigénico de un anticuerpo que es responsable de que un anticuerpo o fragmento del mismo se una a un determinante antigénico. El término paratopo también se refiere al idiotipo del anticuerpo y a la región determinante de complementariedad (RDC) que se une al epítomo. En una realización, el paratopo es la región del anticuerpo que se une al epítomo conformacional que comprende: (i) los residuos aminoácidos 265-277 y 315 (del dominio 2) de HER3, e (ii) los residuos aminoácidos 571, 582-584, 596-597, 600-602, 609-615 (del dominio 4) de HER3 de SEC ID nº 1 o un subgrupo de los mismos. En una realización, el paratopo es la región del anticuerpo que comprende las secuencias de RDC. En una realización, el paratopo comprende por lo menos un residuo aminoácido que se une a los residuos de HER3: Asn266, Lys267, Leu268, Thr269, Gln271, Glu273, Pro274, Asn275, Pro276, His277, Asn315, Asp571, Pro583, His584, Ala596 y Lys597. En una realización, el paratopo comprende por lo menos un residuo aminoácido que se une a los residuos de HER3: Tyr265, Lys267, Leu268, Phe270, Gly582, Pro583, Lys597, Ile600, Lys602, Glu609, Arg611, Pro612, Cys613, His614 y Glu615. Tal como apreciará el experto en la materia, el paratopo de cualquier anticuerpo, o variante del mismo, puede determinarse de la manera explicada por la presente solicitud.

Las expresiones "anticuerpo monoclonal" o "composición de anticuerpos monoclonales" tal como se utilizan en la presente memoria se refieren a polipéptido, incluyendo anticuerpos, fragmentos de anticuerpo, anticuerpos biespecíficos, etc., que presentan una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica o que se derivan de la misma fuente genética. Esta expresión también incluye preparaciones de moléculas de anticuerpos de una única composición molecular. Una composición de anticuerpos monoclonales muestra una única especificidad y afinidad de unión únicas para un epítomo particular.

La expresión "anticuerpo humano", tal como se utiliza en la presente memoria, incluye anticuerpos que presentan regiones variables en las que tanto las regiones de marco como las RDC se derivan de secuencias de origen humano. Además, en el caso de que el anticuerpo contenga una región constante, la región constante también se deriva de dichas secuencias humanas, p.ej., secuencias de línea germinal humana, o versiones mutadas de secuencias de línea germinal humana o anticuerpo que contiene secuencias de marco de consenso derivadas del análisis de secuencias de marco humanas, por ejemplo tal como se indica en Knappik et al., J. Mol. Biol. 296:57-86, 2000). Las estructuras y localizaciones de los dominios variables de inmunoglobulina, p.ej., las RDC, pueden definirse utilizando esquemas de numeración bien conocidos, p.ej., el esquema de numeración de Kabat, el esquema de numeración de Chothia, o una combinación de Kabat y Chothia (ver, p.ej., Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Department of Health and Human Services (1991), eds. Kabat et al.; Lazikani et al., J. Mol. Bio. 273:927-948, 1997); Kabat et al., (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5a ed., publicación del NIH nº 91-3242, U.S. Department of Health and Human Services; Chothia et al., J. Mol. Biol. 196:901-917, 1987; Chothia et al., Nature 342:877-883, 1989; and Al-Lazikani et al., J. Mol. Biol. 273:927-948, 1997). Los anticuerpos humanos de la invención pueden incluir residuos aminoácidos no codificados por secuencias humanas (p.ej., mutaciones introducidas mediante mutagénesis aleatoria o específica de sitio in vitro o mediante mutación somática in vivo, o una sustitución conservadora para fomentar la estabilidad o la fabricación). La expresión "anticuerpo monoclonal humano" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a anticuerpos que muestran una única especificidad de unión que presentan regiones variables en las que tanto las regiones marco como de RDC se derivan de secuencias humanas. En una realización, los anticuerpos monoclonales humanos son producidos por un hibridoma que incluye una célula B obtenida de un animal no humano transgénico, por ejemplo de un ratón transgénico, que presenta un genoma que comprende un transgén de cadena pesada humana y un transgén de cadena ligera humana fusionados con una célula inmortalizada.

La expresión "anticuerpo humano recombinante", tal como se utiliza en la presente memoria, incluye todos los anticuerpos humanos que se preparan, expresan, crean o aíslan por medios recombinantes, tales como anticuerpos aislados de un animal (p.ej., un ratón) que es transgénico o transcromosómico para genes de inmunoglobulina humana o un hibridoma preparado a partir de los mismos, anticuerpos aislados de una célula huésped transformada para expresar el anticuerpo humano, p.ej., de un transfectoma, anticuerpos aislados de una biblioteca de anticuerpos humanos combinatorial recombinante, y anticuerpos preparados, expresados, creados o aislados mediante cualesquiera otros medios que implican el corte y empalme de la totalidad o una parte de secuencias de un gen de inmunoglobulina humana con otras secuencias de ADN. Dichos anticuerpos humanos recombinantes presentan regiones variables en las que las regiones de marco y de RDC se derivan de secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. Sin embargo, en determinadas realizaciones, dichos anticuerpos humanos recombinantes

pueden someterse a mutagénesis in vitro (o, en el caso de que se utilice un animal transgénico para secuencias de Ig humana, mutagénesis somática in vivo) y, de esta manera, las secuencias de aminoácidos de las regiones V_H y V_L de los anticuerpos recombinantes son secuencias que, aunque derivadas y relacionadas con secuencias de V_H y V_L de la línea germinal humana, pueden no existir naturalmente dentro del repertorio de línea germinal de anticuerpos humanos in vivo.

Unión específica entre dos entidades se refiere a la unión con una constante de equilibrio (K_A) (k_{on}/k_{off}) de por lo menos 10² M⁻¹, de por lo menos 5x10² M⁻¹, de por lo menos 10³ M⁻¹, de por lo menos 5x10³ M⁻¹ de por lo menos 10⁴ M de por lo menos 5x10⁴ M⁻¹, de por lo menos 10⁵ M⁻¹, de por lo menos 5x10⁵ M⁻¹, de por lo menos 10⁶ M⁻¹ de por lo menos 5x10⁶ M⁻¹, de por lo menos 10⁷ M⁻¹, de por lo menos 5x10⁷ M⁻¹, de por lo menos 10⁸ M⁻¹, de por lo menos 5x10⁸ M⁻¹ de por lo menos 10⁹ M⁻¹, de por lo menos 5x10⁹ M⁻¹, de por lo menos 10¹⁰ M⁻¹, de por lo menos 5x10¹⁰ M⁻¹, de por lo menos 10 nM⁻¹, de por lo menos 5x10 nM⁻¹, de por lo menos 10¹² M⁻¹, de por lo menos 5x10¹² M⁻¹, de por lo menos 10¹³ M⁻¹, de por lo menos 5x10¹³ M⁻¹, de por lo menos 10¹⁴ M⁻¹, de por lo menos 5x10¹⁴ M⁻¹, de por lo menos 10¹⁵ M⁻¹, o de por lo menos 5x10¹⁵ M⁻¹. La expresión “se une específicamente (o selectivamente)” a un anticuerpo (p.ej., un anticuerpo de unión a HER3) se refiere a una reacción de unión que es determinante de la presencia de un antígeno afín (p.ej., un HER3 humano) en una población heterogénea de proteínas y otros compuestos biológicos. Además de la constante de equilibrio (K_A) indicada anteriormente, un anticuerpo de unión a HER3 de la invención típicamente también presenta una constante de tasa de disociación (K_D) (k_{off}/k_{on}) inferior a 5x10⁻² M, inferior a 10⁻² M, inferior a 5x10⁻³ M, inferior a 10⁻³ M, inferior a 5x10⁻⁴ M, inferior a 10⁻⁴ M, inferior a 5x10⁻⁵ M, inferior a 10⁻⁵ M, inferior a 5x10⁻⁶ M, inferior a 10⁻⁶ M, inferior a 5x10⁻⁷ M, inferior a 10⁻⁷ M, inferior a 5x10⁻⁸ M, inferior a 10⁻⁸ M, inferior a 5x10⁻⁹ M, inferior a 10⁻⁹ M, inferior a 5x10⁻¹⁰ M, inferior a 10⁻¹⁰ M, inferior a 5x10⁻¹¹ M, inferior a 10⁻¹¹ M, inferior a 5x10⁻¹² M, inferior a 10⁻¹² M, inferior a 5x10⁻¹³ M, inferior a 10⁻¹³ M, inferior a 5x10⁻¹⁴ M, inferior a 10⁻¹⁴ M, inferior a 5x10⁻¹⁵ M, o inferior a 10⁻¹⁵ M o inferior, y se une a HER3 con una afinidad que es por lo menos dos veces superior a su afinidad para la unión a un antígeno no específico (p.ej., HSA).

En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo presenta una constante de disociación (K_a) inferior a 3.000 pM, inferior a 2.500 pM, inferior a 2.000 pM, inferior a 1.500 pM, inferior a 1.000 pM, inferior a 750 pM, inferior a 500 pM, inferior a 250 pM, inferior a 200 pM, inferior a 150 pM, inferior a 100 pM, inferior a 75 pM, inferior a 10 pM, inferior a 1 pM, según se evalúa utilizando un método descrito en la presente memoria o conocido por el experto en la materia (p.ej., un ensayo BiAcCore, ELISA, FACS, SET) (Biacore International AB, Uppsala, Suecia). El término “K_{assoc}” o “K_a”, tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a la tasa de asociación de una interacción anticuerpo-antígeno particular, mientras que el término “K_{dis}” o “K_d”, tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a la tasa de disociación de una interacción anticuerpo-antígeno particular. El término “K_D”, tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a la constante de disociación, que se obtiene a partir de la proporción de K_j a K_a (es decir, K_j/K_a) y se expresa como una concentración molar (M). Los valores de K_D para los anticuerpos pueden determinarse utilizando métodos bien establecidos en la técnica. Un método para determinar la K_D de un anticuerpo utiliza la resonancia del plasmón superficial, o utiliza un sistema de biosensor, tal como un sistema Biacore®.

El término “afinidad” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a la fuerza de interacción entre anticuerpo y antígeno en sitios antigénicos individuales. Dentro de cada sitio antigénico, la región variable del “brazo” de anticuerpo interactúa mediante fuerzas no covalentes débiles con el antígeno en numerosos sitios; a más interacciones, más fuerte es la afinidad. El término “avidéz” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a una medida informativa de la estabilidad o fuerza global del complejo de anticuerpo-antígeno. Está controlada por tres factores principales: la afinidad de los epítopos de anticuerpo; la valencia de tanto antígeno como anticuerpo, y la organización estructural de las partes interactuantes. En última instancia, estos factores definen la especificidad del anticuerpo, es decir, la probabilidad de que el anticuerpo particular se una a un epítipo antigénico preciso.

El término “valencia”, tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere al número de sitios de unión a diana potenciales en un polipéptido. Cada sitio de unión a diana se une específicamente a una molécula diana o sitio específico (es decir, un epítipo) de una molécula diana. En el caso de que un polipéptido comprenda más de un sitio de unión a diana, cada sitio de unión a diana puede unirse específicamente a las mismas o a diferentes moléculas (p.ej., puede unirse a diferentes moléculas, p.ej., diferentes antígenos, o diferentes epítopos en la misma molécula).

La expresión “anticuerpo antagonista” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un anticuerpo que se une a HER3 y neutraliza la actividad biológica de la señalización de HER3, p.ej., reduce, disminuye y/o inhibe la actividad de señalización inducida por HER3, p.ej., en un ensayo de fosfo-HER3 o de fosfo-Akt. De acuerdo con lo anterior, un anticuerpo que “inhibe” una o más de estas propiedades funcionales de HER3 (p.ej., actividades bioquímicas, inmunoquímicas, celulares, fisiológicas u otras actividades biológicas, o similares) según se determina según metodologías conocidas de la técnica y descritas en la presente memoria, se entiende que se relaciona con una reducción estadísticamente significativa en la actividad particular respecto a la observada en ausencia del anticuerpo (p.ej., en el caso de que se encuentre presente un anticuerpo de control de especificidad irrelevante). Un anticuerpo que inhibe la actividad de HER3 produce dicha reducción estadísticamente significativa a un nivel de por lo menos 10% del parámetro medido, de por lo menos 50%, de por lo menos 80% o 90%, y en determinadas realizaciones, un anticuerpo de la invención puede inhibir más de 95%, 98% o 99% de la actividad funcional de HER3, tal como pone de manifiesto una reducción del nivel de fosforilación de HER3 celular.

La expresión "anticuerpo aislado" se refiere a un anticuerpo que se encuentra sustancialmente libre de otros anticuerpos con diferentes especificidades antigénicas (p.ej., un anticuerpo aislado que se une específicamente a HER3 se encuentra sustancialmente libre de anticuerpos que se unen específicamente a antígenos diferentes de HER3). Un anticuerpo aislado que se une específicamente a HER3 puede presentar, sin embargo, reactividad cruzada con otros antígenos. Además, un anticuerpo aislado puede encontrarse sustancialmente libre de otros materiales celulares y/o compuestos químicos.

La expresión "variante modificada conservadoramente" se aplica a secuencias tanto de aminoácidos como de ácidos nucleicos. Con respecto a secuencias de ácidos nucleicos particulares, las variantes modificadas conservadoramente se refieren a aquellos ácidos nucleicos que codifican secuencias de aminoácidos idénticas o esencialmente idénticas, o en las que el ácido nucleico no codifica una secuencia de aminoácidos, o a secuencias esencialmente idénticas. Debido a la degeneración del código genético, un gran número de ácidos nucleicos funcionalmente idénticos codifican cualquier proteína dada. Por ejemplo, los codones GCA, GCC, GCG y GCU codifican el aminoácido alanina. De esta manera, en cada posición en la que una alanina se encuentra especificada por un codón, el codón puede alterarse a cualquiera de los codones correspondientes indicados sin alterar el polipéptido codificado. Dichas variaciones de ácidos nucleicos son "variaciones silenciosas", que son una especie de variaciones modificadas conservadoramente. Cada secuencia de ácidos nucleicos en la presente memoria que codifica un polipéptido también describe cada posible variación silenciosa del ácido nucleico. El experto en la materia reconocerá que cada codón en un ácido nucleico (excepto AUG, que habitualmente es el único codón para metionina, y TGG, que habitualmente es el único codón para triptófano) puede modificarse para rendir una molécula funcionalmente idéntica. De acuerdo con lo anterior, cada variación silenciosa de un ácido nucleico que codifica un polipéptido se encuentra implícita en cada secuencia descrita.

Para las secuencias de polipéptido, "variantes modificadas conservadoramente" incluye sustituciones, deleciones o adiciones individuales de una secuencia polipeptídica que resultan en la sustitución de un aminoácido por un aminoácido químicamente similar. Las tablas de sustitución conservadora que proporcionan aminoácidos funcionalmente similares son bien conocidas de la técnica. Dichas variantes modificadas conservadoramente son, adicionalmente y sin exclusión, variantes polimórficas, homólogos interespecíficos y alelos de la invención. Los ocho grupos siguientes contienen aminoácidos que son sustituciones conservadoras de uno respecto a otro: 1) alanina (A), glicina (G); 2) ácido aspártico (D), ácido glutámico (E); 3) asparagina (N), glutamina (Q); 4) arginina (R), lisina (K); 5) isoleucina (I), leucina (L), metionina (M), valina (V); 6) fenilalanina (F), tirosina (Y), triptófano (W); 7) serina (S), treonina (T) y 8) cisteína (C), metionina (M) (ver, p.ej., Creighton, Proteins (1984)). En algunas realizaciones, la expresión "modificaciones de secuencia conservadoras" se utiliza para referirse a modificaciones de aminoácidos que no afectan o alteran significativamente las características de unión del anticuerpo que contiene la secuencia de aminoácidos.

Las expresiones "compite cruzadamente" y "de competencia cruzada" se utilizan intercambiamente en la presente memoria para referirse a la capacidad de un anticuerpo u otro agente de unión para interferir con la unión de otros anticuerpos o agentes de unión a HER3 en un ensayo de unión competitiva estándar.

La capacidad o medida en que un anticuerpo u otro agente de unión es capaz de interferir con la unión de otro anticuerpo o molécula de unión a HER3 y, por lo tanto, si puede afirmarse que compite cruzadamente según la invención, puede determinarse utilizando ensayos de unión competitiva estándares. Un ensayo adecuado implica la utilización de la tecnología Biacore (p.ej., mediante la utilización del instrumento BIAcore 3000 (Biacore, Uppsala, Suecia)), que puede medir el grado de interacción utilizando tecnología de resonancia del plasmón superficial. Otro ensayo para medir la competición cruzada utiliza un enfoque basado en ELISA.

El término "optimizado" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a una secuencia de nucleótidos que ha sido alterada para codificar una secuencia de aminoácidos utilizando codones que resultan preferentes en la célula u organismo de producción, generalmente una célula eucariótica, por ejemplo, una célula de *Pichia*, una célula de *Trichoderma*, una célula de ovario de hámster chino (CHO) o una célula humana. La secuencia de nucleótidos optimizada se manipula para conservar por completo, o en la máxima medida posible, la secuencia de aminoácidos originalmente codificada por la secuencia de nucleótidos inicial, que también se conoce como secuencia "parental".

Los ensayos estándares para evaluar la capacidad de unión de los anticuerpos a HER3 de diversas especies son conocidos de la técnica, incluyendo, por ejemplo, los ELISA, las transferencias western y los RIA. Se describen ensayos adecuados en detalle en los Ejemplos. La cinética de unión (p.ej., la afinidad de unión) de los anticuerpos también puede evaluarse mediante ensayos estándares conocidos de la técnica, tales como mediante análisis Biacore o afinidad relativa de FACS (Scatchard). Pueden utilizarse ensayos conocidos de la técnica de evaluación de los efectos de los anticuerpos sobre las propiedades funcionales de HER3 (p.ej., ensayos de unión de receptores, modulando la ruta de Her).

Las expresiones "por ciento idéntico" y "porcentaje de identidad", en el contexto de dos o más secuencias de ácidos nucleicos o polipéptidos, se refieren a dos o más secuencias o subsecuencias que son iguales. Dos secuencias son "sustancialmente idénticas" si las dos secuencias presentan un porcentaje especificado de residuos aminoácidos o

nucleótidos que son iguales {es decir, 60% de identidad, opcionalmente 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 99% de identidad en una región especificada o, en caso de no especificarse, a lo largo de la secuencia completa), al compararlas y alinearlas para máxima correspondencia en una ventana de comparación, o región designada tal como se mide utilizando uno de los algoritmos de comparación de secuencias siguientes, o mediante alineación manual e inspección visual. Opcionalmente, la identidad existe en una región que presenta una longitud de por lo menos aproximadamente 50 nucleótidos (o 10 aminoácidos), o más preferentemente, en una región que presenta 100 a 500 o 1.000 o más nucleótidos (o 20, 50, 200 o más aminoácidos) de longitud.

Para la comparación entre secuencias, típicamente una secuencia actúa como secuencia de referencia, con las que se comparan las secuencias de ensayo. Al utilizar un algoritmo de comparación de secuencias, se introducen las secuencias de ensayo y de referencia en un ordenador, se fijan las coordenadas de la subsecuencia, en caso necesario, y se fijan los parámetros del programa de algoritmo de secuencias. Pueden utilizarse parámetros por defecto del programa, o pueden fijarse parámetros alternativos. A continuación, el algoritmo de comparación de secuencias calcula el porcentaje de identidades de secuencia para las secuencias de ensayo respecto a la secuencia de referencia, basándose en los parámetros del programa.

Una "ventana de comparación", tal como se utiliza en la presente memoria, incluye la referencia a un segmento de cualquiera de entre varias posiciones contiguas seleccionadas de entre el grupo que consiste en 20 a 600, habitualmente de aproximadamente 50 a aproximadamente 200, más habitualmente de aproximadamente 100 a aproximadamente 150, en el que una secuencia puede compararse con una secuencia de referencia del mismo número de posiciones contiguas tras la alineación óptima de las dos secuencias. Los métodos de alineación de secuencias para la comparación son bien conocidos de la técnica. La alineación óptima de secuencias para la comparación puede llevarse a cabo, p.ej., mediante el algoritmo de homologías locales de Smith y Waterman, *Adv. Appl. Math.* 2:482C, 1970; mediante el algoritmo de alineación de homologías de Needleman y Wunsch, *J. Mol. Biol.* 48:443, 1970; mediante el método de búsqueda de similitudes de Pearson y Lipman, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 85:2444, 1988; mediante implementaciones informatizadas de dichos algoritmos (GAP, BESTFIT, FASTA y TFASTA en el Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, WI) o mediante alineación manual e inspección visual (ver, por ejemplo, Brent et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, 2003).

Dos ejemplos de algoritmos que resultan adecuados para determinar el porcentaje de identidad de secuencias y de similitud de secuencias son los algoritmos BLAST y BLAST 2.0, los cuales han sido descritos en Altschul et al., *Acids Res.* 25:3389-3402, 1977, y Altschul et al., *J. Mol. Biol.* 215:403-410, 1990, respectivamente. El software para llevar a cabo los análisis de BLAST se encuentra disponible públicamente a través del National Center for Biotechnology Information. Este algoritmo implica identificar en primer lugar las parejas de secuencias de alta puntuación (PAP) mediante la identificación de palabras cortas de longitud W en la secuencia de pregunta que corresponden o satisfacen alguna puntuación umbral T de valor positivo estando alineadas con una palabra de la misma longitud en una secuencia de base de datos. T se denomina umbral de puntuación de palabra vecina (Altschul et al., *supra*). Estos resultados iniciales de palabras vecinas actúan como semillas para iniciar búsquedas de PAP más largas que las contengan. Los resultados de palabras se extienden en ambas direcciones a lo largo de cada secuencia tanto como pueda incrementarse la puntuación acumulada de alineación. Las puntuaciones acumuladas se calculan utilizando, para las secuencias de nucleótidos, los parámetros M (puntuación de premio para una pareja de residuos correspondientes, siempre >0) y N (puntuación de penalización para residuos no correspondientes, siempre <0). Para las secuencias de aminoácidos, se utiliza una matriz de puntuación para calcular la puntuación acumulada. La extensión de resultados de palabra en cada dirección se detiene cuando: la puntuación acumulada de alineación cae en una cantidad X respecto al valor máximo alcanzado; la puntuación acumulada va a cero o menos debido a la acumulación de una o más alineaciones de residuos de puntuaciones negativas, o se alcanza el final de cualquiera de las dos secuencias. Los parámetros W, T y X del algoritmo BLAST determinan la sensibilidad y la velocidad de la alineación. El programa BLASTN (para secuencias de nucleótidos) utiliza como valores por defecto una longitud de palabra (W) de 11, un valor esperado (E) de 10, M=5, N=-4 y una comparación de ambas cadenas. Para secuencias de aminoácidos, el programa BLASTP utiliza como valores por defecto una longitud de palabra (W) de 3, un valor esperado (E) de 10, y la matriz de puntuaciones BLOSUM62 (ver Henikoff y Henikoff, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 10915, 1989), alineaciones (B) de 50, valores esperados (E) de 10, M=5, N=-4, y una comparación de ambas cadenas.

El algoritmo de BLAST también lleva a cabo un análisis estadístico de la similitud entre las dos secuencias (ver, p.ej., Karlin y Altschul, *Natl. Acad. Sci. USA* 90:5873-5787, 1993). Una medida de similitud proporcionada por el algoritmo BLAST es la probabilidad de suma más pequeña (P(N)), que proporciona una indicación de la probabilidad de que una correspondencia entre dos secuencias de nucleótidos o de aminoácidos se produzca por azar. Por ejemplo, un ácido nucleico se considera similar a una secuencia de referencia en el caso de que la probabilidad de suma más pequeña en una comparación del ácido nucleico de ensayo y el ácido nucleico de referencia sea inferior a aproximadamente 0,2, más preferentemente inferior a aproximadamente 0,01, y más preferentemente inferior a aproximadamente 0,001.

El porcentaje de identidad entre las dos secuencias de aminoácidos también puede determinarse utilizando el algoritmo de E. Meyers y W. Miller, *Comput. Appl. Biosci.* 4: 11-17, 1988) que ha sido incorporado en el programa ALIGN (versión 2.0) utilizando una tabla de pesos de residuos PAM120, una penalización por longitud de hueco de

12 y una penalización por hueco de 4. Además, el porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos puede determinarse utilizando el algoritmo de Needleman y Wunsch, J. Mol. Biol. 48:444-453, 1970), que ha sido incorporado en el programa GAP en el paquete de software del GCG (disponible en www.gcg.com), utilizando una matriz Blossom 62 o una

5 Matriz PAM250, y un peso de hueco de 16, 14, 12, 10, 8, 6 o 4, y un peso de longitud de 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Aparte del porcentaje de identidad de secuencias indicado anteriormente, otra indicación de que dos secuencias de ácidos nucleicos o polipéptidos son sustancialmente idénticos es que el polipéptido codificado por el primer ácido nucleico presenta reacción inmunológica cruzada con los anticuerpos generados contra el polipéptido codificado por el
10 segundo ácido nucleico, tal como se indica posteriormente. De esta manera, un polipéptido es sustancialmente idéntico a un segundo polipéptido, por ejemplo, donde los dos péptidos difieren únicamente por sustituciones conservadoras. Otra indicación de que dos secuencias de ácidos nucleicos son sustancialmente idénticas es que las dos moléculas o sus complementos se hibridan entre sí bajo condiciones restrictivas, tal como se indica
15 posteriormente. Todavía otra indicación de que dos secuencias de ácidos nucleicos son sustancialmente idénticas es que pueden utilizarse los mismos cebadores para amplificar las secuencias.

La expresión "ácido nucleico" se utiliza en la presente memoria intercambiamente con el término "polinucleótido" y se refiere a desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos y polímeros de los mismos en forma de cadena sencilla o de doble cadena. La expresión comprende ácidos nucleicos que contienen análogos de nucleótido conocidos o residuos del esqueleto o enlaces modificados, los cuales son sintéticos, naturales y no naturales, que presentan propiedades de unión similares a las del ácido nucleico de referencia, y que resultan metabolizados de una manera similar a los nucleótidos de referencia. Entre los ejemplos de dichos análogos se incluyen, aunque sin limitación, fosforotioatos, fosforamidatos, fosfonatos de metilo, fosfonatos de metilo quirales, 2'-O-metil ribonucleótidos y ácidos péptido-nucleicos (APN).

25 A menos que se indique lo contrario, una secuencia particular de ácidos nucleicos también comprende implícitamente las variantes modificadas conservadoramente de la misma (p.ej., sustituciones de codones degenerados) y secuencias complementarias, así como las secuencias indicadas explícitamente. Específicamente, tal como se indica posteriormente, las sustituciones de codones degenerados pueden conseguirse mediante la generación de secuencias en las que la tercera posición de uno o más codones seleccionados (o todos) se sustituye con residuos de base mixta y/o desoxiinosina (Batzer et al., Nucleic Acid Res. 19:5081, 1991; Ohtsuka et al., J. Biol. Chem. 260:2605-2608, 1985, y Rossolini et al., Mol. Cell. Probes 8:91-98, 1994).

35 La expresión "operablemente unido" se refiere a una relación funcional entre dos o más segmentos polinucleótidos (p.ej., de ADN). Típicamente, se refiere a la relación funcional de una secuencia reguladora transcripcional con una secuencia transcrita. Por ejemplo, un promotor o secuencia intensificadora se encuentra operablemente ligada a una secuencia codificante si estimula o modula la transcripción de la secuencia codificante en una célula huésped u otro sistema de expresión apropiado. Generalmente, las secuencias reguladoras de la transcripción promotores que están operablemente ligadas a una secuencia transcrita son físicamente contiguas a la secuencia transcrita, es decir,
40 actúan en cis. Sin embargo, algunas secuencias reguladoras de la transcripción, tales como los intensificadores, no necesitan ser físicamente contiguas o encontrarse situadas en estrecha proximidad a las secuencias codificantes la transcripción de las cuales potencian.

45 Los términos "polipéptido" y "proteína" se utilizan intercambiamente en la presente memoria para referirse a un polímero de residuos aminoácidos. Los términos se aplican a polímeros de aminoácidos en los que uno o más residuos aminoácidos son miméticos químicos artificiales de un aminoácido natural correspondiente, así como a polímeros de aminoácidos naturales y a polímeros de aminoácidos no naturales. A menos que se indique lo contrario, una secuencia polipeptídica particular también comprende implícitamente variantes modificadas conservadoramente de la misma.

50 La expresión "transducción de señales" o "actividad de señalización" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a una relación bioquímica causal generalmente inducida por una interacción proteína-proteína, tal como la unión de un factor de crecimiento a un receptor, que da como resultado la transmisión de una señal de una parte de una célula a otra parte de una célula. Para HER3, la transmisión implica la fosforilación específica de uno o más residuos de tirosina, serina o treonina en una o más proteínas en la serie de reacciones que causan la transducción de señales. Entre los procesos penúltimos típicamente se incluyen sucesos nucleares, que resultan en un cambio en la expresión génica.

60 El término "sujeto" incluye seres humanos y animales no humanos. Entre los animales no humanos se incluyen todos los vertebrados, p.ej., mamíferos y no mamíferos, tales como primates no humanos, ovejas, perros, vacas, pollos, anfibios y reptiles. Excepto en donde se indique, los términos "paciente" o "sujeto" se utilizan intercambiamente en la presente memoria.

65 La expresión "agente anticáncer" se refiere a cualquier agente que puede utilizarse para tratar un trastorno celular proliferativo, tal como cáncer, incluyendo agentes citotóxicos, agentes quimioterapéuticos, radioterapia y agentes radioterapéuticos, agentes anticáncer dirigidos y agentes inmunoterapéuticos. El término "tumor" se refiere al

crecimiento y proliferación celular neoplásicos, sea maligno o benigno, y a todas las células y tejidos precancerosos y cancerosos.

La expresión "actividad antitumoral" se refiere a una reducción de la tasa de proliferación, viabilidad o actividad metastásica de las células tumorales. Un modo posible de mostrar actividad antitumoral se manifiesta en una reducción de la tasa de crecimiento de células anormales que aparece durante la terapia o en la estabilidad o reducción del tamaño tumoral. Dicha actividad puede evaluarse utilizando modelos tumorales in vitro o in vivo aceptados, incluyendo, aunque sin limitación, modelos de xenoinjerto, modelos de aloinjerto, modelos MMTV, y otros modelos conocidos de la técnica para investigar la actividad antitumoral.

El término "malignidad" se refiere a un tumor no benigno o a un cáncer. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "cáncer" incluye una malignidad caracterizada por un crecimiento celular desregulado o incontrolado. El término "cáncer" incluye tumores malignos primarios (p.ej., aquellos cuyas células no han migrado a sitios en el cuerpo del sujeto diferentes del sitio del tumor original) y tumores malignos secundarios (p.ej., los que surgen a partir de metástasis, la migración de células tumorales a sitios secundarios que son diferentes del sitio del tumor original).

"Tratando", "tratar" o "tratamiento" en el contexto de la presente invención se refiere a un alivio de los síntomas asociados a un trastorno o enfermedad, o a la detención de la progresión o agravamiento posteriores de dichos síntomas, o a la prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno. Por ejemplo, en el contexto de la presente invención, el tratamiento con éxito puede incluir un alivio de los síntomas relacionado con cáncer ovárico seroso de grado bajo o a una detención en el avance de una enfermedad, tal como cáncer ovárico seroso de grado bajo.

Los "tumores ováricos serosos de grado bajo" en el contexto de la presente invención se caracterizan basándose en varios criterios, por ejemplo los tumores serosos de grado bajo presentan una inestabilidad cromosómica baja a nula, típicamente presentan genes KRAS, BRAF y HER2 mutados, muestran un desarrollo tumoral lento, típicamente presentan núcleos celulares que son uniformes, pequeños y redondos, y generalmente presentan un índice mitótico bajo.

Anticuerpos de HER3

En algunas realizaciones, el agente para la utilización en el tratamiento del cáncer ovárico seroso de grado bajo comprende un anticuerpo o fragmento del mismo que se une específicamente a HER3. En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento del mismo bloquea la transducción de señales tanto dependiente de ligando como independiente de ligando. En otra realización, los anticuerpos se unen a HER3 y no bloquean la unión de ligandos de ErbB al sitio de unión a ligando (es decir, tanto ligando como anticuerpo pueden unirse a HER3 concurrentemente). El anticuerpo o fragmento del mismo según la presente invención se une a un epítipo conformacional que comprende residuos aminoácidos dentro del dominio 2 y del dominio 4 de HER3. En otras realizaciones, el anticuerpo o fragmento del mismo se une a un epítipo que comprende los residuos aminoácidos 208 a 328 dentro del dominio 2 de HER3. En todavía otras realizaciones, el anticuerpo o fragmento del mismo reconoce un epítipo no lineal de HER3 que comprende residuos aminoácidos dentro del dominio 3 de HER3 y se une a por lo menos un residuo aminoácido seleccionado de la superficie de unión B.

Se conocen de la técnica ejemplos específicos de anticuerpos de HER3. En una realización, el VH del anticuerpo o fragmento del mismo se une a por lo menos uno de los residuos de HER3 siguientes: Asn266, Lys267, Leu268, Thr269, Gln271, Glu273, Pro274, Asn275, Pro276, His277, Asn315, Asp571, Pro583, His584, Ala596 y Lys597. En otra realización, el VL del anticuerpo o fragmento del mismo se une a por lo menos uno de los residuos de HER3 siguientes: Tyr265, Lys267, Leu268, Phe270, Gly582, Pro583, Lys597, Ile600, Lys602, Glu609, Arg611, Pro612, Cys613, His614 y Glu615.

En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento del mismo se une a la proteína HER3 humana que presenta un epítipo conformacional que comprende: (i) residuos aminoácidos 265-277 (del dominio 2) de HER3, e (ii) los residuos aminoácidos 571, 582-584, 596-597, 600-602 y 609-615 (del dominio 4) de HER3 de SEC ID n° 1 o un subgrupo de los mismos. En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento del mismo se une a los aminoácidos dentro o solapando los residuos aminoácidos 265-277 y 315 (del dominio 2), e (ii) los residuos aminoácidos 571, 582-584, 596-597, 600-602 y 609-615 (del dominio 4) de HER3 de SEC ID n° 1. En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento del mismo se une a los aminoácidos en (y/o las secuencias de aminoácidos que consisten en) los aminoácidos 265-277 y 315 (del dominio 2) e (ii) los residuos aminoácidos 571, 582-584, 596-597, 600-602, 609-615 (del dominio 4) de HER3 de SEC ID n° 1 o un subgrupo de los mismos. En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento del mismo se une al epítipo conformacional de manera que restringe la movilidad del dominio 2 y del dominio 4, estabilizándolo en una conformación inactiva o cerrada. El fracaso en la formación de la conformación activa resulta en el fracaso de la activación de la transducción de señales. En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento del mismo se une al epítipo conformacional de manera que obstruye el bucle de dimerización dentro del dominio 2, provocando de esta manera que no se encuentre disponible para la interacción receptor-receptor. El fracaso en la formación de homodímeros o heterodímeros resulta en el fracaso de la activación de la transducción de señales. La presente invención puede utilizar anticuerpos de HER3 que reconocen un epítipo

conformacional de HER3 de manera que bloquean las rutas de transducción de señales de HER3 tanto dependientes de HER3 como independientes de HER3. Dicha clase de anticuerpos se da a conocer en la Tabla 1.

5 El anticuerpo aislado o fragmento del mismo puede ser un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humanizado y un anticuerpo sintético.

En otro ejemplo, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo puede unirse al mismo epítipo conformacional que un anticuerpo indicado en la Tabla 1.

10 Tabla 1: ejemplos de anticuerpos de HER3 útiles en los métodos de la presente invención

SEC ID NÚMERO	región del antic.	
MOR09823		
SEC ID nº 2 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEC ID nº 3 (Kabat)	HCDR2	VTGAVGRITYYPDSVKG
SEC ID nº 4 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID nº 5 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEC ID nº 6 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEC ID nº 7 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEC ID nº 8 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEC ID nº 9 (Chothia)	HCDR2	GAVGR
SEC ID nº 10 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID nº 11 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEC ID nº 12 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEC ID nº (Chothia) 13	LCDR3	YSSFPT
SEC ID nº 14	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSSLPEDFAVYYCQQYSSFPPTTFGQ GTKVEIK
SEC ID nº 15	VH	QVQLVESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSV TGAVGRITYYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGD EGFDIWGQGLVTVSS
SEC ID nº 16	ADN de VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGA GCGTGGGTGATCGTGTGACCATACCTGCAGAGCGAGCCA GGGTATTTCTAATTGGCTGGCTTGGTACCAGCAGAAACCA GGTAAAGCACCGAAACTATTAATTTATGGTGCTTCTTCTT TGCAAAGCGGGTCCCCTCCCCTTTAGCGGCTCTGGATC CGGCACTGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAACCT GAAGACTTTGCGGTTTATTATTGCCAGCAGTATTCTTCTT TTCTACTACCTTTGGCCAGGTACGAAAGTTGAAATTA A
SEC ID nº 17	ADN de VH	CAGGTGCAATTGGTGAAAGCGGCGGCGGCTGGTGCAAC CGGGCGGCGAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCTCCGGATT TACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCTGGGTGCGCCAAGCC CTGGGAAGGTCTCGAGTGGGTGAGCGTTACTGGTGCTG TTGGTCTACTTATTATCCTGATCTGTTAAGGGTCGTTT TACCATTTACGTGATAATTCGAAAAACCCCTGTATCTG CAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGCGCGTGTATT ATTGCGCGGTTGGGTGATGAGGGTTTTGATATTTGGGG CCAAGCACCCCTGGTGACGGTTAGCTCA

ES 2 729 202 T3

SEC ID nº 18	ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEC ID nº 19	pesada de IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSV TGAVGRITYYPSVKGRTTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGD EGFDIWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSKVHTFPVAVLQSSGLYSLSSVTVTPSS SLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVKPKCDKTHCPCPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVELTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKG QPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
		KTTPLVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQOGNVSFCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
MOR09824		
SEC ID nº 20 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEC ID nº 21 (Kabat)	HCDR2	VISAWGHVKYYADSVKG
SEC ID nº 22 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID nº 23 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWL
SEC ID nº 24 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEC ID nº 25 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEC ID nº 26 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEC ID nº 27 (Chothia)	HCDR2	SAWGHV
SEC ID nº 28 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID nº 29 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEC ID nº 30 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEC ID nº 31 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEC ID nº 32	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIK
SEC ID nº 33	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSV ISAWGHVKYYADSVKGRFTTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGD DEGFDIWGQGLTVTVSS

ES 2 729 202 T3

SEC ID nº 34	ADN de VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGA GCGTGGGTGATCGTGTGACCATACCTGCAGAGCGAGCCA GGGTATTTCTAATTGGCTGGCTTGGTACCAGCAGAAACCA GGTAAAGCACCAGAACTATTAATTTATGGTGCTTCTTCTT TGCAAAGCGGGGTCCCGTCCCGTTTATAGCGGCTCTGGATC CGGCACTGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAACCT GAAGACTTTGCGGTTTATTATTGCCAGCAGTATTCTTCTT TTCTACTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTA A
SEC ID nº 35	ADN de VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGGCCTGGTGCAAC CGGGCGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCTCCGGATT TACCTTAGCAGCTATGCGATGAGCTGGGTGCGCCAAGCC CCTGGGAAGGCTCGAGTGGGTGAGCGTTATTTCTGCTT GGGTCATGTTAAGTATTATGCTGATTCTGTTAAGGGTGC
		TTTTACCATTTACGTGATAATTCGAAAAACCCCTGTAT CTGCAATGAACAGCCTGCGTGCAGGAGATACGGCCGTGT ATTATTGCGCGCTTGGGGTATGAGGGTTTGTATATTTG GGCCAAGGCACCCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEC ID nº 36	ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGISNWLAWYQQK GKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFAVYYCQQ YSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEC ID nº 37	pesada de IgG1	QVQLVESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSV ISAWGHVKYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARWG DEGFDIWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVKPKSCKHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDT LMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYF LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDL DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR09825		
SEC ID nº 38 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEC ID nº 39 (Kabat)	HCDR2	AINSQQKSTYYADSVKG
SEC ID nº 40 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID nº 41 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEC ID nº 42 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEC ID nº 43 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEC ID nº 44 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEC ID nº 45 (Chothia)	HCDR2	NSQGKS
SEC ID nº 46 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID nº 47 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEC ID nº 48 (Chothia)	LCDR2	GAS

ES 2 729 202 T3

SEC ID nº 49 (Chothia) SEC ID nº 50	LCDR3 VL	YSSFPT DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFAVYYCQQYSSFPITFGQ GTKVEIK
SEC ID nº 51	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA INSQKSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWG DEGFDIWQGTLVTVSS
SEC ID nº 52	ADN de VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGAGCGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCAGAGCGGCAAGGATTTCTAATTGGCTGGCTTGGTACCAGCAGAAACCAAGTAAAGCACCGAACTATTAATTTATGGTCTTCTTCTTTGCAAGCGGGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCGGCACTGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACTTTGCGGTTTATTATTGCCAGCAGTATTCTTCTTTCTTACTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTA A
SEC ID nº 53	ADN de VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGCTGGTGCAACCGGCGGCGAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCTCCGGATTACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCTGGGTGCGCAAGCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGCTATTAATTCAGGGTAAGTCTACTTATTATGCTGATTCTGTTAAGGGTCGTTTTACCATTTACGTGATAATTCGAAAAACCCCTGTATCTGCAATGAACAGCCTGCGTGCAGGAAATACGGCCGTGATTATTGCGCGCTTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATTTGGCCAAGGCACCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEC ID nº 54	ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFAVYYCQQYSSFPITFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVLNLFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEC ID nº 55	pesada de IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA INSQKSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWG DEGFDIWQGTLVTVSSASTKGPSVFPPLAPSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY

ES 2 729 202 T3

		RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDLS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR09974		
SEC ID n° 56 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEC ID n° 57 (Kabat)	HCDR2	VINPSGNFTNYADSVKG
SEC ID n° 58 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID n° 59 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEC ID n° 60 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEC ID n° 61 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEC ID n° 62 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEC ID n° 63 (Chothia)	HCDR2	NPSGNF
SEC ID n° 64 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID n° 65 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEC ID n° 66 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEC ID n° 67 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEC ID n° 68	VL	DIQMTQSPFSSLSASVGRVITTCRASQGISNWLAWYQQKPK GKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQ YSSFPTTFGQ GTKVEIK
SEC ID n° 69	VH	QVQLVESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSV INPSGNFTNYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARWG DEGFDIWGQGTTLVTVSS
SEC ID n° 70	ADN de VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGA GCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCAGAGCGAGCCA GGGTATTCTAATTGGCTGGCTTGGTACCAGCAGAAACCA GGTAAAGCACCGAACTATTAATTTATGGTGCTTCTTCTT TGCAAAGCGGGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATC CGGCACTGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAACCT GAAGACTTTGCGGTTATTATTGCCAGCAGTATTCTTCTT TTCTACTACCTTTGGCCAGGTACGAAAGTTGAAATTA A
SEC ID n° 71	ADN de VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGCGGCTGGTGCAAC CGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCTCCGGATT
		TACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCTGGGTGCGCCAAGCC CCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGTTATTAATCCTT CTGGTAATTTTACTAATTATGCTGATTCTGTTAAGGGTCG TTTTACCATTTACGTGATAATTCGAAAAACACCCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCAGGAAGATACGGCCGTGT ATTATTGCGCGCGTTGGGGTGATGAGGGTTTGTATATTTG GGGCAAGGCACCTTGGTGACGGTTAGCTCA

ES 2 729 202 T3

SEC ID nº 72	ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQ YSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEC ID nº 73	pesada de IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSV INPSGNFTNYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARWG DEGFDIWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDT LMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDL DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10452		
SEC ID nº 74 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEC ID nº 75 (Kabat)	HCDR2	NTSPIGYTYAGSVKG
SEC ID nº 76 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID nº 77 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEC ID nº 78 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEC ID nº 79 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEC ID nº 80 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEC ID nº 81 (Chothia)	HCDR2	SPIGY
SEC ID nº 82 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID nº 83 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEC ID nº 84 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEC ID nº 85 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEC ID nº 86	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQ YSSFPTTFGQ GTKVEIK
SEC ID nº 87	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSN TSPIGYTYAGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARWGD EGFDIWGQGLVTVSS

ES 2 729 202 T3

SEC ID nº 88	ADN de VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGA GCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCAGAGCGAGCCA GGGTATTTCTAATTTGGCTGGCTTGGTACCAGCAGAAACCA GGTAAAGCACCAGAACTATTAATTTATGGTGCTTCTTCTT TGCAAAGCGGGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATC CGGCACTGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAACCT GAAGACTTTGCGGTTTATTAATGCCAGCAGTATTCTTCTT TTCTACTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTA A
SEC ID nº 89	ADN de VH	CAGGTGCAATTGGTGAAAGCGGCGGCGCCTGGTGAAC CGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGCCTCCGGATT TACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCTGGTGCGCCAAGCC CTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCAATACTTCTCCTA TTGGTTATACTTATTATGCTGGTCTGTAAAGGGTCGTTT TACCATTTACGTGATAAATCGAAAAACACCCTGTATCTG CAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTATT ATTGCGCGCGTTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATTTGGGG CCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEC ID nº 90	ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQ YSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYKHKH VYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEA
SEC ID nº 91	Cadena pesada (sólo dominios VH y CH1)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSN TSPIGYTYAGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARWGD EGFDIWQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKEPKS
MOR10701		
SEC ID nº 92 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEC ID nº 93 (Kabat)	HCDR2	VTGAVGRSTYYPDSVKG
SEC ID nº 94 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID nº 95 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWL
SEC ID nº 96 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEC ID nº 97 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEC ID nº 98 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEC ID nº 99 (Chothia)	HCDR2	GAVGRS
SEC ID nº 100 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID nº 101 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEC ID nº 102 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEC ID nº 103 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEC ID nº 104	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQ EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEC ID nº 105	VH	EVQLLESVGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSVTGAVGRSTYYPDSVKGRTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDGEGFDIWQGTLVTVSS

ES 2 729 202 T3

SEC ID nº 106	ADN de VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA GCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCA GGGCATCAGCAACTGGCTGGCTGGTATCAGCAGAAGCCC GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCC TGCAGAGCGGCGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAATCAA G
SEC ID nº 107	ADN de VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCTGGTGCAGC CTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCC CCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTGACAGGCGCCG TGGCAGAAGCACCTACTACCCGACAGCGTGAAGGGCCG GTTACCATCAGCCGGGACACAGCAAGAACACCCCTGTAC CTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTG GGCCAGGGCACCTGGTCCAGCTCA
SEC ID nº 108	ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQF EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP
		SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSSITLTLTKADYEEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEC ID nº 109	pesada de IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSVTGAVGRSTYYPDSVKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLR AEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGLVTVSSAST KGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKTHCTPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDL DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10702		
SEC ID nº 110 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEC ID nº 111 (Kabat)	HCDR2	VISAWGHVKYIADSVKG
SEC ID nº 112 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID nº 113 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEC ID nº 114 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEC ID nº 115 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEC ID nº 116 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEC ID nº 117 (Chothia)	HCDR2	SAWGHV
SEC ID nº 118 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID nº 119 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEC ID nº 120 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEC ID nº 121 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEC ID nº 122	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQF EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK

ES 2 729 202 T3

SEC ID n° 123	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKLEWVSVISAWGHVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGLVTVSS
SEC ID n° 124	ADN de VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA GCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCA GGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCC GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCC TGCAGAGCGGCGTGCCAAGCAGATTACGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC
		GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAATCAA G
SEC ID n° 125	ADN de VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCTGGTGCAGC CTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCC CCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTGATCAGCGCCT GGGGCCACGTGAAGTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCG GTTACCCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCGTGT ACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTG GGGCCAGGGCACCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEC ID n° 126	ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSDFTLTISLQ EDFATYYCQYSSFPPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEC ID n° 127	pesada de IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQP GKLEWVSVISAWGHVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGLVTVSSASTK GPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWVVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWEESNGQPENNYKTPPVLDL DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10703		
SEC ID n° 128 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEC ID n° 129 (Kabat)	HCDR2	AINSQGKSTYYADSVKG
SEC ID n° 130 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID n° 131 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEC ID n° 132 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEC ID n° 133 (Kabat)	LCDR3	QYSSFPPT
SEC ID n° 134 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEC ID n° 135 (Chothia)	HCDR2	NSQGKS
SEC ID n° 136 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID n° 137 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEC ID n° 138 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEC ID n° 139 (Chothia)	LCDR3	YSSFPPT

ES 2 729 202 T3

SEC ID n° 140	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPPTTFGQGTKVEIK
SEC ID n° 141	VH	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAINSQGKSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGLVTVSS
SEC ID n° 142	ADN de VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA GCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCA GGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCC GGCAAGGCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCC TGCAGAGCGGCGTGCCAAGCAGATTAGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGAAATCAA G
SEC ID n° 143	ADN de VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCGCTGGTGCAGC CTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCC CCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATCAACAGCC AGGGCAAGAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCG GTTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTG GGCCAGGGCACCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEC ID n° 144	ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEC ID n° 145	pesada de IgG1	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAINSQGKSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGLVTVSSAST KGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKHTHTCPPCPAPPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWVVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWEWSNGQPENNYKTTTPVLDL DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10703 N52S		
SEC ID n° 146 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEC ID n° 147 (Kabat)	HCDR2	AISSQGKSTYYADSVKG
SEC ID n° 148 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID n° 149 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEC ID n° 150 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEC ID n° 151 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPPT
SEC ID n° 152 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEC ID n° 153 (Chothia)	HCDR2	SSQGKS
SEC ID n° 154 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID n° 155 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEC ID n° 156 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEC ID n° 157 (Chothia)	LCDR3	YSSFPPT

ES 2 729 202 T3

SEC ID nº 158	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPPTTFGQGTKVEIK
SEC ID nº 159	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAISSQ GKSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGLVTVSS
SEC ID nº 160	ADN de VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA GCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCA GGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCC GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCC TGCAGAGCGCGTGCCAAGCAGATTACAGCGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAATCAA G
SEC ID nº 161	ADN de VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAGCGGCGGAGGCCTGGTGCAGC CTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGTCCGCCAGGCC CCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATCAGCAGCC AGGGCAAGAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCG GTTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCGTAC CTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTG GGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEC ID nº 162	ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEC ID nº 163	pesada de IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAISSQ GKSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLY
		LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGLVTVSSAST KGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTCTPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDL DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10703 N52G		
SEC ID nº 164 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEC ID nº 165 (Kabat)	HCDR2	AIGSQGKSTYYADSVKG
SEC ID nº 166 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID nº 167 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEC ID nº 168 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEC ID nº 169 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPPT
SEC ID nº 170 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEC ID nº 171 (Chothia)	HCDR2	GSQGKS
SEC ID nº 172 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID nº 173 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW

ES 2 729 202 T3

SEC ID nº 174 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEC ID nº 175 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEC ID nº 176	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFRSGSGSDFTLLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEC ID nº 177	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAIGSQGKSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGLVTVSS
SEC ID nº 178	ADN de VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA GCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCA GGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCC GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCC TGCAGAGCGGCGTGCCAAGCAGATTAGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCTGCAGCCC GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGAAATCAA G
SEC ID nº 179	ADN de VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCCTGGTGCAGC
		CTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGGCGCCGACGGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCC CCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATCGGCAGCC AGGGCAAGAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCG GTTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACCCTGTAC CTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCGTGT ACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTG GGGCCAGGGCACCTTGGTCACCGTCAGCTCA
SEC ID nº 180	ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFRSGSGSDFTLLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEC ID nº 181	pesada de IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAIGSQGKSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGLVTVSSAST KGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDL DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10703 N52S_S52aN		
SEC ID nº 182 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEC ID nº 183 (Kabat)	HCDR2	AISNQGKSTYYADSVKG
SEC ID nº 184 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID nº 185 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEC ID nº 186 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEC ID nº 187 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEC ID nº 188 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEC ID nº 189 (Chothia)	HCDR2	SNQGKS

ES 2 729 202 T3

SEC ID n° 190 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID n° 191 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEC ID n° 192 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEC ID n° 193 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEC ID n° 194	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDVVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEC ID n° 195	VH	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAI SN QKGKSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWIWQGTLVTVSS
SEC ID n° 196	ADN de VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA GCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTGGGCCAGCCA GGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCC GGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCC TGCAGAGCGGCGTGCCAAGCAGATTACGGCGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGAAATCAA G
SEC ID n° 197	ADN de VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCTGGTGCAGC CTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCC CCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATCAGCAACC AGGGCAAGAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCG GTTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCGTGAC CTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCGTGT ACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTG GGGCCAGGGCACCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEC ID n° 198	ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDVVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKSTYSLSSLTLSKADYEKHKRVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEC ID n° 199	pesada de IgG1	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAI SN QKGKSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWIWQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVLDYFPEPVTVSWNS GALTSVHTFPVAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDL DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHREALHNYTQKS LSLSPGK
MOR10703 A50V_N52S		
SEC ID n° 200 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEC ID n° 201 (Kabat)	HCDR2	V ISSQKGKSTYYADSVKG
SEC ID n° 202 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID n° 203 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEC ID n° 204 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEC ID n° 205 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEC ID n° 206 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEC ID n° 207 (Chothia)	HCDR2	SS QGKS

ES 2 729 202 T3

SEC ID n° 208 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID n° 209 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEC ID n° 210 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEC ID n° 211 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEC ID n° 212	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSSLQP EDFATYYCQQYSSFPPTTFGQGTKVEIK
SEC ID n° 213	VH	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRSLCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSVISQSGKSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWIWQGTLVTVSS
SEC ID n° 214	ADN de VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA GCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTGGGCCAGCCA GGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCC GGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCC TGCAGAGCGGCGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGAAATCAA G
SEC ID n° 215	ADN de VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCTGGTGCAGC CTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCC CCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTCATCAGCAGCC AGGGCAAGAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCG GTTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCGTGT ACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTG GGGCCAGGGCACCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEC ID n° 216	ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSSLQP EDFATYYCQQYSSFPPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVCLLNIFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHRVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEC ID n° 217	pesada de IgG1	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRSLCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSVISQSGKSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWIWQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
		FLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDL DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10703 A50V_N52G		
SEC ID n° 218 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEC ID n° 219 (Kabat)	HCDR2	VIGSQGKSTYYADSVKG
SEC ID n° 220 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID n° 221 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEC ID n° 222 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEC ID n° 223 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPPT

ES 2 729 202 T3

SEC ID n° 224 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEC ID n° 225 (Chothia)	HCDR2	GSQGKS
SEC ID n° 226 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID n° 227 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEC ID n° 228 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEC ID n° 229 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEC ID n° 230	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEC ID n° 231	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSV IG SQGKSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGLVTVSS
SEC ID n° 232	ADN de VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA GCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTGCGGCCAGCCA GGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCC GGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCC TGCAGAGCGCGTGCCAAGCAGATTACGGCGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAATCAA G
SEC ID n° 233	ADN de VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGGGAGGCGCTGGTGCAGC CTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGGCGCCGAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGTCCGCCAGGCC CCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTATCGGCAGCC AGGGCAAGAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCG
		GTTCCACCATCAGCCGGGACAAACAGCAAGAACCCTGTAC CTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTG GGCCAGGGCACCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEC ID n° 234	ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEC ID n° 235	pesada de IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSV IG SQGKSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVQDYFPEPVTWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTHTCPPAPELGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDL DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10703 S52aA		
SEC ID n° 236 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEC ID n° 237 (Kabat)	HCDR2	AIN A QGKSTYYADSVKG
SEC ID n° 238 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID n° 239 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA

ES 2 729 202 T3

SEC ID n° 240 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEC ID n° 241 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEC ID n° 242 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEC ID n° 243 (Chothia)	HCDR2	NAQGKS
SEC ID n° 244 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID n° 245 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEC ID n° 246 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEC ID n° 247 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEC ID n° 248	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFRSGSGSDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEC ID n° 249	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA
		PGKGLEWVSAINAQGKSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGLVTVSS
SEC ID n° 250	ADN de VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA GCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTGCGGCCAGCCA GGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCC GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCC TGCAGAGCGCGTGCCAAGCAGATTACGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAATCAA G
SEC ID n° 251	ADN de VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCTGGTGCAGC CTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCC CCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATCAACGCCC AGGGCAAGAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCG GTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCGTGTAC CTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTG GGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEC ID n° 252	ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFRSGSGSDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFFP SDEQLKSGTASVVCLLNPFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEC ID n° 253	pesada de IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAINAQGKSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGLVTVSSAST KGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTHTCPPAPPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDL DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10703 S52aT		
SEC ID n° 254 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEC ID n° 255 (Kabat)	HCDR2	AINAQGKSTYYADSVKG

ES 2 729 202 T3

SEC ID n° 256 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID n° 257 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEC ID n° 258 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEC ID n° 259 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEC ID n° 260 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEC ID n° 261 (Chothia)	HCDR2	NTQGKS
SEC ID n° 262 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID n° 263 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEC ID n° 264 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEC ID n° 265 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEC ID n° 266	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEC ID n° 267	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAIN ^T QGKSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGLVTVSS
SEC ID n° 268	ADN de VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA CGGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCA GGGCATCAGCAACTGGCTGGCTGGTATCAGCAGAAGCCC GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCC TGCAGAGCGCGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACC AAGGTGGAATCAA G
SEC ID n° 269	ADN de VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCTGGTGCAGC CTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCC CCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATCAACACCC AGGGCAAGAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCG GTTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCCTGTAC CTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTG GGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEC ID n° 270	ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
°	pesada de IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAIN ^T QGKSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTHTCPPCPAPELGGPSV FLFPPKPKDTLMI ^S RTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDL
		DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC ^S VMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10701 R55S		

ES 2 729 202 T3

SEC ID n° 272 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEC ID n° 273 (Kabat)	HCDR2	VTGAVGSSSTYYPDSVKG
SEC ID n° 274 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID n° 275 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEC ID n° 276 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEC ID n° 277 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEC ID n° 278 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEC ID n° 279 (Chothia)	HCDR2	GAVGSS
SEC ID n° 280 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID n° 281 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEC ID n° 282 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEC ID n° 283 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEC ID n° 284	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEC ID n° 285	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSVTGAVGSSSTYYPDSVKGRTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGLTVTVSS
SEC ID n° 286	ADN de VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA GCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTGCGGCCAGCCA GGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCC GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCC TGCAGAGCGCGTGCCAAGCAGATTACGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAATCAA G
SEC ID n° 287	ADN de VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCTGGTGCAGC CTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCC CCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTGACAGGCGCCG TGGGCAGCAGCACCTACTACCCCGACAGCGTGAAGGGCCG GTTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACCCTGTAC CTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCGTGT ACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTG GGGCCAGGGCACCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEC ID n° 288	ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGISNWLAWYQQKP
		GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC

ES 2 729 202 T3

SEC ID nº 289	pesada de IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSVTGAVG <u>S</u> STYYPDSVKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGLTVTVSSAST KGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDLSD DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10701 R55G		
SEC ID nº 290 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEC ID nº 291 (Kabat)	HCDR2	VTGAVG <u>G</u> STYYPDSVKG
SEC ID nº 292 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID nº 293 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWL A
SEC ID nº 294 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEC ID nº 295 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEC ID nº 296 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEC ID nº 297 (Chothia)	HCDR2	GAVG <u>G</u> S
SEC ID nº 298 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID nº 299 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEC ID nº 300 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEC ID nº 301 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEC ID nº 302	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQQK PKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSDTFTLTISLQ P EDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEC ID nº 303	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSVTGAVG <u>G</u> STYYPDSVKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGLTVTVSS
SEC ID nº 304	ADN de VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA GCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTGCGGCCAGCCA GGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCC
		GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCC TGCAAGCGCGGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAATCAA G
SEC ID nº 305	ADN de VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCTGGTGCAGC CTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCC CCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTGACAGGCGCCG TGGGCGGAAGCACCTACTACCCGACAGCGTGAAGGGCCG GTTCCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCTGTAC CTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGATGGGCGGACGAGGGCTTCGACATCTG GGGCCAGGGCACCTGGTCACCGTCAGCTCA

ES 2 729 202 T3

SEC ID n° 306	ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQQKPK GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPPTTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEC ID n° 307	pesada de IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSVTGAVG <u>G</u> STYYPDSVKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTCPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10701 R55K		
SEC ID n° 308 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEC ID n° 309 (Kabat)	HCDR2	VTGAVG <u>K</u> STYYPDSVKG
SEC ID n° 310 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID n° 311 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEC ID n° 312 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEC ID n° 313 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPPT
SEC ID n° 314 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEC ID n° 315 (Chothia)	HCDR2	GAVG <u>K</u> S
SEC ID n° 316 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID n° 317 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEC ID n° 318 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEC ID n° 319 (Chothia)	LCDR3	YSSFPPT
SEC ID n° 320	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQQKPK GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYSSFPPTTFGQGTKEIK
SEC ID n° 321	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSVTGAVG <u>K</u> STYYPDSVKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSS
SEC ID n° 322	ADN de VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA GCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTGCGGCCAGCCA GGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCC GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCC TGCAGAGCGCGTGCCAAGCAGATTGACGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCTGACCATCAGCAGCTGACAGCCC GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAATCAA G
SEC ID n° 323	ADN de VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCTGGTGACGC CTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCC CCTGGCAAGGACTGGAATGGGTGTCCGTGACAGGCGCCG TGGGCAAAAGCACCTACTACCCGACAGCGTGAAGGGCCG GTTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCGTGAC CTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTG GGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCAGCTCA

ES 2 729 202 T3

SEC ID nº 324	ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVIVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEC ID nº 325	pesada de IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVTGAVGKSTYYPD SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGLVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTCTPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWEWSNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
MOR10701 delección S56		
SEC ID nº 326 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEC ID nº 327 (Kabat)	HCDR2	VTGAVGRTYYPDSVKG
SEC ID nº 328 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID nº 329 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEC ID nº 330 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEC ID nº 331 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPPT
SEC ID nº 332 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEC ID nº 333 (Chothia)	HCDR2	GAVGRT
SEC ID nº 334 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID nº 335 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEC ID nº 336 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEC ID nº 337 (Chothia)	LCDR3	YSSFPPT
SEC ID nº 338	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPPTTFGQGTKVEIK
SEC ID nº 339	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVTGAVGRTYYPDSVKGRTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGLVTVSS
SEC ID nº 340	ADN de VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA GCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCA GGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCC GGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCC TGCAGAGCGCGTGCCAAGCAGATTACGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAATCAA G
SEC ID nº 341	ADN de VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCTGGTGACGC CTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCC CCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTGACAGGCGCCG TGGGCAGAACCCTACTACCCGACAGCCTGAAGGGCCGGTT CACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTG CAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTACT ACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTGGGC CCAGGGCACCTGGTACCGTCAGCTCA

ES 2 729 202 T3

SEC ID n° 342	ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQ EDFATYYCQQYSSFPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQG
		LSSPVTKSFNRGEC
SEC ID n° 343	pesada de IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSVTGAVGRITYPDSVKGRFTISRDNKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGLVTVSSASTK GPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVKPKSCKDHTCPCPAPELLGGPSVF LFPKPKDITLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
MOR12609		
SEC ID n° 344 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEC ID n° 345 (Kabat)	HCDR2	VINGLYTTFYADSVKG
SEC ID n° 346 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID n° 347 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEC ID n° 348 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEC ID n° 349 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPPT
SEC ID n° 350 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEC ID n° 351 (Chothia)	HCDR2	NGLGYT
SEC ID n° 352 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID n° 353 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEC ID n° 354 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEC ID n° 355 (Chothia)	LCDR3	YSSFPPT
SEC ID n° 356	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQ EDFAVYYCQQYSSFPPTFGQGTKVEIK
SEC ID n° 357	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSVINGLYTTFYADSVKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGLVTVSS
SEC ID n° 358	ADN de VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGA GCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCAGAGCGAGCCA GGGTATTTCTAATTGGCTGGCTGGTACCAGCAGAAACCA GGTAAAGCACCGAAACTATTAATTTATGGTGCTTCTTCTT TGCAAAGCGGGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATC CGGCACTGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAACCT GAAGACTTTGCGGTTTATTATTGCCAGCAGTATTCTTCTT TTCTACTACCTTTGGCCAGGTACGAAAGTTGAAATTA
		A

ES 2 729 202 T3

SEC ID n° 359	ADN de VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGGCCCTGGTGCAAC CGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCCTCCGGATT TACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCTGGGTGCGCCAAGCC CCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGTTATTAATGGTC TTGGTTATACTACTTTTTATGCTGATCTGTTAAGGGTCG TTTTACCATTTACGTGATAATTCGAAAAACACCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCAGGAGATACGGCCGTGT ATTATTGCGCGCGTTGGGGTGTAGGGTTTTGATATTTG GGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEC ID n° 360	ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSDFTLTISLQ EDFAVYYCQYSSFPPTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEC ID n° 361	pesada de IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSVINGLGYTTFYADSVKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWDEGFDIWGQGLVTVSSAST KGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVKPKSCKTHTCPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDL DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR12610		
SEC ID n° 362 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEC ID n° 363 (Kabat)	HCDR2	GTGPYGGTYYPDSVKG
SEC ID n° 364 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID n° 365 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEC ID n° 366 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEC ID n° 367 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPPT
SEC ID n° 368 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEC ID n° 369 (Chothia)	HCDR2	GPYGG
SEC ID n° 370 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEC ID n° 371 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEC ID n° 372 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEC ID n° 373 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEC ID n° 374	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSDFTLTISLQ EDFAVYYCQYSSFPPTFGQGTKEIK
SEC ID n° 375	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSGTGPYGGTYYPDSVKGRTISRDNKNTLYL LQMNSLRAEDTAVYYCARWDEGFDIWGQGLVTVSS

SEC ID nº 376	ADN de VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGA GCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCAGAGCGAGCCA GGGTATTTCTAATTGGCTGGCTTGGTACCAGCAGAAACCA GGTAAAGCACCGAAACTATTAATTTATGGTGCTTCTTCTT TGCAAAGCGGGGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATC CGGCACTGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAACCT GAAGACTTTGCGGTTTATTATTGCCAGCAGTATTCTTCTT TTCCTACTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTA A
SEC ID nº 377	ADN de VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGGCCTGGTGC AAC CGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCCTCCGGATT TACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCTGGGTGCGCCAAGCC CCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGGTACTGGTCCTT ATGGTGGTACTTATTATCCTGATTCTGTTAAGGGTCTGTT TACCATTTACGTGATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTG CAAATGAACAGCCTGCGTGC GGAAGATACGGCCGTGTATT ATTGCGCGCGTTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATTTGGGG CCAAGGCACCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEC ID nº 378	ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGISNWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFAVYYCQQYSSFPPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEC ID nº 379	pesada de IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSGTGPYGGTYYPDSVKGRFTISRDN SKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWQGTLVTVSSASTK GPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSL SLSPGK

5 La presente invención proporciona anticuerpos para la utilización en el tratamiento del cáncer ovárico seroso de grado bajo, en el que los anticuerpos se unen específicamente a proteína HER3 (p.ej., HER3 humana y/o de Cynomolgus), comprendiendo dichos anticuerpos un dominio VH que presenta una secuencia de aminoácidos de SEC ID nº 15, 33, 51, 69, 87, 105, 123, 141, 159, 177, 195, 213, 231, 249, 267, 285, 303, 321, 339, 357 y 375. La presente invención proporciona anticuerpos para la utilización en el tratamiento del cáncer ovárico seroso de grado bajo, en el que los anticuerpos se unen específicamente a proteína HER3 (p.ej., HER3 humana y/o de Cynomolgus), comprendiendo dichos anticuerpos un dominio VL que presenta una secuencia de aminoácidos de SEC ID nº 14, 32, 50, 68, 86, 104, 122, 140, 158, 176, 194, 212, 230, 248, 266, 284, 302, 320, 338, 356 y 374. La presente invención proporciona además anticuerpos para la utilización en el tratamiento del cáncer ovárico seroso de grado bajo, en el que los anticuerpos se unen específicamente a proteína HER3 (p.ej., HER3 humano y/o de Cynomolgus), comprendiendo dichos anticuerpos un RDC de VH que presenta una secuencia de aminoácidos de cualquiera de los RDC de VH listados en la Tabla 1, *infra*. En particular, la invención proporciona anticuerpos para la utilización en el tratamiento de cáncer ovárico seroso de grado bajo, donde los anticuerpos se unen específicamente a proteína HER3 (p.ej., HER3 humano y/o de Cynomolgus), comprendiendo dichos anticuerpos (o alternativamente, consistiendo en) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más RDC de VH que presentan una secuencia de aminoácidos de cualquiera de los RDC de VH listados en la Tabla 1, *infra*.

20 Entre otros anticuerpos para la utilización según la invención se incluyen aminoácidos que han sido mutados, aunque presentan por lo menos 60, 70, 80, 90, 95 o 98 por ciento de identidad en las regiones de RDC respecto a las

regiones RDC ilustradas en las secuencias indicadas en la Tabla 1. En algunas realizaciones, incluye secuencias de aminoácidos mutantes en las que no más de 1, 2, 3, 4 o 5 aminoácidos han sido mutados en las regiones RDC en comparación con las regiones RDC ilustradas en la secuencia indicada en la Tabla 1, aunque manteniendo simultáneamente su especificidad para el epítipo del anticuerpo original.

5 Entre otros anticuerpos para la utilización según la invención se incluyen aminoácidos que han sido mutados, aunque presentan por lo menos 60, 70, 80, 90, 95 o 98 por ciento de identidad en las regiones de marco respecto a las regiones de marco ilustradas en las secuencias indicadas en la Tabla 1. En algunas realizaciones, incluye secuencias de aminoácidos mutantes en las que no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 aminoácidos han sido mutados en las regiones de marco en comparación con las regiones de marco ilustradas en la secuencia indicada en la Tabla 1, aunque manteniendo simultáneamente su especificidad para el epítipo del anticuerpo original. Los presentes inventores describen secuencias de ácidos nucleicos que codifican VH, VL, la cadena pesada de longitud completa y la cadena ligera de longitud completa de los anticuerpos que se unen específicamente a la proteína HER3 (p.ej., HER3 humana y/o de *Cynomolgus*) para la utilización según la presente invención.

15 Los anticuerpos de HER3 para la utilización según la presente invención pueden unirse al epítipo conformacional de HER3 que comprende los residuos aminoácidos del dominio 2 y del dominio 4 de HER3.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona anticuerpos de unión a HER3 para la utilización en el tratamiento de cáncer ovárico seroso de grado bajo, en el que los anticuerpos comprenden las RDC1, RDC2 y RDC3 de cadena pesada y cadena ligera indicadas en la Tabla 1, o combinaciones de las mismas. Las secuencias de aminoácidos de las RDC1 de VH de los anticuerpos se muestran en las SEC ID n° 2, 8, 20, 26, 38, 44, 56, 62, 74, 80, 92, 98, 110, 116, 128, 134, 146, 152, 164, 170, 182, 188, 200, 206, 218, 224, 236, 242, 254, 260, 272, 278, 290, 296, 308, 314, 326, 332, 344, 350, 362 y 368. Las secuencias de aminoácidos de las RDC2 de VH de los anticuerpos se muestran en las SEC ID n° 3, 9, 21, 27, 39, 45, 57, 63, 75, 81, 93, 99, 111, 117, 129, 135, 147, 153, 165, 171, 183, 189, 201, 207, 219, 225, 237, 243, 255, 261, 273, 279, 291, 297, 309, 315, 327, 333, 345, 351, 363 y 369. Las secuencias de aminoácidos de las RDC3 de VH de los anticuerpos se muestran en las SEC ID n° 4, 10, 22, 28, 40, 46, 58, 64, 76, 82, 94, 100, 112, 118, 130, 136, 148, 154, 166, 172, 184, 190, 202, 208, 220, 226, 238, 244, 256, 262, 274, 280, 292, 298, 310, 316, 328, 334, 346, 352, 364 y 370. Las secuencias de aminoácidos de las RDC1 de VL de los anticuerpos se muestran en las SEC ID n° 5, 11, 23, 29, 41, 47, 59, 65, 77, 83, 95, 101, 113, 119, 131, 137, 149, 155, 167, 173, 185, 191, 203, 209, 221, 227, 239, 245, 257, 263, 275, 281, 293, 299, 311, 317, 329, 335, 347, 353, 365 y 371. Las secuencias de aminoácidos de las RDC2 de VL de los anticuerpos se muestran en las SEC ID n° 6, 12, 24, 30, 42, 48, 60, 66, 78, 84, 96, 102, 114, 120, 132, 138, 150, 156, 168, 174, 186, 192, 204, 210, 222, 228, 240, 246, 258, 264, 276, 282, 294, 300, 312, 318, 330, 336, 348, 354, 366 y 372. Las secuencias de aminoácidos de las RDC3 de VL de los anticuerpos se muestran en las SEC ID n°: 7, 13, 25, 31, 43, 49, 61, 67, 79, 85, 97, 103, 115, 121, 133, 139, 151, 157, 169, 175, 187, 193, 205, 211, 223, 229, 241, 247, 259, 265, 277, 283, 295, 301, 313, 319, 331, 337, 349, 355, 367 y 373. Las regiones RDC se delimitan utilizando el sistema de Kabat (Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, quinta edición, U.S. Department of Health and Human Services, publicación del NIH n° 91-3242, 1991; Chothia et al., *J. Mol. Biol.* 196:901-917, 1987; Chothia et al., *Nature* 342: 877-883, 1989 y Al-Lazikani et al., *J. Mol. Biol.* 273, 927-948, 1997).

40 En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una RDC1 de región variable de cadena pesada de SEC ID n° 2, una RDC2 de SEC ID n° 3, una RDC3 de SEC ID n° 4; una RDC1 de región variable de cadena ligera de SEC ID n° 5, una RDC2 de SEC ID n° 6 y una CDR3 de SEC ID n° 7.

45 En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una RDC1 de región variable de cadena pesada de SEC ID n° 20, una RDC2 de SEC ID n° 21, una RDC3 de SEC ID n° 22; una RDC1 de región variable de cadena ligera de SEC ID n° 23, una RDC2 de SEC ID n° 24 y una CDR3 de SEC ID n° 25.

50 En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una RDC1 de región variable de cadena pesada de SEC ID n° 38, una RDC2 de SEC ID n° 39, una RDC3 de SEC ID n° 40; una RDC1 de región variable de cadena ligera de SEC ID n° 41, una RDC2 de SEC ID n° 42 y una CDR3 de SEC ID n° 43.

55 En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una RDC1 de región variable de cadena pesada de SEC ID n° 56, una RDC2 de SEC ID n° 57, una RDC3 de SEC ID n° 58; una RDC1 de región variable de cadena ligera de SEC ID n° 59, una RDC2 de SEC ID n° 60 y una CDR3 de SEC ID n° 61.

60 En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una RDC1 de región variable de cadena pesada de SEC ID n° 74, una RDC2 de SEC ID n° 75, una RDC3 de SEC ID n° 76; una RDC1 de región variable de cadena ligera de SEC ID n° 77, una RDC2 de SEC ID n° 78 y una CDR3 de SEC ID n° 79.

65 En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una RDC1 de región variable de cadena pesada de SEC ID n° 92, una RDC2 de SEC ID n° 93, una RDC3 de SEC ID n° 94; una RDC1 de región variable de cadena ligera de SEC ID n° 95, una RDC2 de SEC ID n° 96 y una CDR3 de SEC ID n° 97.

En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una RDC1 de región variable de cadena

comprende una VH de SEC ID nº 123 y VL de SEC ID nº 122. En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una VH de SEC ID nº 141 y VL de SEC ID nº 140. En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una VH de SEC ID nº 159 y VL de SEC ID nº 158. En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una VH de SEC ID nº 177 y VL de SEC ID nº 176. En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una VH de SEC ID nº 195 y VL de SEC ID nº 194. En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una VH de SEC ID nº 213 y VL de SEC ID nº 212. En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una VH de SEC ID nº 231 y VL de SEC ID nº 230. En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una VH de SEC ID nº 249 y VL de SEC ID nº 248. En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una VH de SEC ID nº 267 y VL de SEC ID nº 266. En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una VH de SEC ID nº 285 y VL de SEC ID nº 284. En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una VH de SEC ID nº 303 y VL de SEC ID nº 302. En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una VH de SEC ID nº 321 y VL de SEC ID nº 320. En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una VH de SEC ID nº 339 y VL de SEC ID nº 338. En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una VH de SEC ID nº 357 y VL de SEC ID nº 356. En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una VH de SEC ID nº 375 y VL de SEC ID nº 374.

Los anticuerpos dados a conocer en la presente memoria pueden ser derivados de anticuerpos de cadena sencilla, diacuerpos, anticuerpos de dominio, nanocuerpos y unicuerpos. En todavía otra realización, la presente invención proporciona un anticuerpo o fragmento del mismo para la utilización en el tratamiento de cáncer ovárico seroso de grado bajo, en el que el anticuerpo o fragmento comprende secuencias de aminoácidos que son homólogas respecto a las secuencias indicadas en la Tabla 1, y dicho anticuerpo se une a la proteína HER3 (p.ej., HER3 humana y/o de *Cynomolgus*) y conserva las propiedades funcionales deseadas de los anticuerpos indicados en la Tabla 1.

Por ejemplo, la invención proporciona un anticuerpo monoclonal aislado (o un fragmento funcional del mismo) para la utilización en el tratamiento del cáncer ovárico seroso de grado bajo, en el que el anticuerpo monoclonal aislado (o fragmento funcional del mismo) comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, en el que la región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que es por lo menos 80%, por lo menos 90% o por lo menos 95% idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID nº 15, 33, 51, 69, 87, 105, 123, 141, 159, 177, 195, 213, 231, 249, 267, 285, 303, 321, 339, 357 y 375; la región variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos que es por lo menos 80%, por lo menos 90% o por lo menos 95% idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID nº 14, 32, 50, 68, 86, 104, 122, 140, 158, 176, 194, 212, 230, 248, 266, 284, 302, 320, 338, 356 y 374; el anticuerpo se une a HER3 (p.ej., HER3 humano y/o de *Cynomolgus*) y neutraliza la actividad de señalización de HER3, que puede medirse en un ensayo de fosforilación u otra medida de la señalización de HER (p.ej., ensayos de fosfo-HER3, ensayos de fosfo-Akt, proliferación celular y ensayos de bloqueo de ligando tal como se describen en el documento nº WO2012022814). En la presente memoria también se describen secuencias de nucleótidos parentales variables de cadena pesada y de cadena ligera y secuencias de cadena pesada y cadena ligera de longitud completa optimizadas para la expresión en una célula de mamífero. Entre otros anticuerpos para la utilización según la invención se incluyen aminoácidos o ácidos nucleicos que han sido mutados, aunque presentan por lo menos 60, 70, 80, 90, 95 o 98% de identidad respecto a las secuencias indicadas anteriormente. En algunas realizaciones, incluye secuencias de aminoácidos mutantes en las que no más de 1, 2, 3, 4 o 5 aminoácidos han sido mutados mediante delección, inserción o sustitución de aminoácidos en las regiones variables en comparación con las regiones variables ilustradas en la secuencia indicada anteriormente.

En otras realizaciones, las secuencias de aminoácidos de VH y/o VL pueden ser 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idénticas a las secuencias indicadas en la Tabla 1. En otras realizaciones, las secuencias de aminoácidos de VH y/o VL pueden ser idénticas excepto por una sustitución de aminoácido en no más de 1, 2, 3, 4 o 5 posiciones aminoácidas. Un anticuerpo que presenta regiones VH y VL con elevada identidad (es decir, de 80% o superior) respecto a las regiones VH y VL de los anticuerpos indicados en la Tabla 1 puede obtenerse mediante mutagénesis (p.ej., mutagénesis dirigida a sitio o mediada por PCR), seguido del ensayo del anticuerpo alterado codificado para la conservación de la función, utilizando los ensayos funcionales indicados en la presente memoria.

En otras realizaciones, las regiones variables de las secuencias de nucleótidos de cadena pesada y/o cadena ligera pueden ser 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idénticas a las secuencias indicadas anteriormente.

En determinadas realizaciones, un anticuerpo para la utilización según la invención presenta una región variable de cadena pesada que comprende secuencias de RDC1, RDC2 y RDC3, y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias de RDC1, RDC2 y RDC2, en la que una o más de estas secuencias de RDC presentan secuencias de aminoácidos especificadas basadas en los anticuerpos indicados en la presente memoria o modificaciones conservadoras de las mismas, y en la que los anticuerpos conservan las propiedades funcionales deseadas de los anticuerpos de unión a HER3 de la invención.

De acuerdo con lo anterior, la invención proporciona un anticuerpo monoclonal de HER3 aislado, o un fragmento del mismo, para la utilización en el tratamiento del cáncer ovárico seroso de grado bajo, en el que dicho anticuerpo o

fragmento del mismo consiste en una región variable de cadena pesada que comprende secuencias de RDC1, RDC2 y RDC3 y una región variable de cadena ligera que comprende secuencias de RDC1, RDC2 y RDC3, en la que: las secuencias de aminoácidos de la RDC1 de región variable de cadena pesada se seleccionan del grupo que consiste en las SEC ID nº 2, 8, 20, 26, 38, 44, 56, 62, 74, 80, 92, 98, 110, 116, 128, 134, 146, 152, 164, 170, 182, 188, 200, 206, 218, 224, 236, 242, 254, 260, 272, 278, 290, 296, 308, 314, 326, 332, 344, 350, 362 y 368, y modificaciones conservadoras de las mismas; las secuencias de aminoácidos de RDC2 de región variable de cadena pesada se seleccionan del grupo que consiste en las SEC ID nº 3, 9, 21, 27, 39, 45, 57, 63, 75, 81, 93, 99, 111, 117, 129, 135, 147, 153, 165, 171, 183, 189, 201, 207, 219, 225, 237, 243, 255, 261, 273, 279, 291, 297, 309, 315, 327, 333, 345, 351, 363 y 369, y modificaciones conservadoras de las mismas; las secuencias de aminoácidos de RDC3 de región variable de cadena pesada se seleccionan del grupo que consiste en las SEC ID nº 4, 10, 22, 28, 40, 46, 58, 64, 76, 82, 94, 100, 112, 118, 130, 136, 148, 154, 166, 172, 184, 190, 202, 208, 220, 226, 238, 244, 256, 262, 274, 280, 292, 298, 310, 316, 328, 334, 346, 352, 364 y 370, y modificaciones conservadoras de las mismas; las secuencias de aminoácidos de RDC1 de región variable de cadena pesada se seleccionan del grupo que consiste en las SEC ID nº 5, 11, 23, 29, 41, 47, 59, 65, 77, 83, 95, 101, 113, 119, 131, 137, 149, 155, 167, 173, 185, 191, 203, 209, 221, 227, 239, 245, 257, 263, 275, 281, 293, 299, 311, 317, 329, 335, 347, 353, 365 y 371, y modificaciones conservadoras de las mismas; las secuencias de aminoácidos de RDC2 de región variable de cadena ligera se seleccionan del grupo que consiste en las SEC ID nº 6, 12, 24, 30, 42, 48, 60, 66, 78, 84, 96, 102, 114, 120, 132, 138, 150, 156, 168, 174, 186, 192, 204, 210, 222, 228, 240, 246, 258, 264, 276, 282, 294, 300, 312, 318, 330, 336, 348, 354, 366 y 372, y modificaciones conservadoras de las mismas; las secuencias de aminoácidos de RDC3 de región variable de cadena ligera se seleccionan del grupo que consiste en las SEC ID nº 7, 13, 25, 31, 43, 49, 61, 67, 79, 85, 97, 103, 115, 121, 133, 139, 151, 157, 169, 175, 187, 193, 205, 211, 223, 229, 241, 247, 259, 265, 277, 283, 295, 301, 313, 319, 331, 337, 349, 355, 367 y 373, y modificaciones conservadoras de las mismas; el anticuerpo o fragmento del mismo se une específicamente a HER3 y neutraliza la actividad de HER3 mediante la inhibición de una ruta de señalización de HER3, que puede medirse en un ensayo de fosforilación u otra medida de señalización de HER (p.ej., ensayos de fosfo-HER3, ensayos de fosfo-Akt, proliferación celular y ensayos de bloqueo de ligandos, tal como se indica en el documento nº WO2012022814).

En otro ejemplo, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo compete cruzadamente con un anticuerpo indicado en la Tabla 1. Los anticuerpos pueden comprender un VH seleccionado del grupo que consiste en SEC ID nº 15, SEC ID nº 33, SEC ID nº 51, SEC ID nº 69, SEC ID nº 87, SEC ID nº 105, SEC ID nº 123, SEC ID nº 141, SEC ID nº 159, SEC ID nº 177, SEC ID nº 195, SEC ID nº 213, SEC ID nº 231, SEC ID nº 249, SEC ID nº 267, SEC ID nº 285, SEC ID nº 303, SEC ID nº 321, SEC ID nº 339, SEC ID nº 357 y SEC ID nº 375 y una VL seleccionada del grupo que consiste en SEC ID nº 14, SEC ID nº 32, SEC ID nº 50, SEC ID nº 68, SEC ID nº 86, SEC ID nº 104, SEC ID nº 122, SEC ID nº 140, SEC ID nº 158, SEC ID nº 176, SEC ID nº 194, SEC ID nº 212, SEC ID nº 230, SEC ID nº 248, SEC ID nº 266, SEC ID nº 284, SEC ID nº 302, SEC ID nº 320, SEC ID nº 338, SEC ID nº 356 y SEC ID nº 374 o una secuencia de aminoácidos con 97-99 por ciento de identidad respecto a las mismas.

En otro ejemplo, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo comprende un RDC1 de región variable de cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en SEC ID nº 2, 20, 38, 56, 74, 92, 110, 128, 146, 164, 182, 200, 218, 236, 254, 272, 290, 308, 326, 344 y 362; RDC2 seleccionada del grupo que consiste en SEC ID nº 3, 21, 39, 57, 75, 93, 111, 129, 147, 165, 183, 201, 219, 237, 255, 273, 291, 309, 327, 345 y 363; RDC3 seleccionada del grupo que consiste en SEC ID nº 4, 22, 40, 58, 76, 94, 112, 130, 148, 166, 184, 202, 220, 238, 256, 274, 292, 310, 328, 346 y 364; RDC1 de región variable de cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en SEC ID nº 5, 23, 41, 59, 77, 95, 113, 131, 149, 167, 185, 203, 221, 239, 257, 275, 293, 311, 329, 347 y 365; RDC2 seleccionada del grupo que consiste en SEC ID nº 6, 24, 42, 60, 78, 96, 114, 132, 150, 166, 186, 204, 222, 240, 258, 276, 294, 312, 330, 348 y 366; y RDC3 seleccionada del grupo que consiste en SEC ID nº 7, 25, 43, 61, 79, 97, 115, 133, 151, 169, 187, 205, 223, 241, 259, 277, 295, 313, 331, 349 y 367.

En un ejemplo específico, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo, comprende una RDC1 de región variable de cadena pesada de SEC ID nº 128; RDC2 de SEC ID nº 129; RDC3 de SEC ID nº 130; una RDC1 de región variable de cadena ligera de SEC ID nº 131; RDC2 de SEC ID nº 132, y RDC3 de SEC ID nº 133.

Los anticuerpos utilizados en la invención pueden ser fragmentos de un anticuerpo que se une a HER3 seleccionados del grupo que consiste en Fab, F(ab₂)', F(ab)₂', scFv, VHH, VH, VL y dAb.

La presente invención incluye además anticuerpos que interactúan con (p.ej., mediante unión, impedimento estérico, estabilización/desestabilización, distribución espacial) el mismo epítipo que los anticuerpos de unión a HER3 indicados en la Tabla 1, para la utilización en el tratamiento de cáncer ovárico seroso de grado bajo.

La presente invención proporciona anticuerpos totalmente humanos que se unen específicamente a una proteína HER3 (p.ej., HER3 humano y/o de *Cynomolgus*/ratón/rata) para la utilización en el tratamiento del cáncer ovárico seroso de grado bajo. En comparación con los anticuerpos quiméricos o humanizados, los anticuerpos de unión a HER3 humanos para la utilización según la invención presentan una antigenicidad adicionalmente reducida al administrarlos en sujetos humanos.

Los anticuerpos de unión a HER3 humanos para la utilización según la presente invención pueden generarse

utilizando métodos que son conocidos de la técnica. Por ejemplo, la tecnología de humanización utilizada para convertir anticuerpos no humanos en anticuerpos humanos de ingeniería genética. La publicación de patente US nº 20050008625 describe un método in vivo para sustituir una región variable de anticuerpo no humano por una región variable humana en un anticuerpo, manteniendo simultáneamente las mismas características, o proporcionando características de unión mejores que las del anticuerpo no humano.

En otro aspecto, se utilizan según la invención moléculas biparatópicas, biespecíficas o multiespecíficas que comprenden un anticuerpo de unión a HER3, o un fragmento del mismo. Un anticuerpo para la utilización según la invención, o fragmentos del mismo, pueden derivatizarse o unirse a otra molécula funcional, p.ej., otro péptido o proteína (p.ej., otro anticuerpo o ligando para un receptor), generando una molécula biespecífica que se une a por lo menos dos sitios de unión o moléculas diana diferentes. El anticuerpo para la utilización según la invención puede de hecho derivatizarse o unirse a más de otra molécula funcional para generar moléculas biparatópicas o multiespecíficas que se unen a más de dos sitios de unión y/o moléculas diana diferentes, tales como moléculas biparatópicas o multiespecíficas. Para crear una molécula biespecífica para la utilización según la invención, puede unirse funcionalmente un anticuerpo (p.ej., mediante acoplamiento químico, fusión genética, asociación no covalente o de otro modo) a otra u otras moléculas de unión, tal como otro anticuerpo, fragmento de anticuerpo, péptido o mimético de unión, de manera que resulta una molécula biespecífica.

En algunas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de los mismos que pueden utilizarse para el tratamiento del cáncer ovárico seroso de grado bajo pueden ser cualquiera de los anticuerpos y fragmentos de los mismos que se describen en los documentos nº WO 2012/022814, nº WO 2013/084147, nº WO 2013/084148 y nº WO 2013/084151.

Combinaciones de anticuerpos

En otro aspecto, la invención se refiere a anticuerpos de HER3, o fragmentos de los mismos, que se utilizan con un agente terapéutico adicional seleccionado de Cetuximab o Trastuzumab, o Cetuximab y Trastuzumab, para la utilización en el tratamiento del cáncer ovárico seroso de grado bajo.

Inhibidores de HER1: Pueden utilizarse los anticuerpos de HER3 o fragmentos de los mismos con inhibidores de HER1, entre los que se incluyen, aunque sin limitación, Matuzumab (EMD72000),

Erbitux®/Cetuximab (Imclone), Vectibix® /Panitumumab (Amgen), mAb 806 y Nimotuzumab (TheraCIM), Iressa® /Gefitinib (Astrazeneca); CI-1033 (PD183805) (Pfizer), Lapatinib (GW-572016) (Glaxo SmithKline), Tykerb® /ditosilato de lapatinib (SmithKlineBeecham), Tarceva® / Erlotinib HCL (OSI-774) (OSI Pharma) y PKI-166 (Novartis), yN-[4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[[[3"S"]-tetrahydro-3-furanil]oxi]-6-quinazolinil]-4(dimetilamino)-2-butenamida, comercializado bajo el nombre comercial Tovok® de Boehringer Ingelheim).

Inhibidores de HER2: Los anticuerpos de HER3 o fragmentos de los mismos pueden utilizarse con inhibidores de HER2, que incluyen, aunque sin limitación, Pertuzumab (comercializado bajo la marca comercial Omnitarg®, de Genentech), Trastuzumab (comercializado bajo la marca comercial Herceptin®, de Genentech/Pvoche), MM-111, neratinib (también conocido como HKI-272, (2E)-N-[4-[[3-cloro-4- [(piridín-2-il)metoxi]fenil] amino] -3 -ciano-7-etoxiquinolín-6-il] -4-(dimetilamino)but-2-enamida, y se describe en la publicación de patente PCT nº WO 05/028443), lapatinib o ditosilato de lapatinib (comercializado bajo la marca comercial Tykerb®, de Glaxo SmithKline.

Inhibidores de HER3: Los anticuerpos de HER3 o fragmentos de los mismos pueden utilizarse con inhibidores de HER3 entre los que se incluyen, aunque sin limitación, MM- 121, MM-111, IB4C3, 2DID12 (U3 Pharma AG), AMG888 (Amgen), AV-203(Aveo), MEHD7945A (Genentech) y moléculas pequeñas que inhiben HER3.

Inhibidores de HER4: Los anticuerpos de HER3 o fragmentos de los mismos pueden utilizarse como inhibidores de HER4.

Inhibidores de PI3K: Los anticuerpos de HER3 o fragmentos de los mismos pueden utilizarse con inhibidores de PI3 quinasa que incluyen, aunque sin limitación, 4-[2-(1H-indazol-4-il)-6-[[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]metil]tieno [3,2-d]pirimidín-4-il]morfolina (también conocido como GDC 0941 y descrito en las publicaciones de patente nº WO 09/036082 y nº WO 09/055730), 2-metil-2-[4-[3-metil-2-oxo-8-(quinolín-3-il)-2,3-dihidroimidazo[4,5-c]quinolín-1-il]fenil]propionitrilo (también conocido como BEZ 235 o NVP-BEZ 235, y se describe en la publicación de patente PCT nº WO 06/122806), BMK120 y BYL719. En un ejemplo, el inhibidor de PI3K es 2-amida 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridín-4-il]-tiazol-2-il]-amida) de ácido (S)-pirrolidín-1,2-dicarboxílico.

Inhibidores de mTOR: Los anticuerpos de HER3 o fragmentos de los mismos pueden utilizarse con inhibidores de mTOR entre los que se incluyen, aunque sin limitación, Temsirolimus (comercializado bajo el nombre comercial Torisel®, de Pfizer), ridaforolimus (formalmente conocido como deferolimus, dimetilfosfinato de (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2 [(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R, 23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-dihidroxi-19,30-dimetoxi-15, 17,21,23, 29,35-hexametil-2,3,10,14,20-pentaoxo-11,36-dioxa-4-azatriciclo[30.3.1.04.9] hexatriaconta-16,24,26,28-tetraén-12-il]propil]-2-metoxiciclohexilo, también conocido como Deforolimus, AP23573 y MK8669 (Ariad Pharm.), y descrito en la publicación de patente PCT nº 03/064383), everolimus (RAD001) (comercializado bajo el nombre comercial

Afinitor®, de Novartis). Puede administrarse uno o más agentes terapéuticos simultáneamente, antes o después de la administración de un anticuerpo de HER3 o fragmento del mismo de la presente invención.

Usos profilácticos y terapéuticos

La presente invención proporciona métodos de tratamiento de una enfermedad o trastorno mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz (p.ej., una dosis de un anticuerpo que inhibe el crecimiento del cáncer ovárico seroso de grado bajo) de un anticuerpo o fragmento del mismo que se une específicamente a HER3. En una realización específica, la presente invención proporciona un método de tratamiento del cáncer ovárico seroso de grado bajo. En algunas realizaciones, puede administrarse una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo o fragmento del mismo que se une específicamente a HER2. En algunas realizaciones, puede administrarse una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo o fragmento del mismo que se une a EGFR. En todavía otras realizaciones, puede administrarse un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de uno o más inhibidores de HER1, y/o uno o más inhibidores de HER2 y/o uno o más inhibidores de HER3 y/o uno o más inhibidores de HER4, y/o uno o más inhibidores de mTOR, y/o uno o más inhibidores de PI3 quinasa. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de: gemcitabina, paclitaxel, mesilato de imatinib, malato de sunitinib, adriamicina, daunomicina, cisplatino, etopósido, vinblastina, vincristina y metotrexato.

Composiciones farmacéuticas

Para preparar composiciones farmacéuticas o estériles, incluyendo anticuerpos de unión a HER3 (fragmentos intactos o de unión), se mezclan anticuerpos de unión a HER3 (intactos o fragmentos de unión) con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones pueden contener adicionalmente otro u otros agentes terapéuticos que resultan adecuados para tratar o evitar el cáncer ovárico seroso de grado bajo.

Las formulaciones de agentes terapéuticos y diagnósticos pueden prepararse mediante la mezcla con portadores, excipientes o estabilizadores fisiológicamente aceptables en forma de, p.ej., polvos liofilizados, suspensiones, soluciones acuosas, lociones o suspensiones (ver, p.ej., Hardman et al., Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, N.Y., 2001; Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, N.Y., 2000; Avis, et al. (editores) (1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY; Lieberman, et al. (editores) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY; Lieberman, et al. (editores) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY; Weiner y Kotkoskie (2000) Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y).

La selección de un régimen de administración para un terapéutico depende de varios factores, incluyendo la tasa de renovación en suero o tejido de la entidad, el nivel de síntomas, la inmunogenicidad de la entidad y la accesibilidad de las células diana en la matriz biológica. En determinadas realizaciones, un régimen de administración maximiza la cantidad de terapéutico administrada en el paciente consistente con un nivel aceptable de efectos secundarios. De acuerdo con lo anterior, la cantidad de compuesto biológico depende en parte de la entidad particular y de la severidad de la condición bajo tratamiento. Se encuentran disponibles guías para seleccionar dosis apropiadas de anticuerpos, citoquinas y moléculas pequeñas (ver, p.ej., Wawrzynczak, Antibody Therapy, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, Reino Unido, 1996; Kresina (ed.), Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1991; Bach (ed.), Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1993; Baert et al., New Engl. J. Med. 348:601-608, 2003; Milgrom et al., New Engl. J. Med. 341: 1966-1973, 1999; Slamon et al., New Engl. J. Med. 344:783-792, 2001; Beniaminovitz et al., New Engl. J. Med. 342:613-619, 2000; Ghosh et al., New Engl. J. Med. 348:24-32, 2003; Lipsky et al., New Engl. J. Med. 343: 1594-1602, 1990).

La determinación de la dosis apropiada la realiza el médico clínico, p.ej., utilizando parámetros o factores conocidos o que se sospecha en la técnica que afectan al tratamiento o que se predice que afectan al tratamiento. Generalmente, la dosis se inicia con una cantidad algo inferior a la dosis óptima y se incrementa posteriormente en incrementos pequeños hasta alcanzar el efecto deseado u óptimo respecto a cualesquiera efectos secundarios negativos. Entre las medidas diagnósticas importantes se incluyen las de síntomas de, p.ej., la inflamación o el nivel de citoquinas inflamatorias producido.

Los niveles reales de las dosis de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden modificarse de manera que se obtenga una cantidad del ingrediente activo que resulte eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración particulares, sin resultar tóxicos para el paciente. El nivel de dosis seleccionado dependerá de una diversidad de factores farmacocinéticos, incluyendo la actividad de las composiciones particulares de la presente invención utilizadas, o el éster, sal o amida de las mismas, la vía de administración, el momento de la administración, la tasa de excreción del compuesto particular utilizado, la duración del tratamiento, otros fármacos, los compuestos y/o materiales utilizados en combinación con las composiciones particulares utilizadas, la edad, el sexo, el peso, la condición, el estado general de salud y la historia médica anterior del paciente bajo tratamiento, y factores similares bien conocidos de

las técnicas médicas. Pueden proporcionarse composiciones que comprenden anticuerpos o fragmentos de los mismos para la utilización según la presente invención mediante infusión continua, o mediante dosis a intervalos de, p.ej., un día, una semana o 1 a 7 veces a la semana. Las dosis pueden proporcionarse por vía intravenosa, subcutánea, tópica, oral, nasal, rectal, intramuscular, intracerebral o mediante inhalación. Un protocolo de dosis específica es uno que implica la dosis o frecuencia de dosis máximas que evitan efectos secundarios no deseables significativos. Una dosis semana total puede ser de por lo menos 0,05 μ /kg de peso corporal, de por lo menos 0,2 μ g/kg, de por lo menos 0,5 μ g/kg, de por lo menos 1 μ g/kg, de por lo menos 10 μ g/kg, de por lo menos 100 μ g/kg, de por lo menos 0,2 mg/kg, de por lo menos 0,5 mg/kg, de por lo menos 1,0 mg/kg, de por lo menos 2,0 mg/kg, de por lo menos 10 mg/kg, de por lo menos 25 mg/kg, de por lo menos 30 mg/kg, de por lo menos 40 mg/kg o de por lo menos 50 mg/kg (ver, p.ej., Yang et al., *New Engl. J. Med.* 349:427-434, 2003; Herold et al., *New Engl. J. Med.* 346: 1692-1698, 2002; Liu et al., *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 67:451-456, 1999; Portielji et al., *Cancer Immunol. Immunother.* 52: 133-144, 1990). La dosis deseada de anticuerpos o fragmentos de los mismos es aproximadamente igual que para un anticuerpo o polipéptido, en una escala de moles/kg de peso corporal. La concentración plasmática deseada de los anticuerpos o fragmentos de los mismos es aproximadamente, en una escala de moles/kg de peso corporal. La dosis puede ser de por lo menos 15 μ g, de por lo menos 20 μ g, de por lo menos 25 μ g, de por lo menos 30 μ g, de por lo menos 35 μ g, de por lo menos 40 μ g, de por lo menos 45 μ g, de por lo menos 50 μ g, de por lo menos 55 μ g, de por lo menos 60 μ g, de por lo menos 65 μ g, de por lo menos 70 μ g, de por lo menos 75 μ g, de por lo menos 80 μ g, de por lo menos 85 μ g, de por lo menos 90 μ g, de por lo menos 95 μ g, o de por lo menos 100 μ g. Las dosis administradas en un sujeto pueden ser de por lo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12, o más. Para anticuerpos o fragmentos de los mismos para la utilización según la presente invención, la dosis administrada en un paciente puede ser de 0,0001 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal del paciente. La dosis puede ser de entre 0,0001 mg/kg y 20 mg/kg, de entre 0,0001 mg/kg y 10 mg/kg, de entre 0,0001 mg/kg y 5 mg/kg, de entre 0,0001 y 2 mg/kg, de entre 0,0001 y 1 mg/kg, de entre 0,0001 mg/kg y 0,75 mg/kg, de entre 0,0001 mg/kg y 0,5 mg/kg, de entre 0,0001 mg/kg y 0,25 mg/kg, de entre 0,0001 y 0,15 mg/kg, de entre 0,0001 y 0,10 mg/kg, de entre 0,001 y 0,5 mg/kg, de entre 0,01 y 0,25 mg/kg o de entre 0,01 y 0,10 mg/kg de peso corporal del paciente.

Las dosis de los anticuerpos o fragmentos de los mismos para la utilización según la presente invención pueden calcularse utilizando el peso del paciente en kilogramos (kg) multiplicado por la dosis que debe administrarse, en mg/kg. La dosis de los anticuerpos o fragmentos de los mismos según la presente invención puede ser de 150 μ g/kg o inferior, 125 μ g/kg o inferior, 100 μ g/kg o inferior, 95 μ g/kg o inferior, 90 μ g/kg o inferior, 85 μ g/kg o inferior, 80 μ g/kg o inferior, 75 μ g/kg o inferior, 70 μ g/kg o inferior, 65 μ g/kg o inferior, 60 μ g/kg o inferior, 55 μ g/kg o inferior, 50 μ g/kg o inferior, 45 μ g/kg o inferior, 40 μ g/kg o inferior, 35 μ g/kg o inferior, 30 μ g/kg o inferior, 25 μ g/kg o inferior, 20 μ g/kg o inferior, 15 μ g/kg o inferior, 10 μ g/kg o inferior, 5 μ g/kg o inferior, 2,5 μ g/kg o inferior, 2 μ g/kg o inferior, 1,5 μ g/kg o inferior, 1 μ g/kg o inferior, 0,5 μ g/kg o inferior, o 0,5 μ g/kg o inferior de peso corporal del paciente.

La dosis unitaria de los anticuerpos o fragmentos de los mismos para la utilización según la presente invención puede ser de 0,1 mg a 20 mg, 0,1 mg a 15 mg, 0,1 mg a 12 mg, 0,1 mg a 10 mg, 0,1 mg a 8 mg, 0,1 mg a 7 mg, 0,1 mg a 5 mg, 0,1 a 2,5 mg, , 0,25 mg a 60 mg, , 0,25 mg a 40 mg, 0,25 mg a 20 mg, 0,25 a 15 mg, 0,25 a 12 mg, 0,25 a 10 mg, 0,25 a 8 mg, 0,25 mg a 7 mg, 0,25 mg a 5 mg, 0,5 mg a 2,5 mg, 1 mg a 20 mg, 1 mg a 15 mg, 1 mg a 12 mg, 1 mg a 10 mg, 1 mg a 8 mg, 1 mg a 7 mg, 1 mg a 5 mg, o 1 mg a 2,5 mg.

Las dosis de los anticuerpos o fragmentos de los mismos para la utilización según la presente invención pueden alcanzar un título sérico de por lo menos 0,1 μ g/ml, por lo menos 0,5 μ g/ml, por lo menos 1 μ g/ml, por lo menos 2 μ g/ml, por lo menos 5 μ g/ml, por lo menos 6 μ g/ml, por lo menos 10 μ g/ml, por lo menos 15 μ g/ml, por lo menos 20 μ g/ml, por lo menos 25 μ g/ml, por lo menos 50 μ g/ml, por lo menos 100 μ g/ml, por lo menos 125 μ g/ml, por lo menos 150 μ g/ml, por lo menos 175 μ g/ml, por lo menos 200 μ g/ml, por lo menos 225 μ g/ml, por lo menos 250 μ g/ml, por lo menos 275 μ g/ml, por lo menos 300 μ g/ml, por lo menos 325 μ g/ml, por lo menos 350 μ g/ml, por lo menos 375 μ g/ml, o por lo menos 400 μ g/ml en un sujeto. Alternativamente, las dosis de los anticuerpos o fragmentos de los mismos para la utilización según la presente invención pueden alcanzar un título sérico de por lo menos 0,1 μ g/ml, por lo menos 0,5 μ g/ml, por lo menos 1 μ g/ml, por lo menos 2 μ g/ml, por lo menos 5 μ g/ml, por lo menos 6 μ g/ml, por lo menos 10 μ g/ml, por lo menos 15 μ g/ml, por lo menos 20 μ g/ml, por lo menos 25 μ g/ml, por lo menos 50 μ g/ml, por lo menos 100 μ g/ml, por lo menos 125 μ g/ml, por lo menos 150 μ g/ml, por lo menos 175 μ g/ml, por lo menos 200 μ g/ml, por lo menos 225 μ g/ml, por lo menos 250 μ g/ml, por lo menos 275 μ g/ml, por lo menos 300 μ g/ml, por lo menos 325 μ g/ml, por lo menos 350 μ g/ml, por lo menos 375 μ g/ml, o por lo menos 400 μ g/ml en el sujeto.

Las dosis de anticuerpos o fragmentos de los mismos para la utilización según la presente invención pueden repetirse y las administraciones pueden separarse por como mínimo 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 7 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses o por lo menos 6 meses.

Una cantidad eficaz para un paciente particular puede variar dependiendo de factores tales como la condición bajo tratamiento, la salud global del paciente, la vía del método y la dosis de administración y la gravedad de los efectos secundarios (ver, p.ej., Maynard et al., *A Handbook of SOPs for Good Clinical Practice*, Interpharm Press, Boca Raton, Fla., 1996; Dent, *Good Laboratory and Good Clinical Practice*, Urch Publ, London, Reino Unido, 2001).

La vía de administración puede ser, p.ej., aplicación tópica o cutánea, inyección o infusión por vía intravenosa, intraperitoneal, intracerebral, intramuscular, intraocular, intraarterial, intracerebroespinal, intralesional o mediante

sistemas de liberación sostenida o un implante (ver, p.ej., Sidman et al., *Biopolymers* 22:547-556, 1983; Langer et al., *J. Biomed. Mater. Res.* 15: 167-277, 1981; Langer, *Chem. Tech.* 12:98-105, 1982; Epstein et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82:3688-3692, 1985; Hwang et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4030-4034, 1980; patente US nº 6.350.466 y nº 6.316.024). En caso necesario, la composición puede incluir además un agente solubilizador y un anestésico local, tal como lidocaína, para aliviar el dolor en el sitio de inyección. Además, también puede utilizarse la administración pulmonar, p.ej., mediante la utilización de un inhalador o nebulizador, y la formulación con un agente aerosolizante. Ver, p.ej., la patente US nº 6.019.968, nº 5.985.320, nº 5.985.309, nº 5.934.272, nº 5.874.064, nº 5.855.913, nº 5.290.540 y 4.880.078; y las publicaciones de patente PCT nº WO 92/19244, nº WO 97/32572, nº WO 97/44013, nº WO 98/31346 y nº WO 99/66903, cada uno de los cuales se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad.

Una composición para la utilización según la presente invención también puede administrarse mediante una o más vías de administración utilizando uno o más de entre una diversidad de métodos conocidos de la técnica. Tal como apreciará el experto en la materia, la vía y/o modo de administración variará dependiendo de los resultados deseados. Entre las vías de administración seleccionadas para anticuerpos o fragmentos de los mismos de la invención se incluyen la vía intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal, subcutánea, espinal u otras vías de administración parenterales, por ejemplo, mediante inyección o infusión. La administración parenteral puede representar modos de administración diferentes de la administración entérica y tópica, habitualmente mediante inyección, e incluyen, aunque sin limitación, las inyecciones e infusiones intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, epidural, e intraesternal. Alternativamente, puede administrarse una composición para la utilización según la presente invención por una vía no parenteral, tal como una vía de administración tópica, epidérmica o mucosa, por ejemplo por vía intranasal, oral, vaginal, rectal, sublingual o tópica. En una realización, los anticuerpos o fragmentos de los mismos para la utilización según la presente invención se administran mediante infusión. En otra realización, la proteína de unión epitópica multiespecífica se administra por vía subcutánea. En el caso de que los anticuerpos o fragmentos de los mismos para la utilización según la invención se administren en un sistema de liberación controlada o de liberación sostenida, puede utilizarse una bomba para conseguir la liberación controlada o sostenida (ver Langer, supra; Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:20, 1987; Buchwald et al., *Surgery* 88:507, 1980; Saudek et al., *N. Engl. J. Med.* 321 :574, 1989). Pueden utilizarse materiales poliméricos para conseguir una liberación controlada o sostenida de las terapias de la invención (ver, p.ej., *Medical Applications of Controlled Release*, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance*, Smolen y Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger y Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23:61, 1983; ver también Levy et al., *Science* 228: 190, 1985; During et al., *Ann. Neurol.* 25:351, 1989; Howard et al., *J. Neurosurg.* 7 1:105, 1989); patentes US nº 5.679.377, nº. 5.916.597, nº. 5.912.015, nº. 5.989.463, nº. 5.128.326; publicaciones de patente PCT nº WO 99/15154 y nº WO 99/20253. Entre los ejemplos de polímeros utilizados en formulaciones de liberación sostenida se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), poli(metacrilato de metilo), poli(ácido acrílico), poli(etileno-co-acetato de vinilo), poli(ácido metacrílico), poliglicólidos (PLG), polianhídridos, poli(N-vinilpirrolidona), poli(alcohol vinílico), poliacrilamida, poli(etilenglicol), poliláctidos (PLA), poli(láctido-glicólidos) (PLGA) y poliortoésteres. En una realización, el polímero utilizado en una formulación de liberación sostenida es inerte, libre de impurezas lixiviables, estable durante el almacenamiento, estéril y biodegradable. Puede situarse un sistema de liberación controlada o sostenida en proximidad de la diana profiláctica o terapéutica, requiriendo de esta manera sólo una fracción de la dosis sistémica (ver, p.ej., Goodson, en: *Medical Applications of Controlled Release*, supra, vol. 2, páginas 115 a 138, 1984).

Los sistemas de liberación controlada se comentan en la revisión de Langer, *Science* 249: 1527-1533, 1990). Puede utilizarse cualquier técnica conocida por el experto en la materia para producir formulaciones de liberación sostenida que comprenden uno o más anticuerpos o fragmentos de los mismos de la invención. Ver, p.ej., la patente US nº 4.526.938, las publicaciones de patente PCT nº WO 91/05548, y nº WO 96/20698; Ning et al., *Radiotherapy & Oncology* 39: 179-189, 1996; Song et al., *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 50:372-397, 1995; Cleek et al., *Pro. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.* 24:853-854, 1997 y Lam et al., *Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater.* 24:759-760, 1997).

En el caso de que anticuerpos o fragmentos de los mismos para la utilización según la presente invención se administren por vía tópica, pueden formularse en forma de una pomada, crema, parche transdérmico, loción, gel, champú, spray, aerosol, solución, emulsión u otra forma bien conocida por el experto en la materia. Ver, p.ej., *Remington's Pharmaceutical Sciences and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 19a ed., Mack Pub. Co., Easton, Pa. 1995. Para las formas de administración tópica no pulverizable, típicamente se utilizan formas viscosas a semisólidas o sólidas que comprenden un portador o uno o más excipientes compatibles con la aplicación tópica y que presentan una viscosidad dinámica, en algunos casos, superior a la del agua. Entre las formulaciones adecuadas se incluyen, aunque sin limitación, soluciones, suspensiones, emulsiones, cremas, pomadas, polvos, linimentos, ungüentos y similares, que, si se desea, se esterilizan o se mezclan con agentes auxiliares (p.ej., conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, tampones o sales) para influir sobre diversas propiedades, tales como, por ejemplo, la presión osmótica. Entre otras formas de administración tópica adecuadas se incluyen preparaciones de aerosol pulverizable, en las que el ingrediente activo, en algunos casos, en combinación con un portador inerte sólido o líquido, se envasa en una mezcla con un volátil presurizado (p.ej., un propelente gaseoso,

tal como freón) o en una botella flexible. También pueden añadirse hidratantes o humectantes a las composiciones farmacéuticas y formas de dosis, si se desea. Los ejemplos de dichos ingredientes adicionales son bien conocidos de la técnica.

5 En el caso de que las composiciones que comprenden anticuerpos o fragmentos de los mismos se administren por vía intranasal, pueden formularse en una forma de aerosol, spray, niebla o en forma de gotas. En particular, los agentes profilácticos o terapéuticos para la utilización según la presente invención pueden administrarse convenientemente en forma de una presentación de spray de aerosol a partir de paquetes presurizados o un nebulizador, utilizando un propelente adecuado (p.ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, 10 dicloroetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado). En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosis puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos (compuestos de, p.ej., gelatina) para la utilización en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla de polvos del compuesto y una base de polvos adecuada, tal como lactosa o almidón.

15 Los métodos para la coadministración o tratamiento con un segundo agente terapéutico, p.ej., una citoquina, esteroide, agente quimioterapéutico, antibiótico o radiación, son conocidos de la técnica (ver, p.ej., Hardman et al. (eds.), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10. sup. ed., McGraw-Hill, New York, N.Y., 2001; Poole y Peterson (eds.) Pharmacotherapeutics for Advanced Practice: A Practical Approach, Lippincott, Williams & Wilkins, Phila., Pa., 2001; Chabner y Longo (eds.) (2001) Cancer Chemotherapy and Biotherapy, Lippincott, Williams & Wilkins, Phila., Pa.). Una cantidad eficaz de terapéutico puede reducir los síntomas en por lo 20 menos 10%, en por lo menos 20%, en por lo menos 30%, en por lo menos 40% o en por lo menos 50%.

Pueden administrarse terapias adicionales (p.ej., agentes profilácticos o terapéuticos), que pueden administrarse en combinación con los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la invención, separados por menos de 5 minutos, 25 por menos de 30 minutos, por 1 hora, por entre aproximadamente 1 hora, por entre aproximadamente entre 1 y aproximadamente 2 horas, por entre aproximadamente entre 2 horas y aproximadamente 3 horas, por entre aproximadamente 3 horas y aproximadamente 4 horas, por entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 5 horas, por entre aproximadamente 5 horas y aproximadamente 6 horas, por entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 7 horas, por entre aproximadamente 7 horas y aproximadamente 8 horas, por entre 30 aproximadamente 8 horas y aproximadamente 9 horas, por entre aproximadamente 9 horas y aproximadamente 10 horas, por entre aproximadamente 10 horas y aproximadamente 11 horas, por entre aproximadamente 11 horas y aproximadamente 12 horas, por entre aproximadamente 12 y 18 horas, por entre 18 y 24 horas, por entre 24 y 36 horas, por entre 36 y 48 horas, por entre 48 y 52 horas, por entre 52 y 60 horas, por entre 60 y 72 horas, por entre 72 y 84 horas, por entre 84 y 96 horas, o por entre 96 y 120 horas respecto de los anticuerpos o fragmentos de los 35 mismos para la utilización según la invención. Las dos o más terapias pueden administrarse en una misma visita del paciente.

Los anticuerpos o fragmentos de los mismos para la utilización según la invención y las terapias adicionales pueden administrarse cíclicamente. La terapia cíclica implica la administración de una primera terapia (p.ej., un primer agente 40 profiláctico o terapéutico) durante un periodo de tiempo, seguido de la administración de una segunda terapia (p.ej., un segundo agente profiláctico o terapéutico) durante un periodo de tiempo, opcionalmente seguida de la administración de una tercera terapia (p.ej., un agente profiláctico o terapéutico) durante un periodo de tiempo y así sucesivamente, y repitiendo esta administración secuencial, es decir, el ciclo, con el fin de reducir el desarrollo de resistencia a una de las terapias, a fin de evitar los efectos secundarios de una de las terapias y/o para mejorar la 45 eficacia de las terapias.

En determinadas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de los mismos para la utilización según la presente invención pueden formularse para garantizar una distribución in vivo correcta. Por ejemplo, la barrera hematoencefálica (BHC) excluye muchos compuestos altamente hidrofílicos. Para garantizar que los compuestos 50 terapéuticos para la utilización según la invención crucen la BHC (si se desea), pueden formularse, por ejemplo, en liposomas. Para métodos de preparación de liposomas, ver, p.ej., las patentes US nº 4.522.811, nº 5.374.548 y nº 5.399.331. Los liposomas pueden comprender una o más fracciones que son selectivamente transportadoras al interior de células u órganos específicos, potenciando de esta manera la administración dirigida del fármaco (ver, p.ej., Ranade, J. Clin. Pharmacol. 29:685, 1989). Entre las fracciones de reconocimiento ejemplares se incluyen folato o biotina (ver, p.ej., la patente US nº 5.416.016, de Low et al); manósidos (Umezawa et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 153: 1038, 1988); anticuerpos (Bloeman et al., FEBS Lett. 357: 140, 1995; Owais et al., Antimicrob. Agents Chemother. 39: 180, 1995); receptor de proteína A surfactante (Briscoe et al., Am. J. Physiol. 1233: 134, 1995); página 120 (Schreier et al., J. Biol. Chem. 269:9090, 1994); ver también K. Keinanen; M. L. Laukkanen, FEBS Lett. 346: 123, 1994; J. J. Killion; I. J. Fidler, Immunomethods 4:273, 1994.

60 En la presente memoria los presentes inventores describen protocolos para la administración de una composición farmacéutica que comprende anticuerpos o fragmentos para la utilización según la presente invención sola o en combinación con otras terapias en un sujeto que las necesita. Las terapias (p.ej., agentes profilácticos o terapéuticos) de las terapias de combinación de la presente invención pueden administrarse concomitante o secuencialmente en un sujeto. La terapia (p.ej., agentes profilácticos o terapéuticos) de las terapias de combinación de la presente 65 invención también pueden administrarse cíclicamente. La terapia cíclica implica la administración de una primera

terapia (p.ej., un primer agente profiláctico o terapéutico) durante un periodo de tiempo, seguido de la administración de una segunda terapia (p.ej., un segundo agente profiláctico o terapéutico) durante un periodo de tiempo y la repetición de esta administración secuencial, es decir, el ciclo, con el fin de reducir el desarrollo de resistencia a una de las terapias (p.ej., agentes) a fin de evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias (p.ej., agentes) y/o para mejorar la eficacia de las terapias.

Las terapias (p.ej., agentes profilácticos o terapéuticos) de las terapias de combinación para la utilización según la invención pueden administrarse en un sujeto concurrentemente. El término "concurrentemente" no se limita a la administración de terapias (p.ej., agentes profilácticos o terapéuticos) exactamente al mismo tiempo, sino que por el contrario se refiere a que una composición farmacéutica que comprende anticuerpos o fragmentos de los mismos para la utilización según la invención, se administran en un sujeto en una secuencia y dentro de un intervalo de tiempo de manera que los anticuerpos para la utilización según la invención puedan actuar junto con la otra terapia o terapias proporcionando un beneficio mayor que si se administrasen de otra manera. Por ejemplo, cada terapia puede administrarse en un sujeto a la vez o secuencialmente en cualquier orden en diferentes puntos del tiempo; sin embargo, si no se administran a la vez, deberían administrarse suficientemente próximos en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico o profiláctico deseado. Cada terapia puede administrarse en un sujeto por separado, en cualquier forma apropiada y mediante cualquier vía adecuada. En diversas realizaciones, las terapias (p.ej., agentes profilácticos o terapéuticos) se administran en el sujeto separados por menos de 15 minutos, por menos de 30 minutos, por menos de 1 hora, por aproximadamente 1 hora, por entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 2 horas, por entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 3 horas, por entre aproximadamente 3 horas y aproximadamente 4 horas, por entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 5 horas, por entre aproximadamente 5 horas y aproximadamente 6 horas, por entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 7 horas, por entre aproximadamente 7 horas y aproximadamente 8 horas, por entre aproximadamente 8 horas y aproximadamente 9 horas, por entre aproximadamente 9 horas y aproximadamente 10 horas, por entre aproximadamente 10 horas y aproximadamente 11 horas, por entre aproximadamente 11 horas y aproximadamente 12 horas, por 24 horas, por 48 horas, por 72 horas o por 1 semana. En otras realizaciones, se administran dos o más terapias (p.ej., agentes profilácticos o terapéuticos) dentro de la misma visita del paciente.

Los agentes profilácticos o terapéuticos de las terapias de combinación pueden administrarse en el sujeto en la misma composición farmacéutica. Alternativamente, los agentes profilácticos o terapéuticos de las terapias de combinación pueden administrarse concurrentemente en un sujeto en composiciones farmacéuticas separadas. Los agentes profilácticos o terapéuticos pueden administrarse en el sujeto por las mismas vías de administración o por vías diferentes.

En un ejemplo, la invención proporciona un agente para la utilización en el tratamiento de cáncer ovárico seroso de grado bajo en un sujeto, comprendiendo el agente un anticuerpo o fragmento del mismo que se une específicamente a HER3, p.ej., tal como se muestra en la Tabla 1. En un ejemplo, el anticuerpo comprende HCDR1, HCDR2 y HCDR3 de MOR10703. En todavía otro ejemplo, el anticuerpo comprende HCDR1, HCDR2 y HCDR3 de MOR10703 a una dosis de entre 10 y 50 mg/kg. En todavía otro ejemplo, el anticuerpo comprende HCDR1, HCDR2 y HCDR3 de MOR10703 a una dosis (p.ej., una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez al mes) de entre 10 y 50 mg/kg en un paciente que presenta cáncer ovárico seroso de grado bajo. En todavía otro ejemplo, el método incluye administrar un anticuerpo que comprende HCDR1, HCDR2 y HCDR3 de MOR10703 a una dosis semanal de 40 mg/kg.

45 Ejemplos

El bloqueo de HER3 con MOR10703 o ARNi puede inhibir la proliferación en un subgrupo de células de cáncer ovárico primario.

Se añadió MOR10703, un anticuerpo monoclonal anti-ectodominio de HER3, a un panel de cepas de células de cáncer ovárico primario, cada una obtenida de ascites derivado de un único paciente portador de cáncer ovárico. Se evaluó la posterior proliferación y viabilidad celular en un ensayo CellTiter-Glo basado en ATP realizado tras 6 días de exposición continua a anticuerpo (figura 1). Aunque la mayor parte de los 21 paquetes de células de cáncer ovárico primario sometidos a ensayo se encontró que contenían HER3 fosforilado en la posición Y1289, determinado mediante transferencia western, sólo cuatro mostraron pruebas de sensibilidad a la exposición a MOR10703.

Con el fin de determinar si el efecto observado con MOR10703 estaba mediada por la interferencia con el circuito de señalización de NRG1/HER3, los presentes inventores llevaron a cabo interferencia del ARN (ARNi) en dos de los paquetes de células sensibles, DF76 y DF141, con ARN interfirientes pequeños (ARNip) bien validados (Sheng et al.) con diana en NRG1 y HER3 (figura 2). Tanto NRG1ip como HER3ip, sometidos a ensayo independientemente, afectaron a la proliferación/viabilidad celular en comparación con la transfección simulada o ARNip de control. Estos resultados sugieren que los efectos observados de MOR10703 en estas células son el resultado de la interferencia con la función de HER3 activado.

La sensibilidad al bloqueo de HER3 se encuentra presente en células de cáncer ovárico seroso de grado bajo primario, pero no en líneas celulares de cáncer ovárico seroso de grado bajo.

Se investigó si los paquetes de células primarias con sensibilidad observada a anticuerpo de HER3 compartían alguna característica común que pudiese ayudar a definir adicionalmente un subgrupo de cáncer ovárico en que la terapia dirigida a HER3 resultase más eficaz. Aunque DF76 y DF141 contenían ambas HER3 activado, esta característica también se encontraba presente en paquetes celulares que no eran sensibles a MOR10703 (Tabla 1). Sin embargo, la caracterización histopatológica de ambos paquetes de células sensibles, así como de los dos otros paquetes de células sensibles, DF192 y DF225, era la del cáncer ovárico seroso de grado 1 o grado 2, consistente con un diagnóstico de carcinoma ovárico seroso de grado bajo. No se observó sensibilidad a MOR10703 entre ninguno de los otros paquetes celulares, la mayoría de los cuales se caracterizó como carcinomas ováricos serosos de grado alto.

Tabla 2. Características de DF primarias y efecto de MOR10703

Paquete celular	Histología	HER3	pHER3	NRG1	ARNI	MOR10703
DF09	-	Presente	Presente	Presente	No sometido a ensayo	Sin efecto
DF14	-	Presente	Presente	Presente	No sometido a ensayo	Sin efecto
DF37	-	Presente	Presente	Ausente	Sin efecto	Sin efecto
DF45	-	Presente	Presente	Presente	No sometido a ensayo	Sin efecto
DF59	-	Presente	Presente	Presente	No sometido a ensayo	Sin efecto
DF63	Gr 3 Seroso	Presente	Presente	No sometido a ensayo	No sometido a ensayo	Sin efecto
DF76	Gr 2 Seroso	Presente	Presente	Presente	ARNip tóxico	Inhibición del crecimiento
DF83	Gr 3 Seroso	Presente	Presente	Presente	No sometido a ensayo	Sin efecto
DF94	Gr 3 Seroso	Presente	Presente	No sometido a ensayo	No sometido a ensayo	Sin efecto
DF96	Gr 3 Seroso	Presente	Presente	No sometido a ensayo	No sometido a ensayo	Sin efecto
DF101	Gr 3 Seroso	Presente	Presente	Nivel muy bajo	No sometido a ensayo	Sin efecto
DF113	Gr 3 Endometrioide	Presente	Presente	Nivel muy bajo	No sometido a ensayo	Sin efecto
DF141	Gr 2 Seroso	Presente	Presente	Presente	ARNip tóxico	Inhibición del crecimiento
DF149	Gr 3 Seroso	Presente	Presente	No sometido a ensayo	No sometido a ensayo	Sin efecto
DF164	Gr 3 Células claras	Presente	Nivel bajo	Presente	No sometido a ensayo	Sin efecto
DF172	Gr 3 Adenoca	Presente	Presente	Ausente	No sometido a ensayo	Sin efecto
DF192	Gr 2 Seroso	Presente	Presente	No sometido a ensayo	No sometido a ensayo	Inhibición del crecimiento
DF216	Adenoca	No sometido a ensayo	No sometido a ensayo	No sometido a ensayo	No sometido a ensayo	Sin efecto
DF225	Seroso grado bajo	Presente	Presente	No sometido a ensayo	No sometido a ensayo	Inhibición del crecimiento

Dados estos resultados, se investigó si las líneas celulares de carcinoma ovárico seroso de grado bajo también son sensibles a la interferencia en la ruta de HER3. Se identificaron de la literatura tres líneas celulares de cáncer ovárico seroso de grado bajo. Una de ellas, HEY, reveló una expresión baja o nula de HER3, no presentaba HER3 activado detectable y no era sensible a MOR10703 (figura 3). Las otras dos líneas celulares, MPSC1 y HOC-7, expresaban HER3 que estaba activado (a niveles más bajos en HOC-7 que en MPSC1), aunque las dos también eran insensibles a MOR10703 (figura 3).

Las diferencias en las secuencias genómicas tumorales se investigaron para determinar si las diferencias de secuencia podían explicar las diferencias de sensibilidad a MOR10703 entre las células de cáncer ovárico seroso de grado bajo primario y las líneas celulares de cáncer ovárico seroso de grado bajo que se habían sometido a ensayo. Se llevó a cabo la secuenciación de nueva generación de aproximadamente 700 genes en los que se habían detectado mutaciones asociadas a tumor. Mientras que HEY, MPSC1 y HOC-7 revelaron todas mutaciones en BRAF o KRAS (HEY, BRAF G464E, KRAS G12D; MPSC1: V600L; HOC-7: KRAS G12A), no se detectaron mutaciones en ninguno de estos genes en las muestras de grado bajo primarias. Ninguna mutación adicional diferenció claramente las cepas respondedoras de cáncer ovárico seroso de grado bajo primario de las líneas celulares serosas de grado bajo no respondedoras.

Efectos del bloqueo combinado de la ruta de la familia de EGFR sobre células de cáncer ovárico seroso de grado bajo primario.

5 Dados los informes de que la señalización incrementada de determinados miembros de la familia de EGFR pueden compensar la pérdida de otros miembros de la familia (Sergina et al., 2007; Engelman et al., 2007), se investigó la inhibición de la función de miembros de la familia de EGFR diferentes de HER3 para determinar si la inhibición podía comprometer la proliferación celular en las células sensibles a MOR10703. Las cepas respondedoras de cáncer
 10 ovárico seroso de grado bajo primario, por lo tanto, se expusieron al anticuerpo monoclonal anti-EGFR Cetuximab y al anticuerpo monoclonal anti-Her2 Trastuzumab, solos, en combinación de uno con otro, o en combinación con MOR10703 (figura 4). La totalidad de las cuatro cepas de células serosas de grado bajo (DF76, DF141, DF192 y DF225) demostró sensibilidad significativa a la inhibición anti-familia de EGFR, son un anticuerpo anti-EGFR solo, con un anticuerpo anti-HER2 solo o con un anticuerpo anti-HER3 solo, y también se observó un efecto incrementado al combinar los anticuerpos. En contraste, la sensibilidad a anticuerpos de la familia de EGFR se encontraba ausente
 15 en dos células de cáncer ovárico primario de grado alto (DF09, DF14) y en las líneas celulares de cáncer ovárico seroso de grado bajo anteriormente indicadas (figura 5).

Los resultados muestran que un subtipo específico de cáncer ovárico humano, el subtipo seroso de grado bajo, era más sensible a la interferencia en la ruta de HER3 por anticuerpos monoclonales anti-HER3. En una colección de
 20 21 cepas celulares de cáncer ovárico primario, cuatro mostraron sensibilidad al anticuerpo monoclonal anti-HER3 MOR10703. La totalidad de estas cuatro cepas celulares primarias se derivó de cánceres ováricos de grado 1 o grado 2 consistentes con un tipo celular de cáncer ovárico seroso de grado bajo. La transducción de ARNip dirigido a NRG1 y HER3 en dos de estas cepas celulares primarias también resultó en la inhibición de la proliferación celular, apoyando la hipótesis de que los efectos observados con MOR10703 en estas células están mediados por la
 25 interferencia con el circuito de señalización de NRG1/HER3. También se ha demostrado que las células de cáncer ovárico seroso de grado bajo presentan una sensibilidad incrementada a anticuerpos monoclonales dirigidos a otros miembros de la familia de EGFR, y que los efectos de los diversos anticuerpos monoclonales anti-familia de EGFR pueden ser aditivos.

30 El cáncer ovárico seroso de grado bajo es una forma de cáncer ovárico que constituye un desafío. Aunque menos común que los cánceres ováricos serosos de grado alto, más estándares, los tumores serosos de grado bajo pueden, sin embargo, resultar letales y se ha demostrado que son menos sensibles a las quimioterapias estándares para el cáncer ovárico (Gershenson, Sun, Lu, Obstet. Gynecol. 361, 2006). Por lo tanto, la terapia dirigida ha sido un área de interés activo en estos tumores.

35 El trabajo anterior sugiere que un porcentaje significativo de cánceres serosos de grado bajo alojan mutaciones KRAS o BRAF (Singer, Oldt, et al., JNCI, 484, 2003), y un ensayo de fase 2 del inhibidor de MEK 1/2 Selumetinib en mujeres con cáncer ovárico seroso de grado bajo recurrente ha demostrado actividad de grado bajo, con una tasa de respuesta de 15% y una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 11 meses (Farley, Brady et al.,
 40 Lancet Oncol., p134, 2013). Además, 63% de los pacientes experimentaron una SLP superior a 6 meses de duración. Actualmente se están realizando pruebas adicionales de dichas terapias dirigidas, incluyendo una prueba que compara el inhibidor de MEK, MEK 162, a quimioterapia estándar (NCT01849874, clinicaltrials.gov) y una prueba que compara la combinación del inhibidor de MEK Pimasertib, con el inhibidor de PI3K SAR245409, con Pimasertib solo (NCT01936363, clinicaltrials.gov).

45 La ruta de HER3 podría ser otra diana potencial de interés en los cánceres ováricos serosos de grado bajo. Una discrepancia con los resultados de los presentes inventores era que en ninguna de las tres líneas celulares de cáncer ovárico seroso de grado bajo que se pudieron obtener mostró ninguna sensibilidad a MOR10703 u otros anticuerpos con diana en la familia de EGFR, mientras que la totalidad de las cuatro cepas celulares de cáncer ovárico primario
 50 sí mostró sensibilidad.

Resulta interesante que, con el perfilado molecular, los presentes inventores observaron que cada una de las líneas celulares de grado bajo contenía una mutación en KRAS, BRAF, o ambas, consistente con la literatura anteriormente publicada (Estep, PLOSONe, e1279, 2007; Pohle-Ming Shih, Cancer Research, 1994, 2005), mientras que en los
 55 paquetes de células primarias de los presentes inventores no se detectó ninguna mutación BRAF o KRAS. Las mutaciones BRAF y KRAS se han documentado en hasta 30% a 50% de tumores serosos de grado bajo (Farley, Lancet Oncol., p134, 2013). Resulta posible que la supervivencia y crecimiento de los tumores de grado bajo con mutación BRAF/KRAS esté controlada por rutas alternativas que operan corriente abajo y, de esta manera, anulan cualesquiera efectos independientes de señalización de HER3, convirtiendo a los tumores con mutación de
 60 BRAF/KRAS en menos probablemente respondedores a la interferencia en la ruta de HER3.

La familia de EGFR consiste en cuatro miembros de la familia estrechamente relacionados. EGFR, HER2, HER3 y ErbB4 y la señalización por estas quinasas se ha descrito canónicamente mediante homodímeros y heterodímeros activados por ligando entre los miembros de la familia (Yarden, 2001). Además, al bloquear la señalización a través
 65 de un miembro específico de la familia (p.ej., mediante inhibidores de molécula pequeña o anticuerpos bloqueantes), se ha descrito la regulación positiva de la actividad de otros miembros de la familia como un mecanismo potencial

de resistencia (Sergina, Engelman, Garrett, PNAS 5021, 2011). Este potencial de señalización a través de diferentes miembros de la familia de EGFR para compensar para el bloque de cualquier miembro de la familia puede subyacer a la observación de que las cepas celulares serosas de grado bajo primarias son más sensibles al bloqueo combinado de miembros de la familia de EGFR. Desde una perspectiva clínica, lo anterior podría sugerir que la inhibición multiquinasa seleccionada que comprende la totalidad de los miembros de la familia de EGFR podría presentar un mayor efecto sobre estos tumores que la terapia dirigida a HER3 por sí sola. Un ensayo de fase 2 de un inhibidor de la familia pan-ErbB, CI-1033, demostró una actividad mínima en pacientes refractarios al platino (Campos et al., 2005); sin embargo, este ensayo comprendía todos los subtipos de cáncer ovárico y la actividad de dicha molécula sobre los cánceres ováricos serosos de grado bajo se desconoce.

Reactivos y anticuerpos. Se obtuvieron de Cell Signaling Technology anticuerpos para transferencia western dirigida a pHer3 (Y1289), pAKT (T308) y AKT total. Se obtuvo anticuerpo anti-HER3, región C-terminal (clon 2F12) para la transferencia western de Lab Vision. Se obtuvo anticuerpo anti-NRG1 para la transferencia western de Santa Cruz (sc-348). El anticuerpo monoclonal anti-HER3 MOR10703 se obtuvo de Novartis, Inc. Se adquirió Cetuximab de grado clínico (ImClone LLC, New York, NY) y Trastuzumab (Genetech, Inc., South San Francisco, CA) para los experimentos in vitro.

Líneas celulares. Se identificaron líneas celulares de cáncer ovárico seroso de grado bajo mediante búsqueda en la literatura. Se informó de células HEY inicialmente derivadas de un cistadenocarcinoma papilar diferenciado moderadamente de ovario (Buick, Pullano, Trent, Cancer Res., 3668, 1985). Se establecieron células MPSC1 a partir de un carcinoma seroso de grado bajo (Pohl) obtenidas gracias al Dr. le-Ming Shih, de la John Hopkins University. Las células HOC-7 se derivaron de un paciente con adenocarcinoma seroso bien diferenciado del ovario (Buick) y se obtuvieron gracias al Dr. Kwong-Kowk Wong, del MD Anderson Cancer Center y el Dr. Louis Dubeau, de la University of Southern California. Se cultivaron células HEY en RPMI 1640 (Gibco) complementado con suero de feto bovino (FBS, Invitrogen) al 10% y 1x L-glutamina (Gibco). Se cultivaron células MPSC1 en RPMI 1640 con FBS al 5% y 1x L-glutamina. Se cultivaron células HOC7 en DMEM (Gibco) con FBS al 10% y 1x L-glutamina. Las células se incubaron a 37°C en una atmósfera que contenía 5% de CO₂.

Células primarias. Las células primarias se obtuvieron de pacientes con cáncer ovárico avanzado del Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) sometidos a paracentesis para ascites maligno o cirugía de reducción bajo protocolos aprobados por el comité de revisión institucional de Dana-Farber/Harvard Cancer Center (DFHCC IRB) y el comité de investigación Partners Human Research Committee. Se obtuvo el consentimiento de los pacientes siguiendo directrices de IRB. Se procesó líquido ascites y se purificaron células tumorales según un protocolo descrito anteriormente (Clauss et al., 2009). Se cultivaron cepas de células primarias para experimentos in vitro en RPMI 1640 con FBS al 10% y 1x anti-anti (Invitrogen). Las células se incubaron a 37°C en una atmósfera que contenía 5% de CO₂.

Evaluación de la proliferación celular. Se sembraron en placa células primarias a una densidad de aproximadamente 30% y se sembraron en placa líneas celulares a razón de 3000 a 5000 células por pocillo en placas de 96 pocillos. Se añadió MOR10703, Cetuximab y Trastuzumab a una concentración de 1:1000 a partir de sus concentraciones iniciales (10 mg/ml, 2 mg/ml y 21 mg/ml, respectivamente). Se intercambiaron medios y anticuerpos cada 3 días después de la siembra en placa. Se evaluó la proliferación y crecimiento celulares utilizando CellTiter-Glo (Promega, Madison, WI) y se comparó el crecimiento relativo con una medición de línea base obtenida el día de la siembra en placa.

Interferencia de ARN. Se llevó a cabo ARNip contra NRG1 con NRG1-9 obtenido de Qiagen. Se llevó a cabo ARNip contra HER3 con la secuencia de ARNip AAGAGGATGTCAACGGTTA (SEC ID nº 2). Los ARNip de control se obtuvieron de Dharmacon. Se llevó a cabo ARNip con ARNip en serie utilizando Lipofectamine™ RNAi Max (Invitrogen). Las líneas celulares se sembraron en placa a razón de 1000 a 3000 células por pocillo en placas de 96 pocillos y de 6 pocillos. Las células se transfectaron en serie los días cero (día de siembra en placa), dos y cuatro con 5 µl de Lipofectamine™ RNAiMax y 100 pmoles de ARNip para las placas de 6 pocillos. Los volúmenes de transfección se escalaron a placas de 96 pocillos en proporción 1:10 el día de la siembra en placa y en proporción 1:25 los días dos y cuatro. Se cambiaron los medios después de cada transfección.

Extractos celulares y transferencia western. Para la preparación de extracto se utilizó tampón RIPA sin SDS (Boston Bioproducts, Ashland, MA) que contenía NaF 50 mM, ortovanadato de sodio 0,4 mM y tabletas de cóctel inhibidor de proteasas completo (Roche) recién añadidos. Para la transferencia western, los inmunoprecipitados se lavaron tres veces con tampón de lisis; se resolvieron mediante electroforesis en gel de SDS y las proteínas separadas se transfirieron a membranas de nitrocelulosa que se revelaron con los anticuerpos apropiados.

Secuenciación de nueva generación. Se llevó a cabo secuenciación de nueva generación en el Center for Cancer Genome Discovery utilizando OncoPanel versión 2 (OPv2). Se aisló el ADN a partir de líneas celulares de cáncer ovárico y cepas de células DF utilizando el kit Qiagen DNeasy (Qiagen).

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Livingston, David Liu, Joyce Drapkin, Ronny

<120> Inhibición de HER3 en los cánceres serosos de grado bajo

5 <130> 14293-361

<150> 62/025,321

<151> 2014-07-16

<160> 380

<170> PatentIn versión 3.5

10 <210> 1

<211> 1342

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Arg Ala Asn Asp Ala Leu Gln Val Leu Gly Leu Leu Phe Ser Leu
1 5 10 15

Ala Arg Gly Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr
20 25 30

Leu Asn Gly Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr
35 40 45

Leu Tyr Lys Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu
50 55 60

Ile Val Leu Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile
65 70 75 80

Arg Glu Val Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr
85 90 95

Leu Pro Leu Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp
100 105 110

Gly Lys Phe Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser
115 120 125

His Ala Leu Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ser
130 135 140

15 Gly Gly Val Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr
145 150 155 160

ES 2 729 202 T3

Ile Asp Trp Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp Ala Glu Ile Val Val
 165 170 175

Lys Asp Asn Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly
 180 185 190

Arg Cys Trp Gly Pro Gly Ser Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr
 195 200 205

Ile Cys Ala Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn
 210 215 220

Gln Cys Cys His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp
 225 230 235 240

Thr Asp Cys Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val
 245 250 255

Pro Arg Cys Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu
 260 265 270

Glu Pro Asn Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala
 275 280 285

Ser Cys Pro His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Ser Cys Val Arg Ala
 290 295 300

Cys Pro Pro Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys
 305 310 315 320

Glu Pro Cys Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys Glu Gly Thr Gly Ser
 325 330 335

Gly Ser Arg Phe Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn Ile Asp Gly Phe Val
 340 345 350

Asn Cys Thr Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe Leu Ile Thr Gly Leu
 355 360 365

Asn Gly Asp Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu
 370 375 380

Asn Val Phe Arg Thr Val Arg Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Asn Ile Gln
 385 390 395 400

Ser Trp Pro Pro His Met His Asn Phe Ser Val Phe Ser Asn Leu Thr

ES 2 729 202 T3

	405		410		415
Thr Ile Gly	Gly Arg Ser Leu Tyr	Asn Arg Gly Phe Ser Leu Leu Ile			
	420	425	430		
Met Lys Asn	Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu				
	435	440	445		
Ile Ser Ala	Gly Arg Ile Tyr Ile Ser Ala Asn Arg Gln Leu Cys Tyr				
	450	455	460		
His His Ser	Leu Asn Trp Thr Lys Val Leu Arg Gly Pro Thr Glu Glu				
	465	470	475	480	
Arg Leu Asp	Ile Lys His Asn Arg Pro Arg Arg Asp Cys Val Ala Glu				
	485	490	495		
Gly Lys Val	Cys Asp Pro Leu Cys Ser Ser Gly Gly Cys Trp Gly Pro				
	500	505	510		
Gly Pro Gly	Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr Ser Arg Gly Gly Val				
	515	520	525		
Cys Val Thr	His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu Pro Arg Glu Phe Ala				
	530	535	540		
His Glu Ala	Glu Cys Phe Ser Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Met Glu				
	545	550	555	560	
Gly Thr Ala	Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp Thr Cys Ala Gln Cys				
	565	570	575		
Ala His Phe	Arg Asp Gly Pro His Cys Val Ser Ser Cys Pro His Gly				
	580	585	590		
Val Leu Gly	Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr Pro Asp Val Gln Asn				
	595	600	605		
Glu Cys Arg	Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln Gly Cys Lys Gly Pro				
	610	615	620		
Glu Leu Gln	Asp Cys Leu Gly Gln Thr Leu Val Leu Ile Gly Lys Thr				
	625	630	635	640	
His Leu Thr	Met Ala Leu Thr Val Ile Ala Gly Leu Val Val Ile Phe				
	645	650	655		

ES 2 729 202 T3

Met Met Leu Gly Gly Thr Phe Leu Tyr Trp Arg Gly Arg Arg Ile Gln
660 665 670

Asn Lys Arg Ala Met Arg Arg Tyr Leu Glu Arg Gly Glu Ser Ile Glu
675 680 685

Pro Leu Asp Pro Ser Glu Lys Ala Asn Lys Val Leu Ala Arg Ile Phe
690 695 700

Lys Glu Thr Glu Leu Arg Lys Leu Lys Val Leu Gly Ser Gly Val Phe
705 710 715 720

Gly Thr Val His Lys Gly Val Trp Ile Pro Glu Gly Glu Ser Ile Lys
725 730 735

Ile Pro Val Cys Ile Lys Val Ile Glu Asp Lys Ser Gly Arg Gln Ser
740 745 750

Phe Gln Ala Val Thr Asp His Met Leu Ala Ile Gly Ser Leu Asp His
755 760 765

Ala His Ile Val Arg Leu Leu Gly Leu Cys Pro Gly Ser Ser Leu Gln
770 775 780

Leu Val Thr Gln Tyr Leu Pro Leu Gly Ser Leu Leu Asp His Val Arg
785 790 795 800

Gln His Arg Gly Ala Leu Gly Pro Gln Leu Leu Asn Trp Gly Val
805 810 815

Gln Ile Ala Lys Gly Met Tyr Tyr Leu Glu Glu His Gly Met Val His
820 825 830

Arg Asn Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val
835 840 845

Gln Val Ala Asp Phe Gly Val Ala Asp Leu Leu Pro Pro Asp Asp Lys
850 855 860

Gln Leu Leu Tyr Ser Glu Ala Lys Thr Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu
865 870 875 880

Glu Ser Ile His Phe Gly Lys Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser
885 890 895

Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Glu Pro Tyr
900 905 910

ES 2 729 202 T3

Ala Gly Leu Arg Leu Ala Glu Val Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu
 915 920 925

Arg Leu Ala Gln Pro Gln Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Val Met
 930 935 940

Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Glu Asn Ile Arg Pro Thr Phe Lys Glu
 945 950 955 960

Leu Ala Asn Glu Phe Thr Arg Met Ala Arg Asp Pro Pro Arg Tyr Leu
 965 970 975

Val Ile Lys Arg Glu Ser Gly Pro Gly Ile Ala Pro Gly Pro Glu Pro
 980 985 990

His Gly Leu Thr Asn Lys Lys Leu Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro Glu
 995 1000 1005

Leu Asp Leu Asp Leu Asp Leu Glu Ala Glu Glu Asp Asn Leu Ala
 1010 1015 1020

Thr Thr Thr Leu Gly Ser Ala Leu Ser Leu Pro Val Gly Thr Leu
 1025 1030 1035

Asn Arg Pro Arg Gly Ser Gln Ser Leu Leu Ser Pro Ser Ser Gly
 1040 1045 1050

Tyr Met Pro Met Asn Gln Gly Asn Leu Gly Glu Ser Cys Gln Glu
 1055 1060 1065

Ser Ala Val Ser Gly Ser Ser Glu Arg Cys Pro Arg Pro Val Ser
 1070 1075 1080

Leu His Pro Met Pro Arg Gly Cys Leu Ala Ser Glu Ser Ser Glu
 1085 1090 1095

Gly His Val Thr Gly Ser Glu Ala Glu Leu Gln Glu Lys Val Ser
 1100 1105 1110

Met Cys Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Arg Pro Arg Gly
 1115 1120 1125

Asp Ser Ala Tyr His Ser Gln Arg His Ser Leu Leu Thr Pro Val
 1130 1135 1140

Thr Pro Leu Ser Pro Pro Gly Leu Glu Glu Glu Asp Val Asn Gly
 1145 1150 1155

ES 2 729 202 T3

Tyr Val Met Pro Asp Thr His Leu Lys Gly Thr Pro Ser Ser Arg
 1160 1165 1170

Glu Gly Thr Leu Ser Ser Val Gly Leu Ser Ser Val Leu Gly Thr
 1175 1180 1185

Glu Glu Glu Asp Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Arg
 1190 1195 1200

Arg Arg His Ser Pro Pro His Pro Pro Arg Pro Ser Ser Leu Glu
 1205 1210 1215

Glu Leu Gly Tyr Glu Tyr Met Asp Val Gly Ser Asp Leu Ser Ala
 1220 1225 1230

Ser Leu Gly Ser Thr Gln Ser Cys Pro Leu His Pro Val Pro Ile
 1235 1240 1245

Met Pro Thr Ala Gly Thr Thr Pro Asp Glu Asp Tyr Glu Tyr Met
 1250 1255 1260

Asn Arg Gln Arg Asp Gly Gly Gly Pro Gly Gly Asp Tyr Ala Ala
 1265 1270 1275

Met Gly Ala Cys Pro Ala Ser Glu Gln Gly Tyr Glu Glu Met Arg
 1280 1285 1290

Ala Phe Gln Gly Pro Gly His Gln Ala Pro His Val His Tyr Ala
 1295 1300 1305

Arg Leu Lys Thr Leu Arg Ser Leu Glu Ala Thr Asp Ser Ala Phe
 1310 1315 1320

Asp Asn Pro Asp Tyr Trp His Ser Arg Leu Phe Pro Lys Ala Asn
 1325 1330 1335

Ala Gln Arg Thr
 1340

<210> 2
 <211> 5
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapiens

<400> 2
 Ser Tyr Ala Met Ser
 1 5

10 <210> 3
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 3
 Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly
 1 5 10 15

<210> 4
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 4
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5

<210> 5
 <211> 11
 <212> PRT
 10 <213> Homo sapiens

<400> 5
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
 1 5 10

<210> 6
 <211> 7
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens

<400> 6
 Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 7
 <211> 9
 <212> PRT
 20 <213> Homo sapiens

<400> 7
 Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
 1 5

25 <210> 8
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 8
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 30 1 5

<210> 9
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35 <400> 9
 Gly Ala Val Gly Arg
 1 5

<210> 10
 <211> 8
 <212> PRT
 40 <213> Homo sapiens

<400> 10
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5

ES 2 729 202 T3

<210> 11
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 11
 Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 1 5

<210> 12
 <211> 3
 <212> PRT
 10 <213> Homo sapiens

<400> 12
 Gly Ala Ser
 1

<210> 13
 <211> 6
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens

<400> 13
 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 1 5

<210> 14
 <211> 107
 <212> PRT
 20 <213> Homo sapiens

<400> 14
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

25 <210> 15
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 15
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 16
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 16
 gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60
 attacctgca gagcgagcca gggatattct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120
 ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180
 cgtttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240
 gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattcttctt ttcctactac ctttgccag 300
 10 ggtacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 17
 <211> 348
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

15 <400> 17
 caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt tacctttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtt actggtgctg ttggtgtac ttattatcct 180
 gattctgtta agggtcgtt taccatttca cgtgataatt cgaaaaaacac cctgtatctg 240
 caaatgaaca gcctgcgtgc ggaagatagc gccgtgtatt attgcgcgcg ttgggggtgat 300
 gagggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

ES 2 729 202 T3

<210> 18
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 18
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

10 <210> 19
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 19

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

ES 2 729 202 T3

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser 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 Val 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

5 <210> 20
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 20
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

10 <210> 21
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 21
Val Ile Ser Ala Trp Gly His Val Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

15 <210> 22
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 22
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

5 <210> 23
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 23
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1 5 10

10 <210> 24
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 24
Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

15 <210> 25
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 25
Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
1 5

20 <210> 26
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

25 <400> 26
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

30 <210> 27
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 27
Ser Ala Trp Gly His Val
1 5

35 <210> 28
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 28
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

40 <210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 29
 Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 1 5

5
 <210> 30
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 30
 Gly Ala Ser
 1

10
 <210> 31
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 31
 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 1 5

15
 <210> 32
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 32
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

25
 <210> 33
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 33
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Val Ile Ser Ala Trp Gly His Val Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

5

<210> 34
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 34
 gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60
 attacctgca gagcagacca gggatattct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120
 ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180
 cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240
 gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattcttctt ttcctactac ctttgccag 300
 ggtacgaaag ttgaaattaa a 321

10

<210> 35
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 35
 caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt tacctttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtt atttctgctt ggggtcatgt taagtattat 180
 gctgattctg ttaagggtcg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggcctgtg attattgcgc gcgttggggt 300
 gatgagggtt ttgatatttg gggccaaggc accctggtga cggtagctc a 351

ES 2 729 202 T3

<210> 36
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 36
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

10 <210> 37
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 37

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Ser Ala Trp Gly His Val Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

ES 2 729 202 T3

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

ES 2 729 202 T3

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

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

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

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 38
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 38
 Ser Tyr Ala Met Ser
 1 5

<210> 39
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 39
 Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 40
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15

<400> 40
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5

<210> 41
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20

<400> 41
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
 1 5 10

25

<210> 42
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 42
Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 43
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 43
Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
 1 5

<210> 44
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15 <400> 44
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 1 5

<210> 45
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 45
Asn Ser Gln Gly Lys Ser
 1 5

<210> 46
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 46
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5

<210> 47
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30 <400> 47
Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 1 5

<210> 48
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35 <400> 48
Gly Ala Ser
 1

ES 2 729 202 T3

<210> 49
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 49
 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 1 5

<210> 50
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 50
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

15 <210> 51
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 51
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 52
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 52
 gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60
 attacctgca gagcgagcca gggatattct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120
 ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180
 cgtttttagcg gctctggatc cggcactgat tttacctga ccattagcag cctgcaacct 240
 gaagactttg cggtttatta tgccagcag tattcttctt ttcctactac ctttgccag 300
 ggtacgaaag ttgaaattaa a 321

10

<210> 53
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

15

<400> 53
 caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt tacctttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtc attaattctc aggtaagtc tacttattat 180
 gctgattctg ttaagggtcg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttgggt 300
 gatgagggtt ttgatatttg gggccaaggc accctggtga cggtagctc a 351

ES 2 729 202 T3

<210> 54
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 54
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

10 <210> 55
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 55

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125

ES 2 729 202 T3

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

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

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

ES 2 729 202 T3

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

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

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

5 <210> 56
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 56
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

10 <210> 57
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 57
Val Ile Asn Pro Ser Gly Asn Phe Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

15 <210> 58
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 58
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

20 <210> 59
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

25 <400> 59
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 60
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

30 <400> 60
Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 61
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 61
Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
 1 5

<210> 62
 <211> 7
 <212> PRT
 10 <213> Homo sapiens

<400> 62
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 1 5

<210> 63
 <211> 6
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens

<400> 63
Asn Pro Ser Gly Asn Phe
 1 5

<210> 64
 <211> 8
 <212> PRT
 20 <213> Homo sapiens

<400> 64
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5

<210> 65
 <211> 7
 <212> PRT
 25 <213> Homo sapiens

<400> 65
Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 30 1 5

<210> 66
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 66
Gly Ala Ser
 1

<210> 67
 <211> 6
 <212> PRT
 40 <213> Homo sapiens

<400> 67
Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 1 5

ES 2 729 202 T3

<210> 68
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 68
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 69
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 69
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Val Ile Asn Pro Ser Gly Asn Phe Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

ES 2 729 202 T3

<210> 70
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5 <400> 70
 gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60
 attacctgca gagcagacca gggatattct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120
 ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180
 cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240
 gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattcttctt ttcctactac ctttggccag 300
 ggtacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 71
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10 <400> 71
 caggtgcaat tggaggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgctctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt tacctttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtt attaatcctt ctgtaattt tactaattat 180
 gctgattctg ttaagggtcg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttggggt 300
 gatgagggtt ttgatatttg gggccaagc accctggtga cggtagctc a 351

<210> 72
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15

ES 2 729 202 T3

<400> 72

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

- 5 <210> 73
- <211> 447
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 73

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Val Ile Asn Pro Ser Gly Asn Phe Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175

ES 2 729 202 T3

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

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

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

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

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 74
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

ES 2 729 202 T3

<400> 74
 Ser Tyr Ala Met Ser
 1 5

5
 <210> 75
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 75
 Asn Thr Ser Pro Ile Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Gly Ser Val Lys Gly
 1 5 10 15

10
 <210> 76
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 76
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5

15
 <210> 77
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 77
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
 1 5 10

<210> 78
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25
 <400> 78
 Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 79
 <211> 9
 <212> PRT
 30 <213> Homo sapiens

<400> 79
 Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
 1 5

<210> 80
 <211> 7
 35 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 80
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 1 5

40
 <210> 81
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 81
 Ser Pro Ile Gly Tyr
 1 5

5 <210> 82
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 82
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5

10 <210> 83
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 83
 Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 1 5

15 <210> 84
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 84
 Gly Ala Ser
 1

<210> 85
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 85
 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 1 5

30 <210> 86
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 86
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 87
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 87
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Asn Thr Ser Pro Ile Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Gly Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

10

<210> 88
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 88
 gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60
 attacctgca gagcgagcca gggatattct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120
 ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggg gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180
 cgtttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240
 gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattcttctt ttcctactac ctttggccag 300
 ggtacgaaag ttgaaattaa a 321

5
 <210> 89
 <211> 348
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 89
 caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt taccttttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcaat acttctccta ttggttatac ttattatgct 180
 ggttctgtta agggctggtt taccatttca cgtgataatt cgaaaaacac cctgtatctg 240
 caaatgaaca gcctgcgtgc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg ttgggggtgat 300
 gagggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

10
 <210> 90
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 90

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Ala
210

<210> 91

<211> 218

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5

ES 2 729 202 T3

<400> 91
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Asn Thr Ser Pro Ile Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Gly Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125
 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140
 Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160
 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 165 170 175
 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
 180 185 190
 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205
 Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215

<210> 92
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 92
 Ser Tyr Ala Met Ser
 1 5

<210> 93
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

ES 2 729 202 T3

<400> 93
 Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

5 <210> 94
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 94
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5

10 <210> 95
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 95
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
 1 5 10

15 <210> 96
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 96
 Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 97
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 97
 Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
 1 5

30 <210> 98
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 98
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 1 5

35 <210> 99
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 99
 Gly Ala Val Gly Arg Ser
 1 5

ES 2 729 202 T3

<210> 100
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

5 <400> 100
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 101
<211> 7
<212> PRT
10 <213> Homo sapiens

<400> 101
Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1 5

<210> 102
<211> 3
<212> PRT
15 <213> Homo sapiens

<400> 102
Gly Ala Ser
1

<210> 103
<211> 6
<212> PRT
20 <213> Homo sapiens

<400> 103
Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
1 5

25 <210> 104
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 104

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 105

<211> 117

5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 105

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

10

<210> 106

<211> 321

ES 2 729 202 T3

<212> ADN
<213> Homo sapiens

```

<400> 106
gatatccaga tgacctagag ccccagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga cagagtgacc      60
atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc      120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc      180
agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc      240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag      300
ggcaccaagg tggaatcaa g                                     321
  
```

5 <210> 107
<211> 351
<212> ADN
<213> Homo sapiens

```

<400> 107
gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg      60
tcttgccgag ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc      120
cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtg acaggcggcg tgggcagaag cacctactac      180
cccgcagcag tgaaggggcg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac      240
ctgcagatga acagcctgag gcccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc      300
gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctggtca ccgtcagctc a                                     351
  
```

10

<210> 108
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 108

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 109

<211> 447

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5

ES 2 729 202 T3

<400> 109

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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

ES 2 729 202 T3

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

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

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

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

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 110
<211> 5
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 110
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

10 <210> 111
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 111
Val Ile Ser Ala Trp Gly His Val Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 112
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 112
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5

<210> 113
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 113
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
 1 5 10

<210> 114
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15 <400> 114
Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 115
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 115
Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
 1 5

<210> 116
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 116
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 1 5

<210> 117
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30 <400> 117
Ser Ala Trp Gly His Val
 1 5

<210> 118
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35 <400> 118
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5

ES 2 729 202 T3

<210> 119
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 119
 Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 1 5

<210> 120
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 120
 Gly Ala Ser
 1

<210> 121
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15 <400> 121
 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 1 5

<210> 122
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 122
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

25 <210> 123
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 123

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Ser Ala Trp Gly His Val Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

- 5 <210> 124
- <211> 321
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens

<400> 124

gatatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagagtgacc 60

atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggtctg cctggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc 180

agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttgc ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300

10 ggcaccaagg tggaatcaa g 321

<210> 125

<211> 351

<212> ADN

<213> Homo sapiens

15 <400> 125

gaggtgcaat tgctgaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

tcttgccgccc ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120

cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtg atcagcgcct ggggccacgt gaagtactac 180

gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300

gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctggtca ccgtcagctc a 351

ES 2 729 202 T3

<210> 126
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 126
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

10 <210> 127
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 127

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Ser Ala Trp Gly His Val Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
100

ES 2 729 202 T3

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

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

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

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

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 128
<211> 5
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 128
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

10 <210> 129
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 129
Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

15 <210> 130
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 130
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5

5 <210> 131
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 131
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
 1 5 10

10 <210> 132
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 132
 Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

15 <210> 133
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 133
 Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
 1 5

<210> 134
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 134
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 1 5

30 <210> 135
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 135
 Asn Ser Gln Gly Lys Ser
 1 5

35 <210> 136
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 136
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5

40 <210> 137
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 137
 Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 1 5

5 <210> 138
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 138
 Gly Ala Ser
 1

10 <210> 139
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 139
 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 1 5

15 <210> 140
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 140
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

25 <210> 141
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 141

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 142

<211> 321

5 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 142

gatatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagagtgacc 60
atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaagc 180
agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300
ggcaccaagg tggaatcaa g 321

<210> 143

<211> 351

10 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 143

gaggtgcaat tgctggaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60
tcttgccggc ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120
cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgcc atcaacagcc agggcaagag cacctactac 180
gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga acagcctgcg ggcgaggac accgctgtgt actactgtgc cagatggggc 300
gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctggtca ccgtcagctc a 351

ES 2 729 202 T3

<210> 144
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 144
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

10 <210> 145
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 145

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

ES 2 729 202 T3

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

ES 2 729 202 T3

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

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

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

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 146
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 146
 Ser Tyr Ala Met Ser
 1 5

<210> 147
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 147
 Ala Ile Ser Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 148
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15

<400> 148
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5

<210> 149
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20

<400> 149
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
 1 5 10

25

ES 2 729 202 T3

<210> 150
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 150
 Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 151
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 151
 Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
 1 5

<210> 152
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15 <400> 152
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 1 5

<210> 153
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 153
 Ser Ser Gln Gly Lys Ser
 1 5

<210> 154
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 154
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5

<210> 155
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30 <400> 155
 Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 1 5

<210> 156
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35 <400> 156
 Gly Ala Ser
 1

40 <400> 156
 Gly Ala Ser
 1

ES 2 729 202 T3

<210> 157
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 157
 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 1 5

<210> 158
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 158
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

15 <210> 159
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 159
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 160
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 160
 gatatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagagtgacc 60
 atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120
 ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaagc 180
 agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctgcagccc 240
 gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300
 ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

10

<210> 161
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

15

<400> 161
 gaggtgcaat tgctggaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60
 tcttgccgccc ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120
 cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgcc atcagcagcc agggcaagag cacctactac 180
 gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
 ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300
 gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctgtca ccgtcagctc a 351

ES 2 729 202 T3

<210> 162
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 162
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

10 <210> 163
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 163

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ala Ile Ser Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125

ES 2 729 202 T3

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

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

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

ES 2 729 202 T3

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

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

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

5 <210> 164
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 164
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

10 <210> 165
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 165
Ala Ile Gly Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

15 <210> 166
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 166
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

20 <210> 167
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

25 <400> 167
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 168
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

30 <400> 168
Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 169
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 169
Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
 1 5

<210> 170
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 170
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 1 5

<210> 171
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15 <400> 171
Gly Ser Gln Gly Lys Ser
 1 5

<210> 172
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 172
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5

<210> 173
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 173
Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 1 5

<210> 174
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30 <400> 174
Gly Ala Ser
 1

<210> 175
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35 <400> 175
Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 1 5

40

ES 2 729 202 T3

<210> 176
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 176
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 177
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 177
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Gly Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

ES 2 729 202 T3

<210> 178
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5 <400> 178
 gatatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60
 atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggatatca gcagaagccc 120
 ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc 180
 agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240
 gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300
 ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 179
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10 <400> 179
 gaggtgcaat tgctggaaag cggcgggagc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60
 tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120
 cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgcc atcggcagcc agggcaagag cacctactac 180
 gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
 ctgcagatga acagcctgcy ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300
 gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctggtca ccgtcagctc a 351

<210> 180
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15

ES 2 729 202 T3

<400> 180

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

- 5 <210> 181
- <211> 447
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 181

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ala Ile Gly Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175

ES 2 729 202 T3

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

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

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

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

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 182
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

ES 2 729 202 T3

<400> 182
 Ser Tyr Ala Met Ser
 1 5

5 <210> 183
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 183
 Ala Ile Ser Asn Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

10 <210> 184
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 184
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5

15 <210> 185
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 185
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
 1 5 10

<210> 186
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 186
 Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

30 <210> 187
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 187
 Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
 1 5

35 <210> 188
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 188
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 1 5

<210> 189
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 189
Ser Asn Gln Gly Lys Ser
 1 5

<210> 190
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 190
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5

<210> 191
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15 <400> 191
Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 1 5

<210> 192
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 192
Gly Ala Ser
 1

<210> 193
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 193
Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 1 5

30 <210> 194
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 194

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 195

<211> 117

5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 195

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Asn Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

10

<210> 196

<211> 321

ES 2 729 202 T3

<212> ADN
 <213> Homo sapiens

```

<400> 196
gatatccaga tgacctagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagagtgacc      60
atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc      120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc      180
agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc      240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag      300
ggcaccaagg tggaatcaa g                                     321
  
```

5 <210> 197
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

```

<400> 197
gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg      60
tcttgccgag ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc      120
cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgcc atcagcaacc agggcaagag cacctactac      180
gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac      240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc      300
gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctggtca ccgtcagctc a                                     351
  
```

10 <210> 198
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 198

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 199

<211> 447

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5

ES 2 729 202 T3

<400> 199

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ala Ile Ser Asn Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220

ES 2 729 202 T3

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

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

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

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

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 200
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 200
 Ser Tyr Ala Met Ser
 1 5

<210> 201
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

ES 2 729 202 T3

<400> 201
 Val Ile Ser Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

5 <210> 202
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 202
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5

10 <210> 203
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 203
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
 1 5 10

15 <210> 204
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 204
 Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 205
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 205
 Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
 1 5

30 <210> 206
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 206
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 1 5

35 <210> 207
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 207
 Ser Ser Gln Gly Lys Ser
 1 5

ES 2 729 202 T3

<210> 208
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

5 <400> 208
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 209
<211> 7
<212> PRT
10 <213> Homo sapiens

<400> 209
Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1 5

<210> 210
<211> 3
<212> PRT
15 <213> Homo sapiens

<400> 210
Gly Ala Ser
1

<210> 211
<211> 6
<212> PRT
20 <213> Homo sapiens

<400> 211
Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
1 5

<210> 212
<211> 107
<212> PRT
25 <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 212

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 213

<211> 117

5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 213

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Ser Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

10

<210> 214

<211> 321

<212> ADN

<213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 214
gatatccaga tgacccagag cccacagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagagtgacc 60
atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggtcgg cctggtatca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc 180
agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300
ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

5
<210> 215
<211> 351
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 215
gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60
tcttgccgcc ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120
cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtc atcagcagcc agggcaagag cacctactac 180
gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300
gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctggtca ccgtcagctc a 351

10
<210> 216
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 216
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

ES 2 729 202 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 217
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 217
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

5

ES 2 729 202 T3

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Val Ile Ser Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro Glu

ES 2 729 202 T3

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

<210> 218
 <211> 5
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapiens

<400> 218
 Ser Tyr Ala Met Ser
 1 5

10 <210> 219
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 219
 Val Ile Gly Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 220
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 220
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5

<210> 221
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 221
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
 1 5 10

<210> 222
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15 <400> 222
 Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 223
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 223
 Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
 1 5

<210> 224
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 224
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 1 5

<210> 225
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30 <400> 225
 Gly Ser Gln Gly Lys Ser
 1 5

<210> 226
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35 <400> 226
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5

ES 2 729 202 T3

<210> 227
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 227
 Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 1 5

<210> 228
 <211> 3
 <212> PRT
 10 <213> Homo sapiens

<400> 228
 Gly Ala Ser
 1

<210> 229
 <211> 6
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens

<400> 229
 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 1 5

<210> 230
 <211> 107
 <212> PRT
 20 <213> Homo sapiens

<400> 230
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

25 <210> 231
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 231

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Gly Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

- 5 <210> 232
- <211> 321
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens

<400> 232

gatatccaga tgaccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtagggcga cagagtgacc 60

atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc 180

agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300

10 ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

- <210> 233
- <211> 351
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens

15 <400> 233

gaggtgcaat tgctgaaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

tcttgccgag ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120

cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtc atcggcagcc agggcaagag cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300

gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctggtca ccgtcagctc a 351

ES 2 729 202 T3

<210> 234
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 234
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

10 <210> 235
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 235

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Gly Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

ES 2 729 202 T3

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

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

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

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

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 236
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

5

<400> 236
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 237
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

10

<400> 237
Ala Ile Asn Ala Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 238
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

15

<400> 238
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

20

<210> 239
<211> 11

ES 2 729 202 T3

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 239
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1 5 10

5 <210> 240
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

10 <400> 240
Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 241
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

15 <400> 241
Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
1 5

20 <210> 242
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 242
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

25 <210> 243
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 243
Asn Ala Gln Gly Lys Ser
1 5

30 <210> 244
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 244
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

35 <210> 245
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

40 <400> 245
Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1 5

ES 2 729 202 T3

<210> 246
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 246
 Gly Ala Ser
 1

<210> 247
 <211> 6
 <212> PRT
 10 <213> Homo sapiens

<400> 247
 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 1 5

<210> 248
 <211> 107
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens

<400> 248
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

20 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 249
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 249

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Asn Ala Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 250

<211> 321

5

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 250

gatatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagagtgacc 60
atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaagc 180
agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300
ggcaccaagg tggaatcaa g 321

<210> 251

<211> 351

10

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 251

gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60
tcttgccggc ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120
cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgcc atcaacgccc agggcaagag cacctactac 180
gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgcccgtg actactgtgc cagatggggc 300
gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctggtca ccgtcagctc a 351

ES 2 729 202 T3

<210> 252
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 252
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

10 <210> 253
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 253

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Asn Ala Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

ES 2 729 202 T3

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

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

ES 2 729 202 T3

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

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

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 254
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 254
 Ser Tyr Ala Met Ser
 1 5

<210> 255
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 255
 Ala Ile Asn Thr Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 256
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15

<400> 256
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5

<210> 257
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20

<400> 257
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
 1 5 10

25

<210> 258
 <211> 7

ES 2 729 202 T3

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 258
Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

5 <210> 259
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

10 <400> 259
Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
1 5

<210> 260
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

15 <400> 260
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

20 <210> 261
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 261
Asn Thr Gln Gly Lys Ser
1 5

25 <210> 262
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 262
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

30 <210> 263
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 263
Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1 5

35 <210> 264
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

40 <400> 264
Gly Ala Ser
1

ES 2 729 202 T3

<210> 265
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 265
 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 1 5

<210> 266
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 266
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

15 <210> 267
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 267

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Asn Thr Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 268

<211> 321

<212> ADN

<213> Homo sapiens

5

<400> 268

gatatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagagtgacc 60
atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaagc 180
agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300
ggcaccaagg tggaatcaa g 321

<210> 269

<211> 351

<212> ADN

<213> Homo sapiens

10

<400> 269

gaggtgcaat tgctggaaag cggcgggagc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60
tcttgccgag ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120
cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgcc atcaacacc agggcaagag cacctactac 180
gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga acagcctgag ggcgaggac accgcccgtg actactgtgc cagatggggc 300
gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctggtca ccgtcagctc a 351

ES 2 729 202 T3

<210> 270
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 270
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

10 <210> 271
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 271

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ala Ile Asn Thr Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140

ES 2 729 202 T3

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

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

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

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

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

ES 2 729 202 T3

<210> 272
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 272
Ser Tyr Ala Met Ser
 1 5

<210> 273
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 273
Val Thr Gly Ala Val Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 274
 <211> 8
 <212> **PRT**
 <213> Homo sapiens

15 <400> 274
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5

<210> 275
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 275
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
 1 5 10

<210> 276
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 276
Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 277
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30 <400> 277
Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
 1 5

<210> 278
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35 <400> 278

40

<400> 278
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 1 5

5 <210> 279
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 279
 Gly Ala Val Gly Ser Ser
 1 5

10 <210> 280
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 280
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5

15 <210> 281
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 281
 Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 1 5

<210> 282
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 282
 Gly Ala Ser
 1

30 <210> 283
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 283
 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 1 5

35 <210> 284
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 284

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 285

<211> 117

5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 285

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 286

<211> 321

<212> ADN

<213> Homo sapiens

10

ES 2 729 202 T3

<400> 286
gatatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagagtgacc 60
atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggtctg cctggtatca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc 180
agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300
ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

5
<210> 287
<211> 351
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 287
gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60
tottgcgccg ccagcggctt cacottcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120
cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtg acaggcgcgg tgggcagcag cacctactac 180
cccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300
gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctggtca ccgtcagctc a 351

10

<210> 288
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 288

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

5

<210> 289

<211> 447

<212> PRT

<213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 289

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190

ES 2 729 202 T3

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

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

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

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

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 290
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

ES 2 729 202 T3

<400> 290
 Ser Tyr Ala Met Ser
 1 5

5 <210> 291
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 291
 Val Thr Gly Ala Val Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

10 <210> 292
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 292
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5

15 <210> 293
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 293
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
 1 5 10

<210> 294
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 294
 Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

30 <210> 295
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 295
 Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
 1 5

35 <210> 296
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 296
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 1 5

<210> 297
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 297
 Gly Ala Val Gly Gly Ser
 1 5

<210> 298
 <211> 8
 <212> PRT
 10 <213> Homo sapiens

<400> 298
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5

<210> 299
 <211> 7
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens

<400> 299
Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 1 5

<210> 300
 <211> 3
 <212> PRT
 20 <213> Homo sapiens

<400> 300
Gly Ala Ser
 1

<210> 301
 <211> 6
 <212> PRT
 25 <213> Homo sapiens

<400> 301
Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 30 1 5

<210> 302
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 302

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 303

<211> 117

5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 303

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

10

<210> 304

<211> 321

<212> ADN

<213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 304
gatatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagagtgacc 60
atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggetgg cctggtatca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc 180
agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300
ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

5
<210> 305
<211> 351
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 305
gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60
tcttgccgccc ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120
cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtg acagggcgcg tggcggaag cacctactac 180
cccgcagcgc tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300
gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctggtca ccgtcagctc a 351

10
<210> 306
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 306

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 307

<211> 447

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5

ES 2 729 202 T3

<400> 307

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

ES 2 729 202 T3

<400> 309
 Val Thr Gly Ala Val Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

5 <210> 310
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 310
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5

10 <210> 311
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 311
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
 1 5 10

15 <210> 312
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 312
 Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 313
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 313
 Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
 1 5

30 <210> 314
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 314
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 1 5

35 <210> 315
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 315
 Gly Ala Val Gly Lys Ser
 1 5

ES 2 729 202 T3

<210> 316
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

5 <400> 316
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 317
<211> 7
<212> PRT
10 <213> Homo sapiens

<400> 317
Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1 5

<210> 318
<211> 3
<212> PRT
15 <213> Homo sapiens

<400> 318
Gly Ala Ser
1

<210> 319
<211> 6
<212> PRT
20 <213> Homo sapiens

<400> 319
Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
1 5

25 <210> 320
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 320

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 321

<211> 117

5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 321

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

10

<210> 322

<211> 321

<212> ADN

<213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 322
gatatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagagtgacc 60
atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggetgg cctggtatca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc 180
agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300
ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

5
<210> 323
<211> 351
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 323
gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60
tcttgccgcc ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120
cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtg acaggcgccg tgggcaaaag cacctactac 180
cccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300
gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctgggtca ccgtcagctc a 351

10
<210> 324
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 324
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

ES 2 729 202 T3

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

ES 2 729 202 T3

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

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

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

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

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 326
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 326
 Ser Tyr Ala Met Ser
 1 5

<210> 327
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 327
 Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly

15 1 5 10 15

<210> 328
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 328
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5

5 <210> 329
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 329
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
 1 5 10

10 <210> 330
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 330
 Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

15 <210> 331
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 331
 Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
 1 5

<210> 332
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 332
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 1 5

30 <210> 333
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 333
 Gly Ala Val Gly Arg Thr
 1 5

35 <210> 334
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 334
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5

40 <210> 335
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 335
 Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 1 5

5 <210> 336
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 336
 Gly Ala Ser
 1

10 <210> 337
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 337
 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 1 5

15 <210> 338
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 338
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

25 <210> 339
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 339

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 340

<211> 321

5

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 340

gatatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagagtgacc 60
atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaagc 180
agattcagcg gcagcggtc cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcgccag 300
ggcaccaagg tggaatcaa g 321

<210> 341

<211> 348

10

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 341

gaggtgcaat tgctggaaag cggcgggagc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60
tcttgccggc ccagcggtt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120
cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtg acaggcggcg tgggcagaac ctactacccc 180
gacagcgtga agggccggtt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg 240
cagatgaaca gcctgcgggc cgaggacacc gccgtgtact actgtgccag atggggcgac 300
gagggcttcg acatctgggg ccagggcacc ctggtcaccg tcagctca 348

ES 2 729 202 T3

<210> 342
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 342
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

10 <210> 343
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 343

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

ES 2 729 202 T3

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

ES 2 729 202 T3

Lys Ala 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 Val 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> 344

<211> 5

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 344

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 345

<211> 17

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 345

Val Ile Asn Gly Leu Gly Tyr Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 346

15 <211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 346

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

20 1 5

<210> 347

<211> 11

25 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 347

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 348
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 348
Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 349
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 349
Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
 1 5

<210> 350
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15 <400> 350
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 1 5

<210> 351
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 351
Asn Gly Leu Gly Tyr Thr
 1 5

<210> 352
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 352
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5

<210> 353
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30 <400> 353
Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 1 5

<210> 354
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

40 <400> 354
Gly Ala Ser
 1

ES 2 729 202 T3

<210> 355
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 355
 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 1 5

<210> 356
 <211> 107
 <212> PRT
 10 <213> Homo sapiens

<400> 356
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

15 <210> 357
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 357

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Asn Gly Leu Gly Tyr Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 358

<211> 321

5 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 358

gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60

attacctgca gagcgagcca gggatattct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120

ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180

cgtttttagcg gctctggatc cggcactgat tttacctga ccattagcag cctgcaacct 240

gaagactttg cggtttatta tgccagcag tattcttctt ttcctactac ctttgccag 300

10 ggtacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 359

<211> 351

<212> ADN

<213> Homo sapiens

15 <400> 359

caggtgcaat tggaggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtt attaatggtc ttggttatac tactttttat 180

gctgattctg ttaagggtcg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttggggt 300

gatgagggtt ttgatatttg gggccaaggc accctggtga cggtagctc a 351

ES 2 729 202 T3

<210> 360
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 360
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

10 <210> 361
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 361

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Val Ile Asn Gly Leu Gly Tyr Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125

ES 2 729 202 T3

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

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

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

ES 2 729 202 T3

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

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

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

5 <210> 362
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 362
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

10 <210> 363
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 363
Gly Thr Gly Pro Tyr Gly Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

15 <210> 364
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 364
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

20 <210> 365
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

25 <400> 365
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 366
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

30 <400> 366
Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

35 <210> 367
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 367
 Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
 1 5

5 <210> 368
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 368
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 1 5

10 <210> 369
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 369
 Gly Pro Tyr Gly Gly
 1 5

15 <210> 370
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 370
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5

20 <210> 371
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 371
 Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 1 5

<210> 372
 <211> 3
 <212> PRT
 30 <213> Homo sapiens

<400> 372
 Gly Ala Ser
 1

<210> 373
 <211> 6
 <212> PRT
 35 <213> Homo sapiens

<400> 373
 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 1 5

40 <210> 374
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 374

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 375

<211> 116

5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 375

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Thr Gly Pro Tyr Gly Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 376

<211> 321

<212> ADN

<213> Homo sapiens

10

ES 2 729 202 T3

<400> 376
gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60
attacctgca gagcgagcca gggatattct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120
ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggg gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180
cgtttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240
gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattcttctt ttcctactac ctttggccag 300
ggtacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 377
<211> 348
5 <212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 377
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
agctgcgcgg cctccggatt tacctttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaagcc 120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcggg actggtcctt atggtggtac ttattatcct 180
gattctgtta agggtcgttt taccatttca cgtgataatt cgaaaaacac cctgtatctg 240
caaatgaaca gcctgcgtgc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg ttgggggtgat 300
10 gagggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 378
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 378

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

5

<210> 379

<211> 446

<212> PRT

<213> Homo sapiens

ES 2 729 202 T3

<400> 379

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Gly Thr Gly Pro Tyr Gly Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
 180 185 190

ES 2 729 202 T3

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350

Ser 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 Val 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

5

<210> 380
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> molde de ARNip de HER3

<400> 380
aagaggatgt caacggta 19

5

REIVINDICACIONES

1. Agente para la utilización en el tratamiento de cáncer ovárico seroso de grado bajo, comprendiendo el agente un anticuerpo o agente del mismo que se une específicamente a un miembro de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o un ARNip que inhibe la señalización del miembro de la familia de EGFR, en el que el ARNip está dirigido contra NRG1 o HER3.
2. Agente para la utilización según la reivindicación 1, en el que el miembro de la familia de EGFR se selecciona del grupo que consiste en EGFR, HER2 y HER3.
3. Agente para la utilización según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el anticuerpo o fragmento del mismo se une específicamente a HER3 y bloquea la transducción de señales tanto dependiente de ligando como independiente de ligando.
4. Agente para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el anticuerpo o fragmento del mismo se une a un epítipo conformacional que comprende residuos aminoácidos dentro del dominio 2 y dominio 4 deHER3 y bloquea la transducción de señales tanto dependiente de ligando como independiente de ligando.
5. Agente para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el miembro de la familia de EGFR comprende HER3, comprendiendo además un agente terapéutico adicional seleccionado de Cetuximab o Trastuzumab, o Cetuximab y Trastuzumab.
6. Agente para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el agente comprende MOR10703, Cetuximab o Trastuzumab y combinaciones de los mismos.
7. Agente para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el anticuerpo o fragmento del mismo se administra por una vía seleccionada del grupo que consiste en la administración oral, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intracerebroventricular, intraparenquimal, intratecal, intracraneal, bucal, mucosal, nasal y rectal.
8. Agente para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el anticuerpo o fragmento se formula en una composición farmacéutica que comprende un portador, excipiente o diluyente fisiológicamente aceptable.
9. Agente para la utilización según la reivindicación 8, que comprende además un agente terapéutico adicional.
10. Agente para la utilización según la reivindicación 9, en el que el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de HER1, un inhibidor de HER2, un inhibidor de HER3, un inhibidor de HER4, un inhibidor de mTOR y un inhibidor de PI3 quinasa.
11. Agente para la utilización según la reivindicación 10, en el que el agente terapéutico adicional es un inhibidor de HER1 seleccionado del grupo que consiste en Matuzumab (EMD72000), Cetuximab, Panitumumab, mAb 806, Nimotuzumab, Gefitinib, CI-1033 (PD183805), Lapatinib (GW-572016), ditosilato de Lapatinib, Erlotinib HCL (OSI- 774), PKI-166, y N-[4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[[[3"S"]-tetrahidro-3-furanil]oxi]- 6-quinazolinil]-4(dimetilamino)-2-butenamida; un inhibidor de HER2 seleccionado del grupo que consiste en Pertuzumab, Trastuzumab, MM-111, neratinib, lapatinib o ditosilato de lapatinib; un inhibidor de HER3 seleccionado del grupo que consiste en MM- 121, MM- 111, IB4C3, 2DID 12 (U3 Pharma AG), AMG888 (Amgen), AV-203(Aveo), MEHD7945A (Genentech), MOR10703 (Novartis) y moléculas pequeñas que inhiben HER3, y/o un inhibidor de HER4.
12. Agente para la utilización según la reivindicación 10, en el que el agente terapéutico adicional es un inhibidor de mTOR seleccionado del grupo que consiste en Temsirolimus, Ridaforolimus, AP23573, MK8669 y Everolimus.
13. Agente para la utilización según la reivindicación 10, en el que el agente terapéutico adicional es un inhibidor de PI3 quinasa seleccionado del grupo que consiste en GDC 0941, BEZ235, BMK120 y BYL719.
14. Agente para la utilización según la reivindicación 10, en el que el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en gemcitabina, paclitaxel, mesilato de imatinib, malato de sunitinib, adriamicina, daunomicina, cisplatino, etopósido, vinblastina, vincristina y metotrexato.
15. Agente para la utilización según la reivindicación 4, en el que el epítipo conformacional comprende los residuos aminoácidos 265-277, 315 (del dominio 2), 571, 582-584, 596-597, 600-602, 609-615 (del dominio 4) o un subgrupo de los mismos.

16. Agente para la utilización según la reivindicación 4, en el que el VH del anticuerpo o fragmento del mismo se une a por lo menos uno de los residuos de HER3 siguientes: Asn266, Lys267, Leu268, Thr269, Gln271, Glu273, Pro274, Asn275, Pro276, His277, Asn315, Asp571, Pro583, His584, Ala596 y Lys597.
- 5 17. Agente para la utilización según la reivindicación 4, en el que el VL del anticuerpo o fragmento del mismo se une a por lo menos uno de los residuos de HER3 siguientes: Tyr265, Lys267, Leu268, Phe270, Gly582, Pro583, Lys597, Ile600, Lys602, Glu609, Arg611, Pro612, Cys613, His614 y Glu615.
- 10 18. Agente para la utilización según la reivindicación 4, en el que el anticuerpo o fragmento del mismo comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 RDC tal como se muestra en la Tabla 1.
- 15 19. Agente para la utilización según la reivindicación 4, en el que el anticuerpo aislado o fragmento del mismo comprende un RDC3 de cadena pesada seleccionado del grupo que consiste en SEC ID nº 4, SEC ID nº 10, SEC ID nº 22, SEC ID nº 28, SEC ID nº 40, SEC ID nº 46, SEC ID nº 58, SEC ID nº 64, SEC ID nº 76, SEC ID nº 82, SEC ID nº 94, SEC ID nº 100, SEC ID nº 112, SEC ID nº 118, SEC ID nº 130, SEC ID nº 136, SEC ID nº 148, SEC ID nº 166, SEC ID nº 184, SEC ID nº 202, SEC ID nº 220, SEC ID nº 238, SEC ID nº 256, SEC ID nº 274, SEC ID nº 292, SEC ID nº 310, SEC ID nº 328, SEC ID nº 346 y SEC ID nº 364.
- 20 20. Agente para la utilización según la reivindicación 4, en el que el anticuerpo de HER3 aislado o fragmento se selecciona del grupo que consiste en:
- 25 VH que comprende la SEC ID nº 15 y VL que comprende la SEC ID nº 14 o una secuencia de aminoácidos con 97-99 por ciento de identidad respecto a las mismas,
 VH que comprende la SEC ID nº 33 y VL que comprende la SEC ID nº 32 o una secuencia de aminoácidos con 97-99 por ciento de identidad respecto a las mismas,
 VH que comprende la SEC ID nº 51 y VL que comprende la SEC ID nº 50 o una secuencia de aminoácidos con 97-99 por ciento de identidad respecto a las mismas,
 VH que comprende la SEC ID nº 69 y VL que comprende la SEC ID nº 68 o una secuencia de aminoácidos con 97-99 por ciento de identidad respecto a las mismas,
 30 VH que comprende la SEC ID nº 87 y VL que comprende la SEC ID nº 86 o una secuencia de aminoácidos con 97-99 por ciento de identidad respecto a las mismas,
 VH que comprende la SEC ID nº 105 y VL que comprende la SEC ID nº 104 o una secuencia de aminoácidos con 97-99 por ciento de identidad respecto a las mismas,
 VH que comprende la SEC ID nº 123 y VL que comprende la SEC ID nº 122, o una secuencia de aminoácidos con 97-99 por ciento de identidad respecto a las mismas,
 35 VH que comprende la SEC ID nº 141 y VL que comprende la SEC ID nº 140 o una secuencia de aminoácidos con 97-99 por ciento de identidad respecto a las mismas,
 VH que comprende la SEC ID nº 159 y VL que comprende la SEC ID nº 158 o una secuencia de aminoácidos con 97-99 por ciento de identidad respecto a las mismas,
 40 VH que comprende la SEC ID nº 177 y VL que comprende la SEC ID nº 176 o una secuencia de aminoácidos con 97-99 por ciento de identidad respecto a las mismas,
 VH que comprende la SEC ID nº 195 y VL que comprende la SEC ID nº 194 o una secuencia de aminoácidos con 97-99 por ciento de identidad respecto a las mismas,
 45 VH que comprende la SEC ID nº 213 y VL que comprende la SEC ID nº 212 o una secuencia de aminoácidos con 97-99 por ciento de identidad respecto a las mismas,
 VH que comprende la SEC ID nº 231 y VL que comprende la SEC ID nº 230 o una secuencia de aminoácidos con 97-99 por ciento de identidad respecto a las mismas,
 VH que comprende la SEC ID nº 249 y VL que comprende la SEC ID nº 248 o una secuencia de aminoácidos con 97-99 por ciento de identidad respecto a las mismas,
 50 VH que comprende la SEC ID nº 267 y VL que comprende la SEC ID nº 266 o una secuencia de aminoácidos con 97-99 por ciento de identidad respecto a las mismas,
 VH que comprende la SEC ID nº 285 y VL que comprende la SEC ID nº 284, o una secuencia de aminoácidos con 97-99 por ciento de identidad respecto a las mismas,
 VH que comprende la SEC ID nº 303 y VL que comprende la SEC ID nº 302 o una secuencia de aminoácidos con 97-99 por ciento de identidad respecto a las mismas,
 55 VH que comprende la SEC ID nº 321 y VL que comprende la SEC ID nº 320 o una secuencia de aminoácidos con 97-99 por ciento de identidad respecto a las mismas,
 VH que comprende la SEC ID nº 339 y VL que comprende la SEC ID nº 338 o una secuencia de aminoácidos con 97-99 por ciento de identidad respecto a las mismas,
 60 VH que comprende la SEC ID nº 357 y VL que comprende la SEC ID nº 356, o una secuencia de aminoácidos con 97-99 por ciento de identidad respecto a las mismas, y
 VH que comprende la SEC ID nº 375 y VL que comprende la SEC ID nº 374, o una secuencia de aminoácidos con 97-99 por ciento de identidad respecto a las mismas.

Figura 1

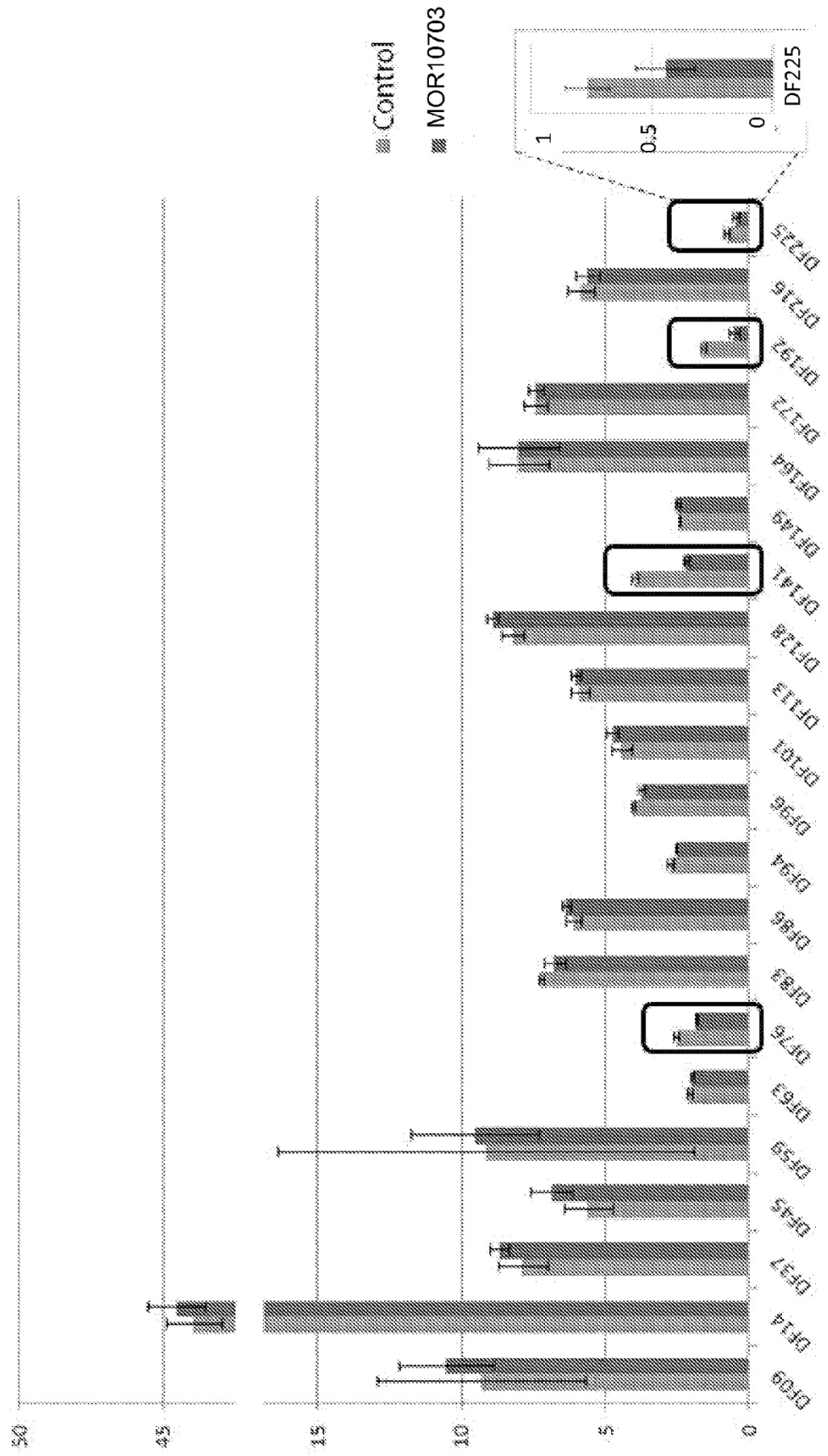


Figura 2A
DF76

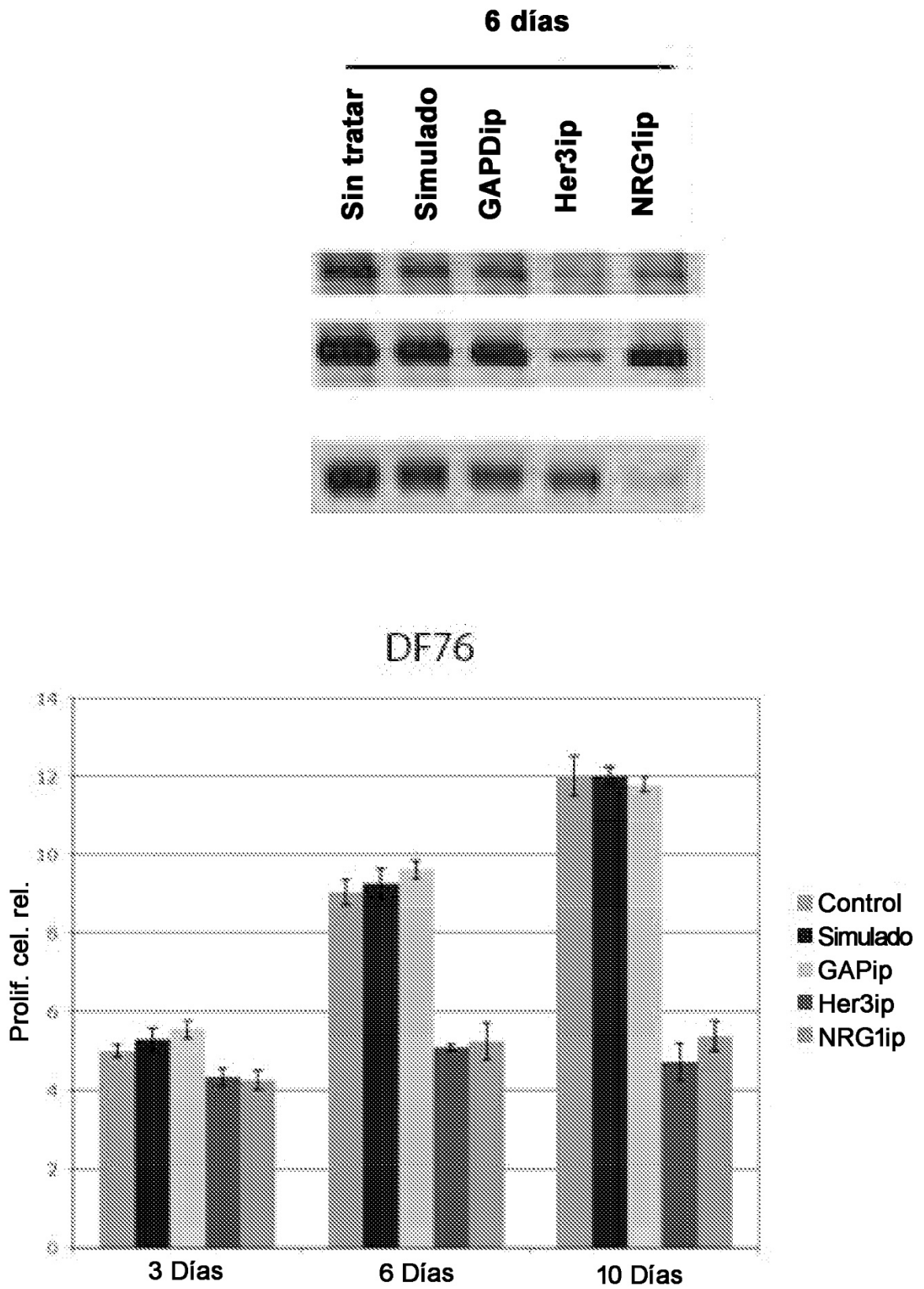


Figura 2B
DF141

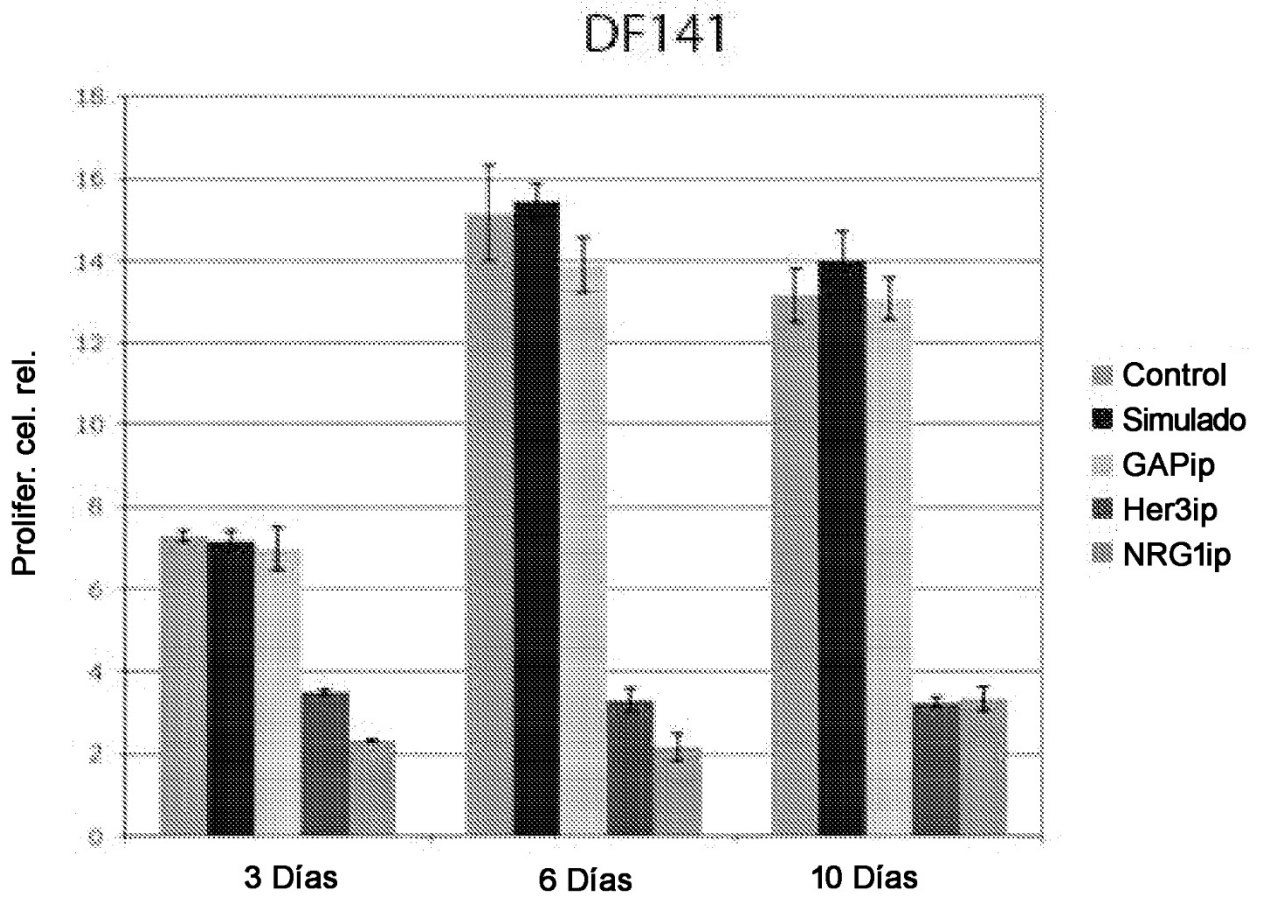
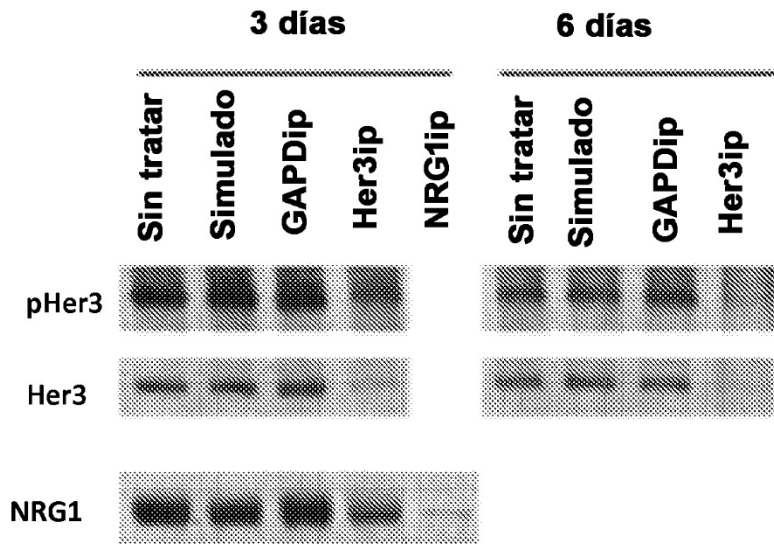


Figura 3A

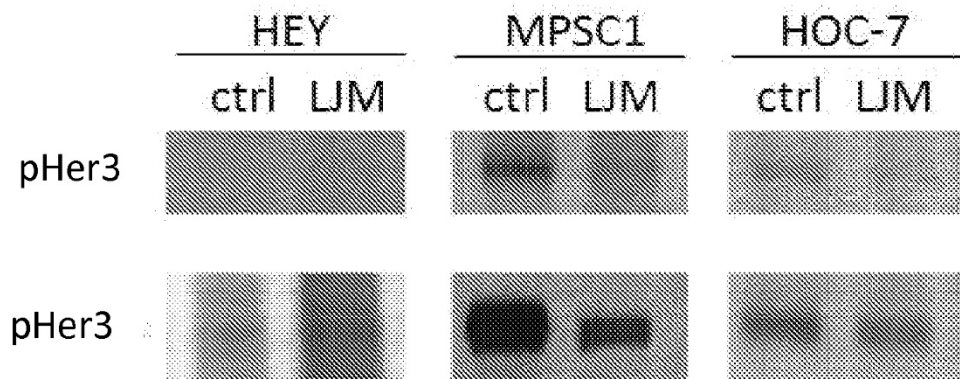
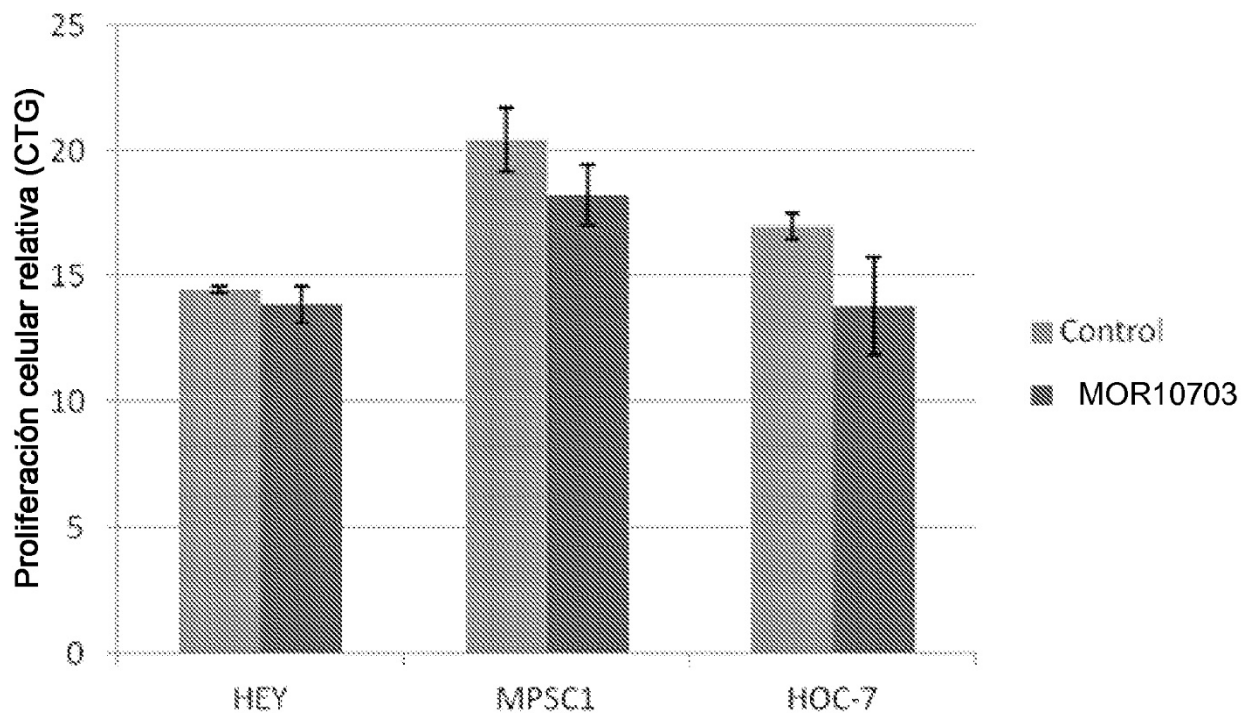


Figura 3B



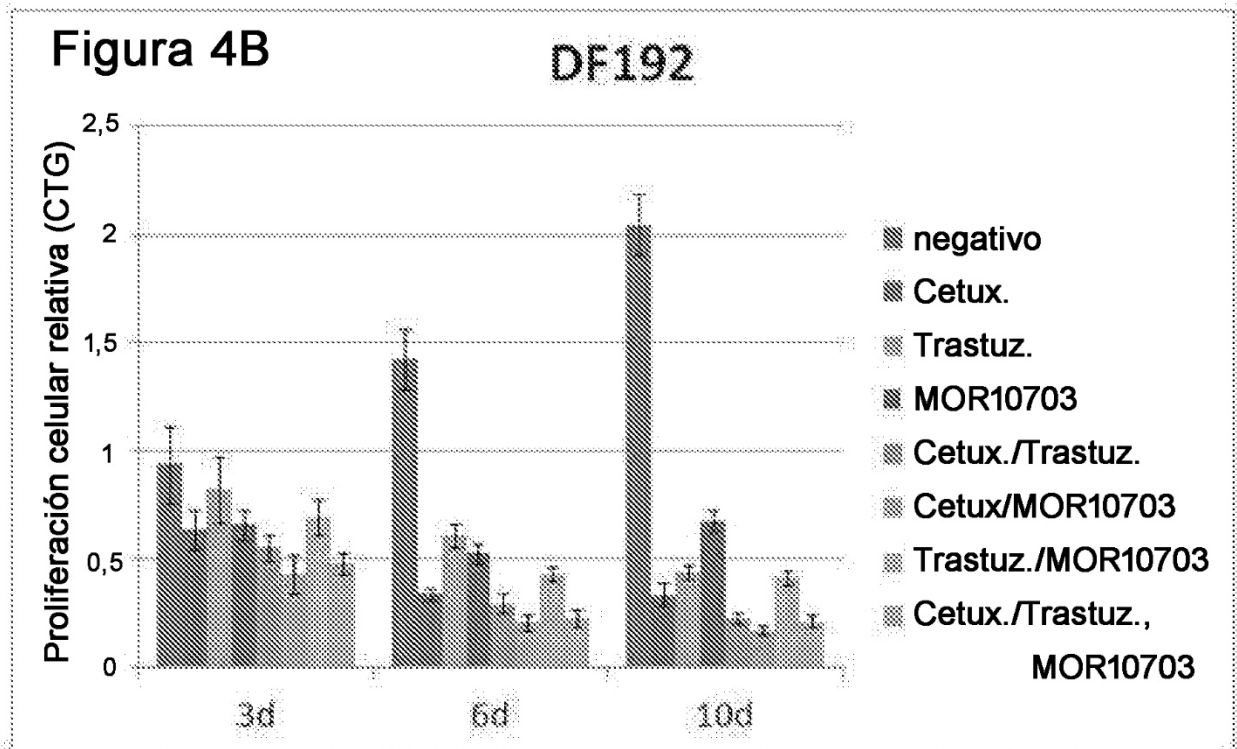
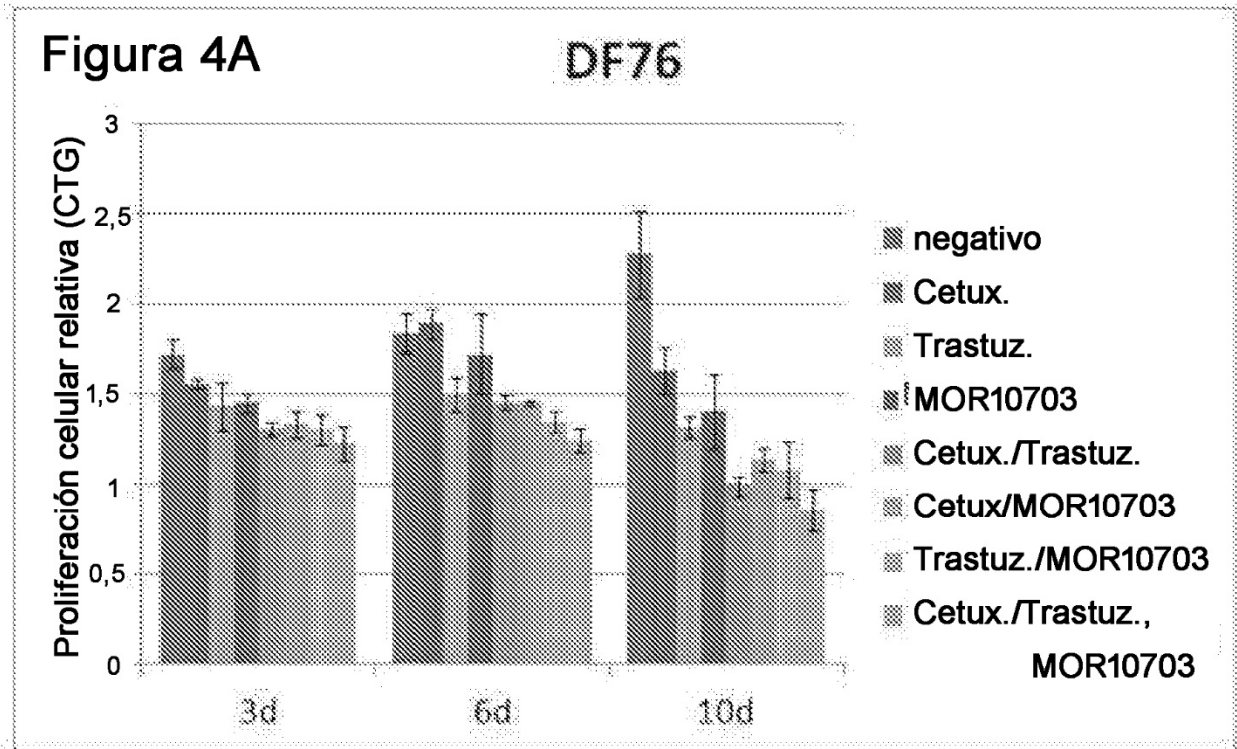


Figura 4C

DF141

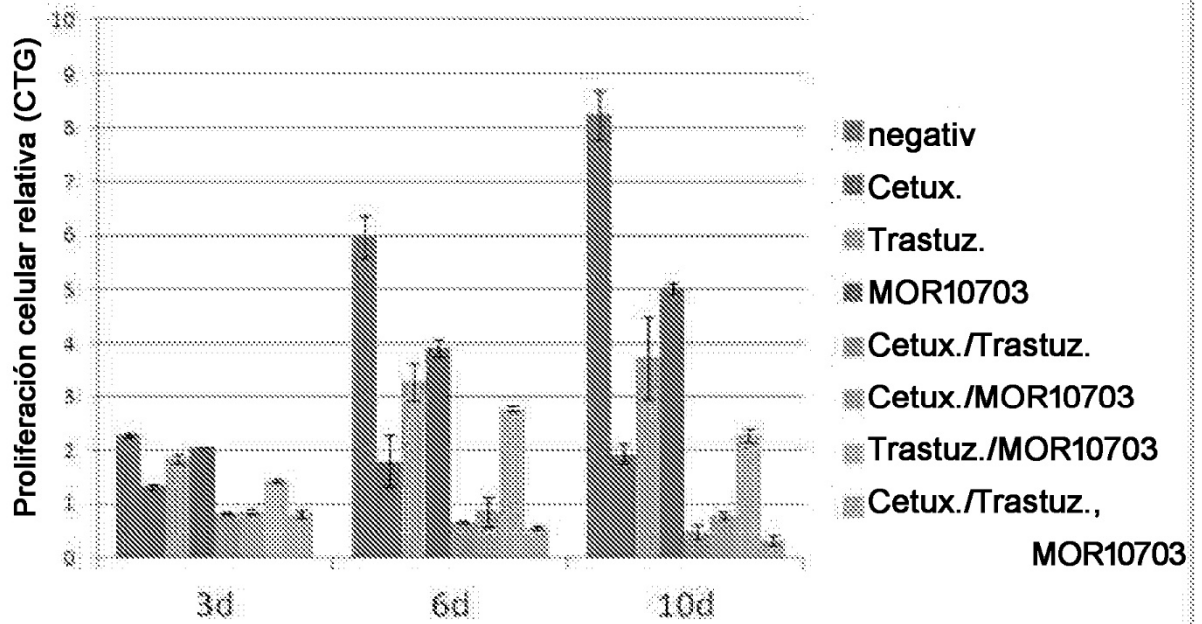
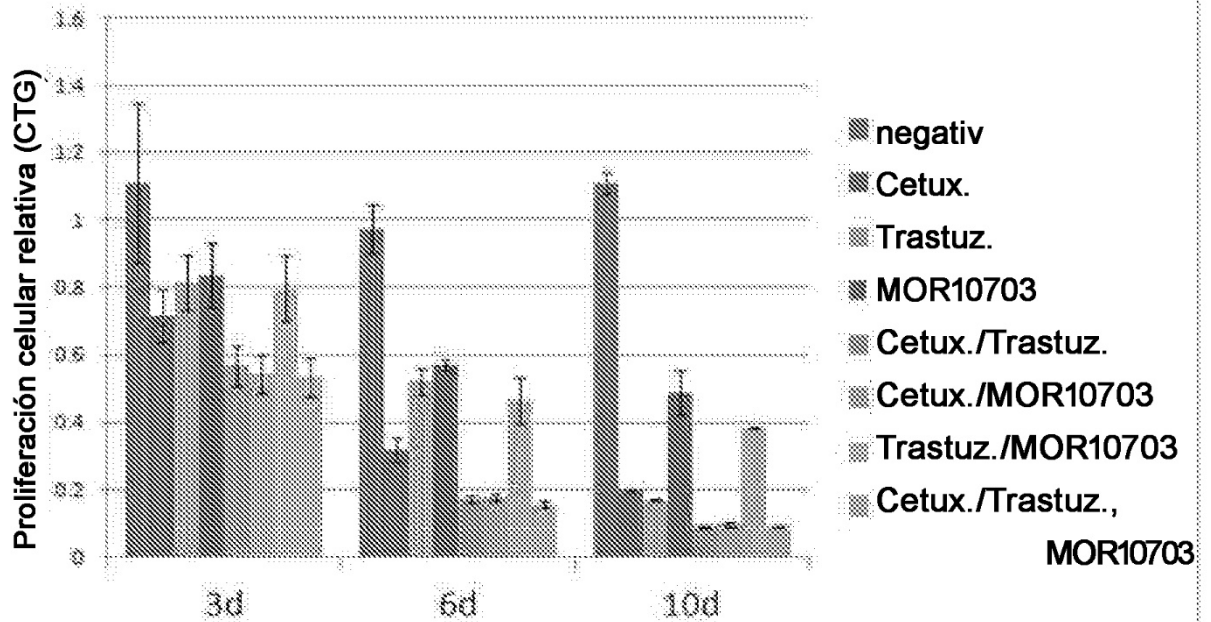


Figura 4D

DF225



DF09

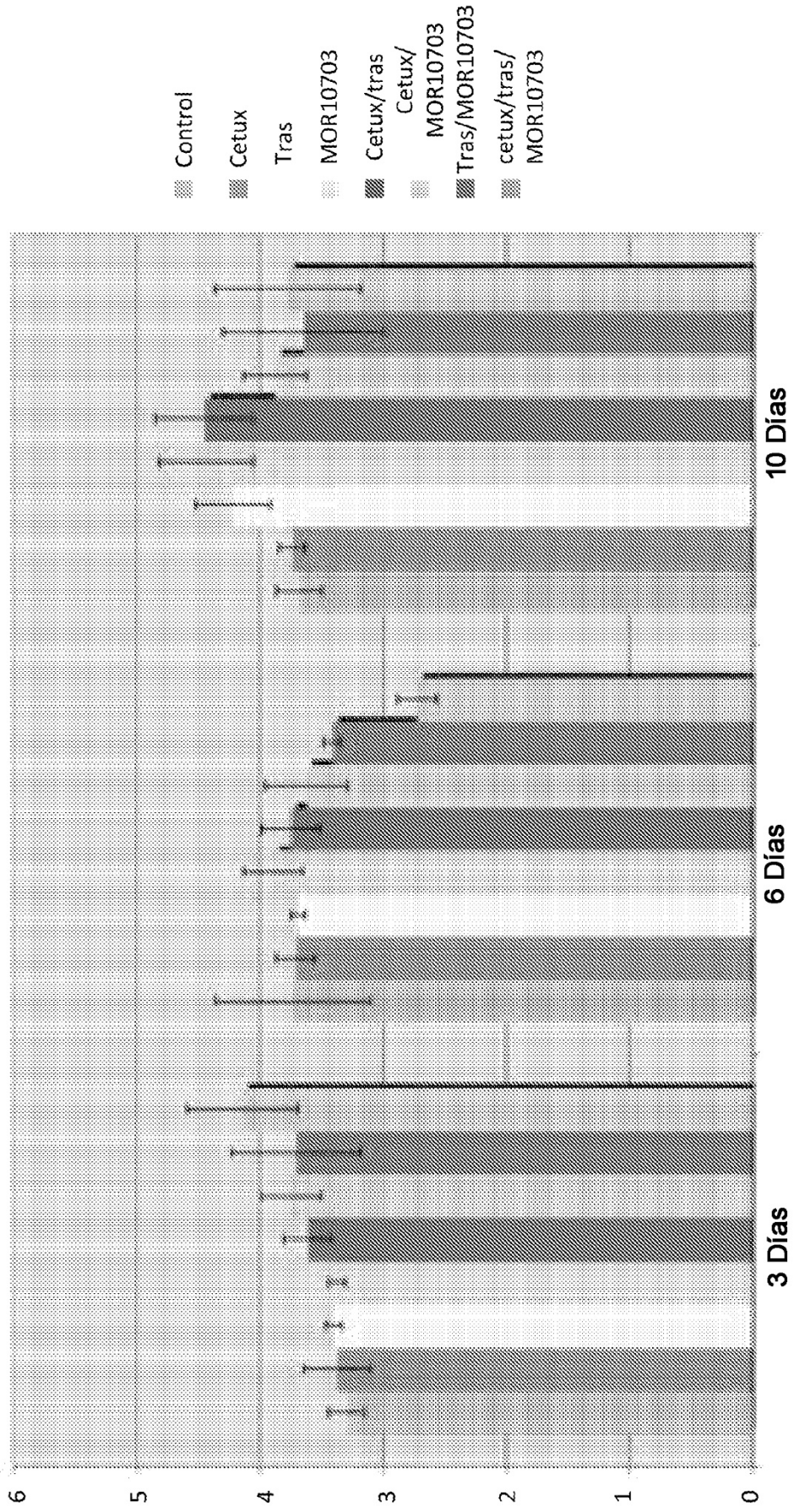


Figura 5A

DF14

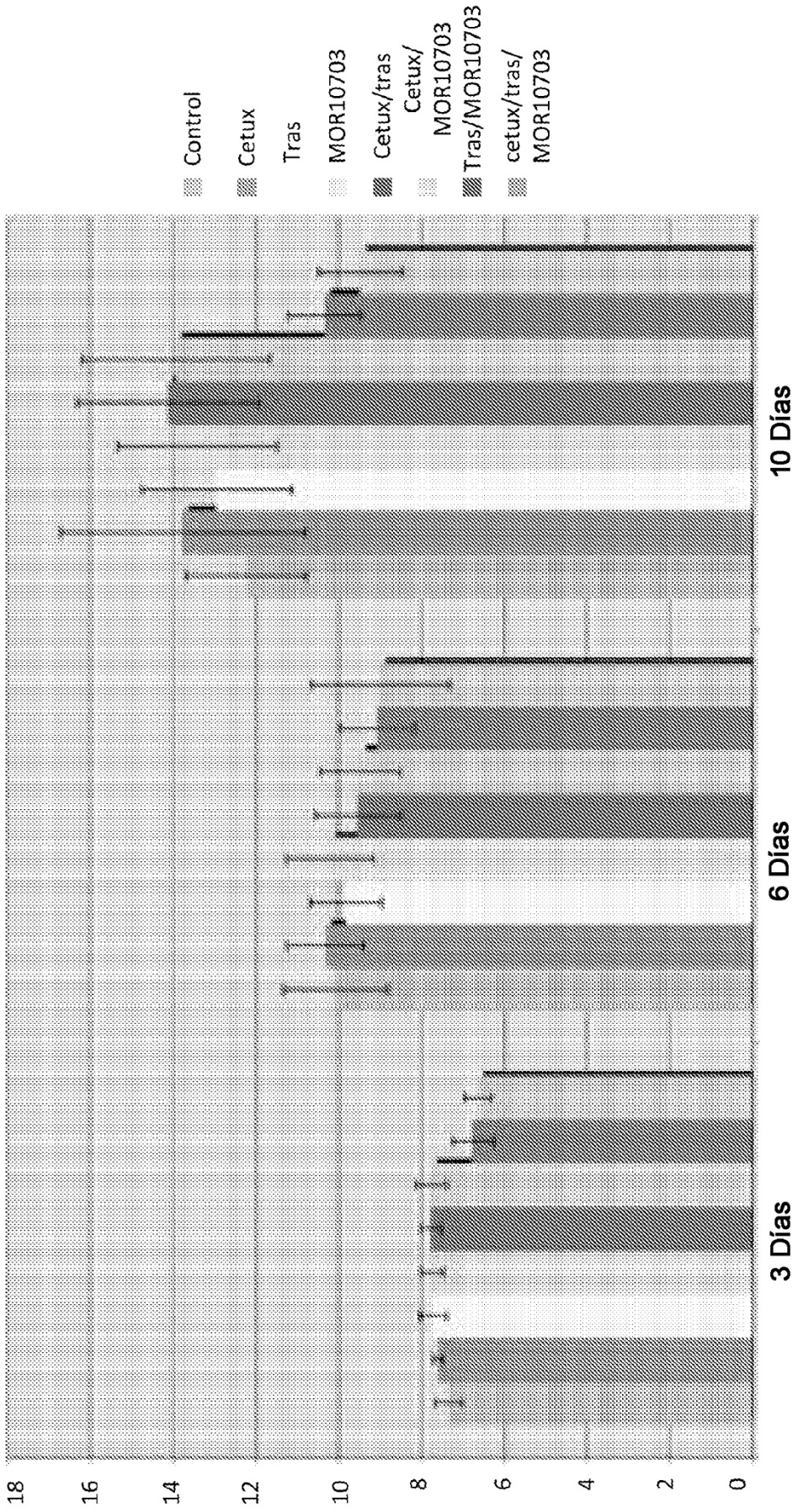


Figura 5B

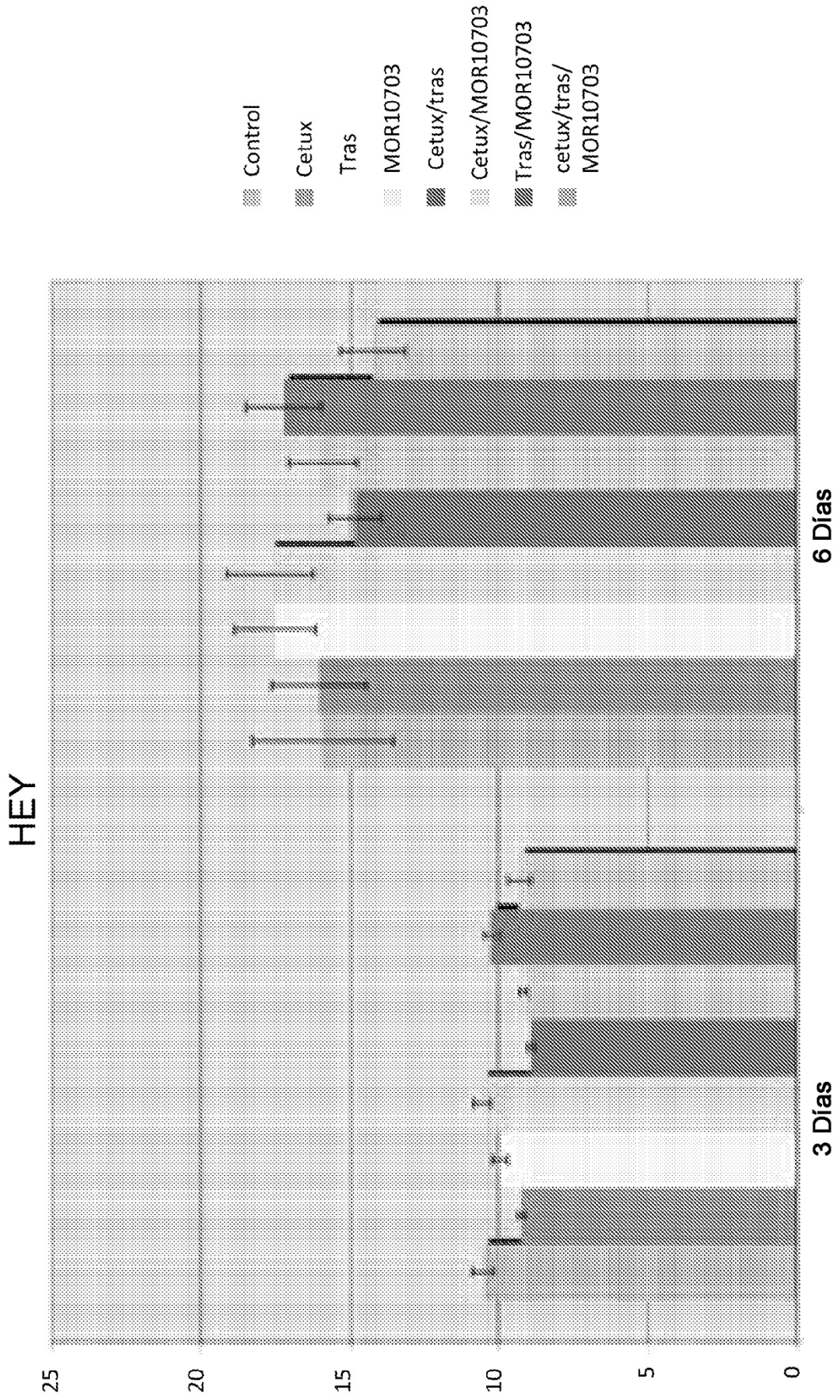


Figura 5C

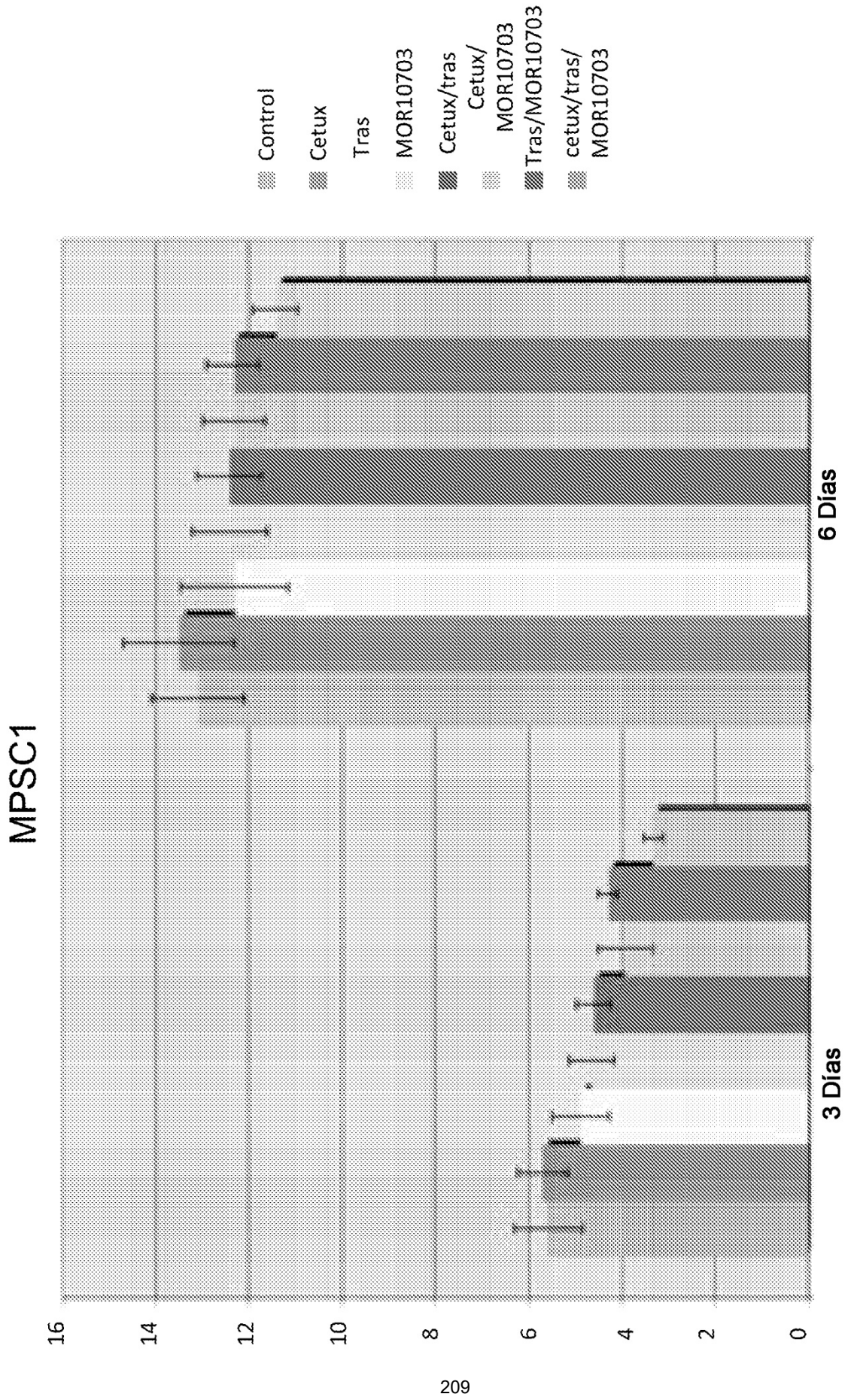


Figura 5D