

(11) Número de Publicação: **PT 2510006 T**

(51) Classificação Internacional:

C07K 16/28 (2016.01) **A61K 39/395** (2016.01)
A61P 35/00 (2016.01) **A61P 5/08** (2016.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2010.11.18**

(30) Prioridade(s): **2009.12.10 EP 09075546**

(43) Data de publicação do pedido: **2012.10.17**

(45) Data e BPI da concessão: **2016.11.09**
015/2017

(73) Titular(es):

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
ALFRED-NOBEL-STRASSE 10 40789 MONHEIM
AM RHEIN DE

(72) Inventor(es):

CHRISTIANE OTTO DE
SIEGMUND WOLF DE
CHRISTOPH FREIBERG DE
AXEL HARRENGA DE
SIMONE GREVEN DE

(74) Mandatário:

MARIA TERESA DELGADO
AVENIDA DA LIBERDADE, Nº 69, 3º D 1250-140 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **ANTICORPOS NEUTRALIZANTES DO RECEPTOR DA PROLACTINA E UTILIZAÇÃO TERAPÉUTICA DOS MESMOS**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO É DIRIGIDA AO ANTICORPO NEUTRALIZANTE DO RECEPTOR DA PROLACTINA 006-H08, BEM COMO A FORMAS MATURADAS DOS MESMOS, E FRAGMENTOS DE LIGAÇÃO DE ANTIGÉNIO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS E SUA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE DISTÚRBIOS BENIGNOS E INDICAÇÕES MEDIADAS PELO RECEPTOR DA PROLACTINA TAIS COMO ENDOMETRIOSE, ADENOMIOSE, CONTRACEÇÃO FEMININA NÃO-HORMONAL, DOENÇA MAMÁRIA BENIGNA E MASTALGIA, INIBIÇÃO DE LACTAÇÃO, HIPERPLASIA BENIGNA DE PRÓSTATA, FIBROIDES, PERDA DE CABELO HIPER E NORMOPROLACTINÉMICA, E COTRATAMENTO EM TERAPÉUTICA HORMONAL COMBINADA PARA INIBIR A PROLIFERAÇÃO DE CÉLULAS EPITELIAIS MAMÁRIAS. OS ANTICORPOS DA INVENÇÃO BLOQUEIAM A SINALIZAÇÃO MEDIADA PELO RECEPTOR DA PROLACTINA.

RESUMO**"ANTICORPOS NEUTRALIZANTES DO RECEPTOR DA PROLACTINA E
UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA DOS MESMOS"**

A presente invenção é dirigida ao anticorpo neutralizante do recetor da prolactina 006-H08, bem como a formas maturadas dos mesmos, e fragmentos de ligação de antigénio, composições farmacêuticas contendo os mesmos e sua utilização no tratamento ou prevenção de distúrbios benignos e indicações mediadas pelo recetor da prolactina tais como endometriose, adenomiose, contraceção feminina não-hormonal, doença mamária benigna e mastalgia, inibição de lactação, hiperplasia benigna de próstata, fibroides, perda de cabelo hiper e normoprolactinémica, e co-tratamento em terapêutica hormonal combinada para inibir a proliferação de células epiteliais mamárias. Os anticorpos da invenção bloqueiam a sinalização mediada pelo recetor da prolactina.

DESCRIÇÃO

"ANTICORPOS NEUTRALIZANTES DO RECEPTOR DA PROLACTINA E UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA DOS MESMOS"

A presente invenção é dirigida ao anticorpo do recetor da prolactina 006-H08 e proporciona regiões recombinantes de ligação de antigénio e anticorpos e fragmentos funcionais contendo tais regiões de ligação a antigénio que especificamente ligam e neutralizam o recetor da prolactina, sequências de ácido nucleico que codificam os anticorpos anteriores, vetores contendo os mesmos, composições farmacêuticas contendo os mesmos e seu utilização no tratamento ou prevenção de doenças e indicações benignas que se beneficiam da inibição da sinalização mediada por recetor da prolactina tais como endometriose, adenomiose, contraceção feminina não hormonal, doença mamária benigna, mastalgia, inibição da lactação, hiperplasia benigna da próstata, fibroides bem como perda capilar hiper e normoprolactinémica, e co-tratamento em terapêutica hormonal combinada para inibir a proliferação de células epiteliais mamárias.

Há uma necessidade médica não satisfeita de tratamento de várias doenças e indicações benignas tais como endometriose, adenomiose, contraceção feminina não hormonal, doença mamária benigna, mastalgia, inibição da lactação, hiperplasia benigna da próstata, fibroides, perda capilar híper e normoprolactinémica, e prevenção da proliferação de células epiteliais mamárias em terapêutica hormonal combinada (isto é, estrogénio mais progestina).

A prolactina (PRL) é uma hormona polipeptídica composta por 199 aminoácidos. PRL pertence à família da hormona de crescimento (GH) e lactogénio placentário (PL) das hormonas polipeptídicas e é sintetizada nas células lactotróficas da pituitária e em vários tecidos

extrapituitários tais como linfócitos, células epiteliais mamárias, o miométrio, e a próstata. Dois promotores diferentes regulam a síntese de PRL pituitária e extrapituitária (BioEssays 28:1051-1055, 2006).

PRL liga ao recetor de PRL (PRLR), um recetor de transmembrana simples que pertence à superfamília do recetor de citocina da classe 1 (Endocrine Reviews 19:225-268, 1998). O PRLR existe em três isoformas diferentes, forma curta, longa, e intermediária, que podem ser distinguidas pelo comprimento das suas caudas citoplásmicas. Após ligação ao ligando, um processo sequencial leva à ativação do PRLR. PRL interage por meio do seu sítio de ligação 1 com uma molécula do PRLR e posteriormente atrai por meio do seu sítio de ligação 2 uma segunda molécula de recetor levando a um dímero ativo dos PRLRs. A dimerização de PRLR leva à ativação predominante da via de JAK/STAT (Janus Quinase/Transdutores de Sinal e Ativadores da Transcrição). Após dimerização do recetor, JAKs (predominantemente JAK2) associados com o recetor, transfosforilam e ativam-se entre si. Além disso o PRLR é também fosforilado e pode ligar ao domínio SH2 contendo proteínas tais como STATs. As STATs ligadas ao recetor são subsequentemente fosforiladas, dissociam-se do recetor e deslocam-se para o núcleo onde estimulam a transcrição dos genes alvo. Além disso, foram descritas a ativação da via de Ras-Raf-MAPK e ativação da src quinase citoplásmica por PRLRs (para revisão Endocrine Reviews 19:225-268, 1998).

A sinalização mediada por PRLR representa um papel numa variedade de processos tais como desenvolvimento da glândula mamária, lactação, reprodução, crescimento de tumores mamários e da próstata, doenças autoimunes, crescimento e metabolismo gerais, e imunomodulação (Endocrine Reviews 19:225-268, 1998; Annu. Rev. Physiol. 64:47-67, 2002).

Atualmente, a interferência completa com sinalização

mediada por PRLR não é possível. O único modo para interferir com a sinalização mediada por PRLR é a inibição da secreção de PRL pituitária mediante a utilização de bromocriptina e outros agonistas do recetor de dopamina 2 (Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism 2(10): 571-581, 2006). Estes agentes, porém, não suprimem a síntese de PRL extrapituitária que pode compensar de forma bem-sucedida a inibição da síntese de PRL pituitária levando a sinalização mediada por PRLR quase intacta (Endocrine Reviews 19:225-268,1998). Como tal, não é surpreendente que os agonistas do recetor de dopamina do tipo 2 não fossem benéficos em pacientes que sofrem de cancro mamária ou doenças autoimunes, tais como lúpus sistémico ou artrite reumatoide (Breast Cancer Res. 14:289-29, 1989; Lupus 7:414-419, 1998) embora a prolactina tenha estado implicada nestas doenças. A síntese de prolactina local em células ou linfócitos de cancro mamária, que representa um papel crucial em carcinomas mamários ou doenças autoimunes, respetivamente, não foi bloqueada pelos agonistas do recetor de dopamina.

Martinez *et al.* descrevem que o PRLR é expresso em endométrio normal mas não em tecido endométrico (Acta Obstetrica and Gynecologica Scandinavia (2002), 81 (1), 5-10). Bohnet *et al.* divulgam que o tratamento de ratos com anticorpos anti-PRLR resulta na inibição da lactação, isto é, os anticorpos antagonizam a sinalização mediada por PRLR (Endocrinology Society (1978), 102 (6), 1657-1661). Sissom *et al.* divulgam a utilização de um anticorpo anti-PRLR *in vivo* para a inibição de um carcinoma mamário e hipertrofia da próstata em ratinhos macho hiperprolactinémicos (American Journal of Pathology, American Society for Investigative Pathology (1988) 133 (3) 589-595. O documento EP 2025683 (Inst Nat Sante Rech Med (2009) divulga variantes de prolactina como antagonistas de PRLR para o tratamento de doenças envolvendo efeitos mediados por PRLR,

por exemplo tumores benignos ou malignos da mama, próstata, hiperprolactinemia, distúrbios reprodutivos, hipermastia. Foitzik *et al.* discutem os efeitos da prolactina sobre a perda capilar e sugerem a utilização de antagonistas do recetor de prolactina para o tratamento da perda capilar (Aktuelle Dermatologie, 31 (3), 109-116.

Apesar das tentativas mencionadas acima para proporcionar meios para o tratamento ou prevenção de doenças e indicações benignas tais como endometriose, adenomiose, contraceção feminina não hormonal, doença mamária benigna e mastalgia, inibição da lactação, hiperplasia benigna da próstata, fibroides, perda capilar hiper e normoprolactinémica, e co-tratamento em terapêutica hormonal combinada para a prevenção da proliferação de células epiteliais mamárias nenhum composto está ainda disponível para satisfazer essa necessidade. É, como tal, um objetivo da presente invenção, solucionar esse problema proporcionando compostos que sejam terapêuticos para estas doenças e indicações benignas.

Atualmente foram identificados novos anticorpos que são específicos e têm uma afinidade elevada para PRLR e deste modo neutralizam a sinalização mediada por PRLR e que podem fornecer um benefício terapêutico ao indivíduo. O bloqueio da ativação de PRLR mediante neutralização dos anticorpos de PRLR leva a uma inibição completa da sinalização mediada por PRLR. Em contraste, os agonistas do recetor da dopamina somente podem interferir com a sinalização mediada por PRLR potenciada em resposta à secreção elevada de prolactina pituitária, mas não com a sinalização mediada por PRLR potenciada devido a uma mutação de PRLR ativadora ou devido à produção localmente elevada da prolactina.

Como tal, o problema é solucionado pelo proporcionamento do anticorpo 006-H08, e os fragmentos de ligação a antigénio do mesmo, ou variantes dos mesmos para

o tratamento das doenças e indicações benignas mencionadas acima, que ligam ao PRLR com afinidade elevada, neutralizam eficazmente a sinalização mediada por PRLR, e que têm preferentemente reatividade cruzada com PRLR de outras espécies tais como *Macacca mulatta* e *Macacca fascicularis*, *Mus musculus* ou *Rattus norvegicus*.

Alguns anticorpos de PRLR foram já descritos no pedido WO2008/022295 (Novartis) e na patente U.S. 7.422.899 (Biogen). A presente invenção baseia-se na descoberta de novos anticorpos que são específicos e têm uma afinidade elevada para PRLR e deste modo neutralizam a sinalização mediada por PRLR e que podem fornecer um benefício terapêutico ao indivíduo (as sequências dos novos anticorpos são conforme nas SEQ ID N°: 34, 40, 46, e 52). Os anticorpos da invenção, que podem ser humanos ou humanizados ou quiméricos ou humanos manipulados, podem ser utilizados em muitos contextos que são descritos mais completamente no presente documento.

Como tal um objetivo da presente invenção é um anticorpo ou fragmento de ligação a antigénio, por meio do qual o dito anticorpo antagoniza a sinalização mediada por recetor da prolactina.

Os novos anticorpos "002-H06", "002-H08", "006-H07", "001-E06", "005-C04" são o tema principal dos pedidos correspondentes.

A caracterização *in vivo* destes anticorpos em modelos de ratinho de doença somente é possível com um anticorpo exibindo reatividade cruzada para o recetor de prolactina de ratinho. Somente o anticorpo 005-C04, que é divulgado num pedido correspondente, mostra reatividade cruzada suficiente para o recetor de prolactina de ratinho e é como tal o único anticorpo que pode ser utilizado em modelos *in vivo* de ratinho. Os resultados obtidos com este anticorpo provam como tal como um substituto daa eficácia geral para todos os outros anticorpos neutralizantes do recetor da

prolactina que são divulgados nos pedidos correspondentes nos modelos de doença analisados.

Os anticorpos foram caracterizados em vários sistemas celulares para determinar a sua especificidade para espécies e a sua potência bem como eficácia em paradigmas de leitura diferentes que tratam da inativação da sinalização mediada por PRLR (vejam-se os Exemplos 5 - 10). Foram executados ensaios de proliferação com células Nb2-11 de rato (Exemplo 6, Figura 6) ou células Ba/F ou estavelmente transfetadas com o PRLR humano (Exemplo 5, Figura 5) ou o PRLR de ratinho (Exemplo 10, Figura 10). Enquanto o anticorpo da Novartis XHA 06.983 não mostrou atividade sobre o PRLR de rato e de ratinho, o anticorpo da Novartis XHA06.642 mostrou atividade sobre o PRLR de rato mas não sobre o PRLR de ratinho. XHA 06.642 inibiu a sinalização mediada por PRLR humano (Exemplos 5, 7, 8). O novo anticorpo da presente invenção 006-H08 mostrou a potência mais elevada com respeito à inibição de proliferação das células Ba/F estavelmente transfetadas com o PRLR humano (Exemplo 5, Figura 5). O novo anticorpo 005-C04 de um pedido correspondente foi o único anticorpo que mostrou reatividade cruzada no PRLR de ratinho (Exemplo 10, 9) e humano (Exemplos 5, 7, 8). Em contraste com o anticorpo da Novartis XHA06.642, o novo anticorpo 005-C04 é como tal adequado para testar a inibição da sinalização mediada por PRLR em modelos de ratinho. Todos os outros anticorpos descritos neste pedido ou nos pedidos correspondentes são específicos para o PRLR humano. Além dos ensaios de proliferação celular (Exemplos 5, 6, 10), foram executados ensaios de repórter de luciferase utilizando células HEK293 estavelmente transfetadas com o PRLR ou humano (Exemplo 8) ou de ratinho (Exemplo 9) e transitoriamente transfetadas com um gene repórter de luciferase sob o controlo de LHREs (elementos lactogénicos de resposta hormonal). Utilizando estes sistemas a

incapacidade do anticorpo da Novartis XHA06.642 de bloquear eficazmente a sinalização mediada por PRLR murina tornou-se novamente evidente (Exemplo 9). Em contraste, o novo anticorpo 005-C04 (pedido correspondente) bloqueou a ativação do gene repórter de luciferase pelo PRLR de ratinho (Exemplo 9). Foi utilizada fosforilação de STAT5 em células T47D humanas como leitura adicional para analisar a atividade inibidora dos anticorpos no PRLR humano (Exemplo 7, Figura 7). Conforme esperado, os anticorpos não específicos foram inativos em todos os paradigmas experimentais analisados.

A presente invenção refere-se a métodos para inibir o crescimento de células PRLR-positivas e a progressão das doenças e indicações benignas mencionadas acima proporcionando anticorpos anti-PRLR. São proporcionados anticorpos monoclonais humanos, fragmentos de ligação a antigénio dos mesmos, e variantes dos anticorpos e fragmentos, que ligam especificamente ao domínio extracelular (ECD) de PRLR (SEQ ID N°: 70) ou variantes polimórficas humanas da SEQ ID N°: 70 tais como as variantes I146L e I76V sendo descritas em PNAS 105 (38), 14533, 2008, e J. Clin. Endocrinol. Metab. 95 (1), 271, 2010.

É também divulgado um anticorpo que liga a epítomos do domínio extracelular do recetor da prolactina e variantes polimórficas humanas do mesmo, por meio do qual a sequência de aminoácidos do domínio extracelular do recetor da prolactina corresponde à SEQ ID N°: 70, e a sequência de ácidos nucleicos corresponde à SEQ ID N°: 71.

Os anticorpos, fragmentos de ligação a antigénio, e variantes dos anticorpos e fragmentos da invenção são compreendidos por uma região variável de cadeia leve e uma região variável de cadeia pesada. Variantes dos anticorpos ou fragmentos de ligação de antigénio contemplados na invenção são moléculas em que a atividade de ligação do

anticorpo ou fragmento de ligação a antigénio de anticorpo para PRLR é mantida (para as sequências veja-se o Quadro 5).

Também é divulgado um anticorpo ou fragmento de ligação a antigénio, por meio do qual o anticorpo ou o fragmento de ligação a antigénio compete com o anticorpo 006-H08 ou variantes maduras definidas dos mesmos. As sequências dos anticorpos e as suas variantes maduras são ilustradas no quadro 5.

Também é divulgado um anticorpo ou fragmento de ligação a antigénio,

- a. por meio do qual as sequências de aminoácido das regiões variáveis pesada e leve são pelo menos 60%, mais preferentemente 70%, mais preferentemente 80%, ou 90%, ou ainda mais preferentemente 95% idênticas à SEQ ID N°: 34 para o domínio variável de cadeia pesada e, idênticas à SEQ ID N°: 40 para o domínio variável de cadeia leve, ou
- b. por meio do qual para as formas maduras do anticorpo 006-H08 as sequências de aminoácido do domínio variável de cadeia pesada e cadeia leve são pelo menos 60%, mais preferentemente 70%, mais preferentemente 80%, ou 90%, ou ainda mais preferentemente 95% idêntica às mesmas, ou
- c. por meio do qual as sequências de aminoácido das CDRs são pelo menos 60%, mais preferentemente 70%, mais preferentemente 80%, mais preferentemente 90%, ou até mesmo mais preferentemente 95% idênticas à SEQ ID N°: 1, 7, e 13 para o domínio de cadeia pesada, e à SEQ ID N°: 18, 24, e 29 para o domínio variável de cadeia leve.

Numa forma de realização adicional são divulgados um anticorpo ou fragmento de ligação a antigénio compreendendo as CDRs do anticorpo 006-H08, por meio do qual a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 7 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 18 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e

- a SEQ ID NO: 29 corresponde a LCDR3, e por meio do qual
- a. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 74 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 78 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 90 corresponde a LCDR3; ou
 - b. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 75 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 82 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 91 corresponde a LCDR3; ou
 - c. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 7 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 82 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 29 corresponde a LCDR3; ou
 - d. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 7 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 86 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 29 corresponde a LCDR3; ou
 - e. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 74 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 87 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 100 corresponde a LCDR3; ou
 - f. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 74 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 87 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 92 corresponde a LCDR3; ou
 - g. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 74 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 89 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde

- a LCDR2 e a SEQ ID NO: 93 corresponde a LCDR3; ou
- h. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 74 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 79 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 101 corresponde a LCDR3, ou
- i. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 76 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 89 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 90 corresponde a LCDR3; ou
- j. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 7 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 18 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 100 corresponde a LCDR3; ou
- k. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 7 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 18 da cadeia leve variável corresponde a LCDR 1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 97 corresponde a LCDR3; ou
- l. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 7 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 18 da cadeia leve variável corresponde a LCDR 1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 98 corresponde a LCDR3; ou
- m. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 74 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 83 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 99 corresponde a LCDR3; ou
- n. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 7 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO:

13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 18 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 96 corresponde a LCDR3; ou

o. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 7 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 18 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 94 corresponde a LCDR3; ou

p. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 74 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 88 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 90 corresponde a LCDR3; ou

q. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 74 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 81 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 95 corresponde a LCDR3; ou

r. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 75 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 18 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 29 corresponde a LCDR3; ou

s. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 77 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 18 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 29 corresponde a LCDR3; ou

t. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 7 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 80 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 29 corresponde a LCDR3; ou

u. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 7 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO:

13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 85 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 29 corresponde a LCDR3 9; ou v. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 7 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 84 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 29 corresponde a LCDR3

Numa forma de realização é divulgado o anticorpo humano 006-H08, ou a forma madura do mesmo, por meio do qual o anticorpo

- a. 006-H08 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 46, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 34, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 52, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 40,
- b. 006-H08 12-2 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 331, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 143, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 353, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO:165,
- c. 006-H08 13-2 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 332, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 144, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 354, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO:166,
- d. 006-H08 13-6-1 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 333, e uma sequência

de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 145, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 355, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO:167,

e. 006-H08 14-6-0 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 334, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 146, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 356, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO:168,

f. 006-H08 15-5 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 335, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 147, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 357, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO:169,

g. 006-H08 19-1 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 336, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 148, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 358, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO:170,

h. 006-H08 29-1 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 337, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 149, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 359, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO:171,

i. 006-H08 32-2 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 338, e uma sequência de

aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 150, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 360, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO:172,

j. 006-H08 33-0 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 339, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 151, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 361, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO:173,

k. 006-H08 33-16-0 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 340, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 152, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 362, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO:174,

l. 006-H08 35-17-1 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 341, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 153, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 363, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO:175,

m. 006-H08-35-17-4 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 342, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 154, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 364, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO:176,

n. 006-H08-35-1 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 343, e uma sequência de

aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 155, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 365, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO:177,

o. 006-H08-36-17-0 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 344, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 156, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 366, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO:178,

p. 006-H08-37-19-0 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 345, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 157, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 367, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 179,

q. 006-H08-39-7 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 346, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 158, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 368, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO:180,

r. 006-H08-48-5 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 347, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 159, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 369, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 181,

s. 006-H08-53-27-0 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 348, e uma sequência

de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 160, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 370, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 182, t. 006-H08-59-30-0 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 349, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 161, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 371, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO:183, u. 006-H08-63-32-4 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 350, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 162, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 372, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO:184, v. 006-H08-65-33-2 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 351, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 163, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 373, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO:185, w. 006-H08-68-35-2 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 352, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 164, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 374, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO:186.

Também é divulgado um anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno dos anticorpos mencionados acima são divulgados por meio do qual

- a. o anticorpo contém uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das CDRs que correspondem às SEQ ID N°: 1, 7, 13, 18, 24, 29, ou
- b. o anticorpo contém uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das CDRs que correspondem às SEQ ID N°: 1, 74, 13, 78, 24, 90, ou
- c. o anticorpo contém uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das CDRs que correspondem às SEQ ID N°: 1, 75, 13, 82, 24, 91, ou
- d. o anticorpo contém uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das CDRs que correspondem às SEQ ID N°: 1, 7, 13, 82, 24, 29, ou
- e. o anticorpo contém uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das CDRs que correspondem às SEQ ID N°: 1, 7, 13, 86, 24, 29, ou
- f. o anticorpo contém uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das CDRs que correspondem às SEQ ID N°: 1, 74, 13, 87, 24, 100, ou
- g. o anticorpo contém uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das CDRs que correspondem às SEQ ID N°: 1, 74, 13, 87, 24, 92 ou
- h. o anticorpo contém uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das CDRs que correspondem às SEQ ID N°: 1, 74, 13, 89, 24, 93 ou
- i. o anticorpo contém uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das CDRs que correspondem às SEQ ID N°: 1, 74, 13, 79, 24, 101 ou
- j. o anticorpo contém uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das CDRs que correspondem às SEQ ID N°: 1, 76, 13, 89, 24, 90 ou
- k. o anticorpo contém uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das CDRs que correspondem às SEQ ID N°: 1, 7, 13, 18, 24, 100 ou
- l. o anticorpo contém uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das CDRs que correspondem às SEQ ID N°: 1, 7, 13,

18, 24, 97 ou

m. o anticorpo contém uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das CDRs que correspondem às SEQ ID N°: 1, 7, 13, 18, 24, 98 ou

n. o anticorpo contém uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das CDRs que correspondem às SEQ ID N°: 1, 74, 13, 83, 24, 99 ou

o. o anticorpo contém uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das CDRs que correspondem às SEQ ID N°: 1, 7, 13, 18, 24, 96 ou

p. o anticorpo contém uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das CDRs que correspondem às SEQ ID N°: 1, 7, 13, 18, 24, 94 ou

q. o anticorpo contém uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das CDRs que correspondem às SEQ ID N°: 1, 74, 13, 88, 24, 90 ou

r. o anticorpo contém uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das CDRs que correspondem às SEQ ID N°: 1, 74, 13, 81, 24, 95 ou

s. o anticorpo contém uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das CDRs que correspondem às SEQ ID N°: 1, 75, 13, 18, 24, 29 ou

t. o anticorpo contém uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das CDRs que correspondem às SEQ ID N°: 1, 77, 13, 18, 24, 29 ou

u. o anticorpo contém uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das CDRs que correspondem às SEQ ID N°: 1, 7, 13, 80, 24, 29 ou

v. o anticorpo contém uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das CDRs que correspondem às SEQ ID N°: 1, 7, 13, 85, 24, 29 ou

w. o anticorpo contém uma, duas, três, quatro, cinco ou seis das CDRs que correspondem às SEQ ID N°: 1, 7, 13, 84, 24, 29.

Noutra forma de realização da presente invenção o

anticorpo 006-H08 consiste numa região de ligação a antigénio que liga especificamente ou tem uma afinidade elevada para uma ou mais regiões de PRLR, cuja sequência de aminoácidos é ilustrada pela SEQ ID N°: 70, posição de aminoácido 1 a 210, por meio do qual a afinidade é pelo menos 100 nM, preferentemente menos que cerca de 100 nM, mais preferentemente menos que cerca de 30 nM, ainda mais preferido com uma afinidade de menos que cerca de 10 nM ou ainda mais preferentemente com uma afinidade menos que 1 nM, ou ainda mais preferentemente com uma afinidade de menos de 30 pM.

Também objeto da presente invenção é o anticorpo 006-H08 mencionado acima, em que a constante pesada é uma IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4 modificada ou não modificada.

O Quadro 1 proporciona um resumo das constantes de dissociação e taxas de dissociação dos anticorpos representativos da invenção, conforme determinado por meio de ressonância de plasmão de superfície (Biacore) com domínios extracelulares monoméricos de PRLR (SEQ ID N°: 70) sobre anticorpos diretamente imobilizados.

Quadro 1: Constantes de dissociação monovalentes e taxas de dissociação do domínio extracelular de PRLR humano expresso em células HEK293 determinadas para moléculas de IgG1 humana anti-PRLR através de ressonância de plasmão de superfície

Anticorpo	K _D [M]	kd [1/s]
006-H08	0,7 x 10 ⁻⁹	2,4 x 10 ⁻⁴
002-H06	2,7 x 10 ⁻⁹	5,4 x 10 ⁻⁴
002-H08	1,8 x 10 ⁻⁹	2,0 x 10 ⁻⁴
006-H07	2,0 x 10 ⁻⁹	1,3 x 10 ⁻³
001-E06	15,8 x 10 ⁻⁹	4,8 x 10 ⁻³
005-C04	12,2 x 10 ⁻⁹	9,3 x 10 ⁻³
HE06.642	0,3 x 10 ⁻⁹	3,2 x 10 ⁻⁴
XHA06.642	1,2 x 10 ⁻⁹	1,3 x 10 ⁻⁴
XHA06.983	0,2 x 10 ⁻⁹	1,7 x 10 ⁻⁴

O formato de IgG1 foi utilizado para a determinação de afinidade com base em células, determinada por meio de classificação de células ativadas por fluorescência (FACS) combinada com análise de Scatchard.

O Quadro 2 denota a resistência da ligação de anticorpos de IgG representativos na linha celular de cancro mamária humano T47D e linha celular de linfoma de rato Nb2.

Quadro 2: Potência de ligação com base em células dos anticorpos de anti-PRLR conforme determinado por FACS na linha celular de cancro de mama humano T47D e linha celular de linfoma de rato NB2

Anticorpo	EC ₅₀ [M]	
	T47D	Nb2
006-H08	1,3 x 10 ⁻⁹	Nenhuma ligação
006-H07	0,4 x 10 ⁻⁹	Nenhuma ligação
001-E06	1,8 x 10 ⁻⁹	1,2 x 10 ⁻³
005-C04	1,9 x 10 ⁻⁹	0,5 x 10 ⁻⁹
HE06.642	1,8 x 10 ⁻⁹	0,9 x 10 ⁻⁹
XHA06.642	1,5 x 10 ⁻⁹	1,1 x 10 ⁻⁹
XHA06.983	0,3 x 10 ⁻⁹	Nenhuma ligação

GERAÇÃO DE ANTICORPOS

Para isolar um painel de anticorpos capazes de bloquear funcionalmente o PRLR humano e de ratinho, foram investigados em paralelo dois formatos da biblioteca de exibição de fago de anticorpo humano sintético chamada n-CoDeR® de Bioinvent (Söderlind et al. 2000, Nature Bio Technology. 18, 852-856.), expressando fragmentos scFv e Fab, respetivamente. Os alvos utilizados para a seleção de scFv ou Fab foram o ECD solúvel de PRLR humano (posições de aminoácido 1 a 210 da SEQ ID NO. 70) e PRLR de ratinho (posições de aminoácido 1 a 210 da SEQ ID N°: 72), aplicados como variante biotinilada (biotina de NHS-LC,

Pierce) e não-biotinilada bem como a linha celular de cancro mamária humano T47D expressando PRLR.

Foi utilizada uma combinação de várias abordagens em tecnologia de exibição de fago (PDT) para isolar anticorpos monoclonais -específicos de PRLR humanos de afinidade elevada, por meio de uma combinação de proteína e técnicas de adesão a superfície sólida de células inteiras e através do desenvolvimento de ferramentas específicas. As ferramentas de adesão a superfície sólida e métodos de triagem incluem o ECD do PRLR humano e de ratinho expressos recombinantemente em fusão com um domínio Fc (R&D Systems, n.º de catálogo 1167-PR e 1309-PR, respetivamente; pos. 1-216 das SEQ ID N.º: 70 e 72, respetivamente, cada uma fundida ao domínio Fc de IgG1 humana, pos. 100 a 330 da IgG1 humana), o domínio extracelular do PRLR humano expresso recombinantemente em fusão com um marcador de seis histidinas (SEQ ID N.º: 70), as linhas celulares HEK293 e de linfoma de ratinho Ba/F cada uma estavelmente transfetada com o PRLR humano e de ratinho, respetivamente, e a linha celular de cancro mamária T47D e a célula de linfoma de rato Nb2 cada uma expressando naturalmente PRLR bem como o desenvolvimento de procedimentos de adesão a superfície sólida e ensaios de triagem capazes de identificar anticorpos neutralizantes que ligam preferentemente a PRLR exibido na superfície celular e que têm reatividade cruzada com PRLR de ratinho e rato (veja-se o exemplo 6 e 10).

Foi executada triagem primeiro identificando os ligantes para PRLR humano e eventualmente PRLR de ratinho em testes de ELISA utilizando antigénios expressos recombinantemente. Posteriormente, a ligação celular dos fragmentos Fab e scFv em células T47D foi examinada através de análises de FACS seguidas por testagem da atividade neutralizante destes agentes na sinalização intracelular. Para este propósito, foi determinada a inibição da fosforilação de PRLR, de STAT5 e de ERK1/2 em células T47D

(veja-se o exemplo 14). Os melhores scFvs e Fabs de bloqueio de função foram convertidos em moléculas de IgG1 total e testados para afinidades monovalentes ao ECD de PRLR e para atividade inibidora em ensaios de gene repórter de luciferase bem como em ensaios de proliferação com células com crescimento dependente de prolactina. A combinação destes métodos específicos permitiu o isolamento do novo anticorpo "006-H08", que é o tema principal da presente invenção, bem como dos anticorpos "002-H06", "002-H08", "006-H07", "001-E06", "005-C04", que são o tema principal dos pedidos correspondentes.

VARIANTES PEPTÍDICAS

Os anticorpos da invenção não estão limitados às sequências peptídicas específicas fornecidas no presente documento. Em vez disso, a invenção também incorpora variantes destes polipéptidos. Com referência à presente divulgação e tecnologias e referências convencionalmente disponíveis, o perito na especialidade será capaz de preparar, testar e utilizar variantes funcionais dos anticorpos divulgados no presente documento, enquanto apreciando que as variantes tendo a capacidade para ligar e bloquear funcionalmente PRLR caem dentro do âmbito da presente invenção.

Uma variante pode incluir, por exemplo, um anticorpo que tem pelo menos uma região de determinação de complementaridade (CDR) alterada (hiper-variável) e/ou domínio/posição de estrutura (FR) (variável), *vis-à-vis* uma sequência peptídica divulgada no presente documento. Para melhor ilustrar este conceito, segue-se uma breve descrição da estrutura de anticorpo.

Um anticorpo é composto por duas cadeias peptídicas, cada uma contendo um (cadeia leve) ou três (cadeia pesada) domínios constantes e uma região variável (VL, VH), dos quais esta última é em cada caso composta por quatro regiões FR (VH: HFR1, HFR2, HFR3, HFR4; VL: LFR1, LFR2,

LFR3, LFR4) e três CDRs interespaçadas (VL: LCDR1, LCDR2, LCDR3; VH: HCDR1, HCDR2, HCDR3). O sítio de ligação a antigénio é formado por uma ou mais CDRs, porém as regiões de FR proporcionam a estrutura estrutural para os CDRs e, conseqüentemente, representam um papel importante na ligação do antigénio. Alterando um ou mais resíduos de aminoácido numa CDR ou região FR, o perito na especialidade pode rotineiramente gerar sequências de anticorpo mutadas ou diversificadas que podem ser triadas contra o antigénio para propriedades novas ou melhoradas, por exemplo.

A Figura 12 proporciona os esquemas para numeração de cada posição de aminoácido nos domínios variáveis VL e VH. Quadros 3 (VH) e 4 (VL) delineiam as regiões de CDR para determinados anticorpos da invenção e comparam os aminoácidos numa posição dada entre si e com uma sequência consenso correspondente ou de "gene mestre", em que as regiões de CDR estão marcadas com "X". O Quadro 5 e 6 ajudam a atribuir os Números de SEQ ID aos anticorpos, fragmentos de anticorpo e variantes de PRLR proporcionados nesta invenção.

QUADRO 3: SEQUÊNCIAS DE VH

				-HCDR1- -	
001-E06 VH	QVELLES GGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTFS	S. YWMSWVRQ	APGKGLEWVS
002-H06 VH	QVELLES GGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTFA	N. YGLTWVRQ	APGKGLEWVA
002-H08 VH	QVELLES GGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTFS	S. YGMHWVRQ	APGKGLEWVS
005-C04 VH	EVQLLES GGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTFS	S. YWMHWVRQ	APGKGLEWVS
006-H07 VH	QVELLES GGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTFE	D. HGMSWVRQ	APGKGLEWVS
006-H08 VH	QVELLES GGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTFD	D. YGMSWVRQ	APGKGLEWVA
Consenso	EVQLLES GGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTXX	XXXXXXXXVRQ	APGKGLEWVX
				----HCDR2-----	-
001-E06 VH	SVSDT.GTDT	HYADSVKGRF	TISRDN SKNT	LYLQMN SLRA	EDTAVYYCAK
002-H06 VH	VISFN.GDKK	YYADSVKGRF	TISRDN SKNT	LYLQMN SLRA	EDTAVYYCAS
002-H08 VH	GVSWN.GSRT	HYADSVKGRG	TISRDN SKNT	LYLQMN SLRA	EDTAVYYCAR
005-C04 VH	DISSA.SSYT	NYADSVKGRF	TISRDN SKNT	LYLQMN SLRA	EDTAVYYCAR
006-H07 VH	LISWDDGSNK	YYADSVKGRF	TISRDN SKNT	LYLQMN SLRA	EDTAVYYCAT
006-H08 VH	VISYD.GSNK	YYADSVKGRF	TISRDN SQNT	LYLQMN SLRA	EDTAVYYCAS
Consenso	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXF	TISRDN SKNT	LYLQMN SLRA	EDTAVYYCXX
				--HCDR3-----	
001-E06 VH	TPLAYSSGWY	YFDYWGGGTL	VTVSS		
002-H06 VH	PLES....PV	AFDIWGGGTL	VTVSS		
002-H08 VH	G.....G	DFDIWGGGTL	VTVSS		
005-C04 VH	GLDA.....R	RM DYWGGGTL	VTVSS		
006-H07 VH	SLR.....AT	AFDIWGGGTL	VTVSS		
006-H08 VH	PLES....PV	AFDIWGGGTM	VIVSS		
Consenso	XXXXXXXXXX	XXXXWGGGTL	VTVSS		

QUADRO 4: SEQUÊNCIAS DE VL

				---LCDR1-----	
001-E06 VL	DIVLTQPPSA	SGTPGQRVTI	SCSGSSSNIG	S. NTVN WYQQ	LPGTAPKLLI
002-H06 VL	QSVLTQPPSA	SGTPGQRVTI	SCSGSYSNIG	G. NPVN WYQQ	LPGTAPKLLI
002-H08 VL	QSVLTQPPSA	SGTPGQRVTI	SCSGSSSNIG	S. NDVY WYQQ	LPGTAPKLLI
005-C04 VL	QSVLTQPPSA	SGTPGQRVTI	SCTGSSSNIG	AGYV VHWYQQ	LPGTAPKLLI
006-H07 VL	QSVLTQPPSA	SGTPGQRVTI	SCSGSSSNIG	N. NAVN WYQQ	LPGTAPKLLI
006-H08 VL	DIVLTQPPSA	SGTPGQRVTI	SCSGSNSNIG	S. NPVN WYQQ	LPGTAPKLLI
Consenso	QSVLTQPPSA	SGTPGQRVTI	SCXXXXXXXX	XXXXXXXXWYQQ	LPGTAPKLLI
				LCDR2	---LCDR3---
001-E06 VL	YRNYQRPSGV	PDRFSGSKSG	TSASLAISGL	RSEDEADYYC	QSYDSSLSG.
002-H06 VL	YGNSNRPSGV	PDRFSGSKSG	TSASLAISGL	RSEDEADYYC	QSYDSSLSG.
002-H08 VL	YDNINKRPSGV	PDRFSGSKSG	TSASLAISGL	RSEDEADYYC	QSYDSSLSGS
005-C04 VL	YRNYQRPSGV	PDRFSGSKSG	TSASLAISGL	RSEDEADYYC	AAWDDSLNG.
006-H07 VL	YSNNQRPSGV	PDRFSGSKSG	TSASLAISGL	RSEDEADYYC	AAWDDSLSG.
006-H08 VL	YDNINKRPSGV	PDRFSGSKSG	TSASLAISGL	RSEDEADYYC	QSYDTGLSG.
Consenso	YXXXXXXXXGV	PDRFSGSKSG	TSASLAISGL	RSEDEADYYX	XXXXXXXXXXXX
				-	
001-E06 VL	SVFGGGTKLT	VLGQ			
002-H06 VL	SVFGGGTKLT	VLGQ			
002-H08 VL	WVFGGGTKLT	VLGQ			
005-C04 VL	WVFGGGTKLT	VLGQ			
006-H07 VL	WVFGGGTKLT	VLGQ			
006-H08 VL	WVFGGGTKLT	VLGQ			
Consenso	XXFGGGTKLT	VLGQ			

Quadro 3: Sequências dos anticorpos

Anticorpo	HCDR1		HCDR2		HCDR3		LCDR1		LCDR2		LCDR3		Proteína VH		Proteína VL		Nucleótido VH		Nucleótido VL	
	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID
006-H08	1	7			13		18	24			29		34		40		46		52	
002-H06	2	8			13		19	25			30		35		41		47		53	
002-H08	3	9			14		20	24			31		36		42		48		54	
006-H07	4	10			15		21	26			32		37		43		49		55	
001-E06	5	11			16		22	27			30		38		44		50		56	
005-C04	6	12			17		23	28			33		39		45		51		57	
H206.642	-	-			-		-	-			-		58		61		64		67	
XHA05.642	-	-			-		-	-			-		59		62		65		68	
XHA06.983	-	-			-		-	-			-		60		63		66		69	
006-H08-12-2	1	74			13		78	24			90		143		165		331		353	
006-H08-13-2	1	75			13		82	24			91		144		166		332		354	
006-H08-13-6-1	1	7			13		82	24			29		145		167		333		355	
006-H08-14-6-0	1	7			13		86	24			29		146		168		334		356	
006-H08-15-5	1	74			13		87	24			100		147		169		335		357	
006-H08-19-1	1	74			13		87	24			92		148		170		336		358	
006-H08-29-1	1	74			13		89	24			93		149		171		337		359	
006-H08-32-2	1	74			13		79	24			101		150		172		338		360	
006-H08-33-0	1	76			13		89	24			90		151		173		339		361	
006-H08-33-16-0	1	7			13		18	24			100		152		174		340		362	
006-H08-35-17-1	1	7			13		18	24			97		153		175		341		363	
006-H08-35-17-4	1	7			13		18	24			98		154		176		342		364	
006-H08-35-1	1	74			13		83	24			99		155		177		343		365	
006-H08-36-17-0	1	7			13		18	24			96		156		178		344		366	
006-H08-37-19-0	1	7			13		18	24			94		157		179		345		367	

Anticorpo	HCDR1				HCDR2				HCDR3				LCDR1				LCDR2				LCDR3				Proteína VH		Proteína VL		Proteína Nucleótido		Nucleótido								
	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID									
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	158	159	160	161	180	181	182	183	346	347	348	349	368	369	370
006-H08-39-7	1	74	13	13	88	24	24	90	158	159	160	161	180	181	182	183	346	347	348	349	368	369	370	371															
006-H08-48-5	1	74	13	13	81	24	24	95	158	159	160	161	180	181	182	183	346	347	348	349	368	369	370	371															
006-H08-53-27-0	1	75	13	13	18	24	24	29	158	159	160	161	180	181	182	183	346	347	348	349	368	369	370	371															
006-H08-59-30-0	1	77	13	13	18	24	24	29	158	159	160	161	180	181	182	183	346	347	348	349	368	369	370	371															
006-H08-63-32-4	1	7	13	13	80	24	24	29	158	159	160	161	180	181	182	183	346	347	348	349	368	369	370	371															
006-H08-65-33-2	1	7	13	13	85	24	24	29	158	159	160	161	180	181	182	183	346	347	348	349	368	369	370	371															
006-H08-68-35-2	1	7	13	13	84	24	24	29	158	159	160	161	180	181	182	183	346	347	348	349	368	369	370	371															

Quadro 6: Sequências de variantes de PRLR

Anticorpo	SEQ ID
ECD PRLR humano (Proteína)	70
ECD PRLR humano (Nucleótido)	71
ECD PRLR de ratinho (Proteína)	72
ECD PRLR de ratinho (Nucleótido)	73

O perito na especialidade pode utilizar os dados nas Quadros 3, 4 e 5 para projetar as variantes peptídicas que estão dentro do âmbito da presente invenção. É preferido que as variantes sejam construídas alterando os aminoácidos dentro de uma ou mais regiões de CDR; uma variante pode também ter uma ou mais regiões de estrutura (FR) alteradas. Por exemplo, um domínio de FR peptídico poderia ser alterado onde houver um desvio num resíduo comparado com uma sequência de linha germinal. Com referência a uma comparação dos anticorpos novos com a sequência de consenso ou de "gene mestre" correspondente, que são listadas na Fig. 12, os resíduos candidatos que podem ser alterados incluem, por exemplo, os seguintes:

- resíduo lisina (K) na posição 75 para glutamina (Q) em VH 006-H08 (SEQ ID 34)
- resíduo leucina (L) na posição 108 para metionina (M) em VH 006-H08 (SEQ ID 34)
- resíduo treonina (T) na posição 110 para isoleucina (I) em VH 006-H08 (SEQ ID 34)
- resíduo fenilalanina (F) na posição 67 para leucina (L) em VH 002-H08 (SEQ ID 36).

Além disso, podem ser obtidas variantes por maturação, isto é, utilizando um anticorpo como ponto de partida para otimização diversificando um ou mais resíduos de aminoácido no anticorpo, preferentemente resíduos de aminoácido numa

ou mais CDRs, e triando a coleção resultante de variantes de anticorpos para variantes com propriedades melhoradas. É particularmente preferida a diversificação de um ou mais resíduos de aminoácidos em LCDR3 de VL, HCDR3 de VH, LCDR1 de VL e/ou HCDR2 de VH. Diversificação pode ser feita sintetizando uma coleção de moléculas de ADN utilizando tecnologia de mutagênese de trinucleótidos (TRIM) [Virnekäs, B., Ge, L., Pluckthun, A., Schneider, K.C., Wellnhofer, G., e Moroney S.E. (1994) Trinucleotide phosphoramidites: ideal reagents for the synthesis of mixed oligonucleotides for random mutagenesis. Nucl. Acids Res. 22, 5600].

Variantes de Aminoácido Conservativas

Podem ser fabricadas variantes de polipéptidos que conservam a estrutura molecular geral de uma sequência peptídica de anticorpo descrita no presente documento. Dadas as propriedades dos aminoácidos individuais, algumas substituições racionais serão reconhecidas pelo perito na especialidade. Podem ser realizadas substituições de aminoácidos, isto é, "substituições conservativas", por exemplo, com base na semelhança de polaridade, carga, solubilidade, hidrofobicidade, hidrofiliabilidade, e/ou a natureza anfipática dos resíduos envolvidos.

Por exemplo, (a) aminoácidos apolares (hidrofóbicos) incluem alanina, leucina, isoleucina, valina, prolina, fenilalanina, triptofano, e metionina; (b) aminoácidos neutros polares incluem glicina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, e glutamina; (c) aminoácidos com carga positiva (básicos) incluem arginina, lisina, e histidina; e (d) aminoácidos com carga negativa (ácidos) incluem ácido aspártico e ácido glutâmico. Podem tipicamente ser feitas substituições dentro dos grupos (a)-(d). Além disso, a glicina e a prolina podem ser substituídas uma pela outra com base na sua capacidade de romper as hélices α . De forma semelhante, determinados

aminoácidos, tais como alanina, cisteína, leucina, metionina, ácido glutâmico, glutamina, histidina e lisina, são mais comumente encontrados em hélices α , enquanto valina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptofano e treonina são encontrados mais comumente em lâminas β pregadas. Glicina, serina, ácido aspártico, asparagina, e prolina são comumente encontradas em voltas. Podem ser feitas algumas substituições preferidas entre os seguintes grupos: (i) S e T; (ii) P e G; e (iii) A, V, L e I. Dado o código genético conhecido, e as técnicas de ADN recombinante e sintético, o cientista perito na especialidade pode prontamente construir ADNs codificando as variantes de aminoácido conservativas.

Conforme utilizado no presente documento, "identidade de sequências" entre duas sequências de polipéptidos, indica a percentagem de aminoácidos que são idênticos entre as sequências. "Homologia de sequências" indica a percentagem de aminoácidos que ou são idênticos ou que representam substituições de aminoácido conservativas. As sequências de polipéptidos preferidas da invenção têm uma identidade de sequência nas regiões de CDR de pelo menos 60%, mais preferentemente, pelo menos 70% ou 80%, ainda mais preferentemente pelo menos 90% e mais preferentemente ainda pelo menos 95%. Os anticorpos preferidos também têm uma homologia de sequência nas regiões de CDR de pelo menos 80%, mais preferentemente 90% e o mais preferentemente 95%. Porém, todas estas moléculas divulgadas bloqueiam a sinalização mediada pelo recetor da prolactina.

Moléculas de ADN da invenção

A presente invenção também diz respeito às moléculas de ADN que codificam um anticorpo da invenção. Estas sequências incluem, mas não estão limitadas a, aquelas moléculas de ADN estabelecidas nas SEQ ID NOs 46 e 52, e 331 a 374.

As moléculas de ADN da invenção não estão limitadas às

sequências divulgadas no presente documento, mas também incluem variantes das mesmas. Podem ser descritas variantes de ADN dentro da invenção em referência às suas propriedades físicas em hibridação. O perito na especialidade reconhecerá que pode ser utilizado ADN para identificar o seu complemento e, uma vez que o ADN tem cadeia dupla, o seu equivalente ou homólogo, utilizando técnicas de hibridação de ácidos nucleicos. Será também reconhecido que pode ocorrer hibridação com menos de 100% de complementaridade. Porém, dada a escolha adequada das condições, podem ser utilizadas técnicas de hibridação para diferenciar entre sequências de ADN com base na sua relação estrutural com uma sonda particular. Para orientação relativamente a tais condições veja-se, Sambrook *et al.*, 1989 [Sambrook, J. Fritsch, E. F. e Maniatis, T. (1989) *Molecular Cloning: A laboratory manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, EUA] e Ausubel *et al.*, 1995 [Ausubel, F. M. Brent, R. Kingston, R. E. Moore, D. D. Sedman, J. G. Smith, J. A. & Struhl, K., eds. (1995). *Current Protocols in Molecular Biology*. Nova Iorque: John Wiley e Sons].

A semelhança estrutural entre duas sequências de polinucleótidos pode ser expressa como uma função de "restringência" das condições sob as quais as duas sequências hibridarão uma com a outra. Conforme utilizado no presente documento, o termo "restringência" refere-se à extensão à qual as condições desfavorecem a hibridação. Condições rigorosas desfavorecem fortemente a hibridação, e somente as moléculas mais relacionadas estruturalmente hibridarão entre si sob tais condições. Contrariamente, condições não rigorosas favorecem a hibridação das moléculas exibindo um grau de relação estrutural menor. Como tal, a restringência da hibridação está diretamente correlacionada com as relações estruturais de duas sequências de ácido nucleico. As seguintes relações são

úteis na correlação da hibridação e grau de relação (onde T_m é a temperatura de fusão de um duplete de ácido nucleico):

a. $T_m = 69,3 + 0,41(G+C)\%$

b. A T_m de um duplete de ADN diminui em 1°C com cada aumento de 1% no número de pares de base não emparelhados.

c. $(T_m)_{\mu 2} - (T_m)_{\mu 1} = 18,5 \log_{10} \mu 2 / \mu 1$

onde $\mu 1$ e $\mu 2$ são as forças iónicas das duas soluções.

A restringência de hibridação é uma função de muitos fatores, incluindo concentração de ADN global, força iónica, temperatura, tamanho da sonda e a presença de agentes que rompem as pontes de hidrogénio. Fatores que promovem a hibridação incluem concentrações de ADN elevadas, forças iónicas altas, baixas temperaturas, tamanho mais longo da sonda e a ausência de agentes que rompem as pontes de hidrogénio. A hibridação é tipicamente executada em duas fases: a fase de "ligação" e a fase de "lavagem".

Primeiro, na fase de ligação, a sonda é ligada ao alvo sob condições que favorecem a hibridação. A restringência é habitualmente controlada neste estágio alterando a temperatura. Para restringência elevada, a temperatura é habitualmente entre 65°C e 70°C , a menos que sejam utilizadas sondas de oligonucleótido curtas (< 20 nt). Uma solução de hibridação representativa compreende 6x SSC, SDS 0,5%, 5x solução de Denhardt e 100 μg de ADN de veículo não-específico [veja-se Ausubel *et al.*, seção 2.9, suplemento 27 (1994)]. Naturalmente, são conhecidas muitas condições de tampão diferentes, embora funcionalmente equivalentes. Onde o grau de relação for menor, pode ser selecionada uma temperatura mais baixa. Temperaturas de ligação de restringência baixas são entre cerca de 25°C e 40°C . A restringência média é entre pelo menos cerca de 40°C a menos de cerca de 65°C . A restringência elevada é

pelo menos cerca de 65°C. Em segundo lugar, a sonda em excesso é removida através de lavagem. É nesta fase que são habitualmente aplicadas condições mais rigorosas. Consequentemente, é este estágio de "lavagem" que é mais importante na determinação do grau de relação por meio de hibridação. As soluções de lavagem contêm tipicamente concentrações de sal mais baixas. Uma solução de restringência média exemplar contém 2X SSC e SDS 0,1%. Uma solução de lavagem de restringência elevada contém o equivalente (em força iônica) de menos que cerca de 0,2X SSC, com uma solução de restringência preferida contendo cerca de 0,1X SSC. As temperaturas associadas com as várias restringências são as mesmas conforme discutido acima para "ligação". A solução de lavagem é também tipicamente substituída várias vezes durante a lavagem. Por exemplo, condições típicas de lavagem de restringência elevada compreendem lavar duas vezes durante 30 minutos a 55°C e três vezes durante 15 minutos a 60°C.

Consequentemente, objeto da presente invenção é uma sequência de ácido nucleico isolada que codifica o anticorpo e fragmentos de ligação a antigénio da presente invenção.

Outra forma de realização da presente invenção é a sequência de ácido nucleico isolada anteriormente mencionada, que codifica os anticorpos da presente invenção, por meio do qual as sequências de ácido nucleico são conforme dadas no quadro 5.

Consequentemente, a presente invenção inclui moléculas de ácido nucleico que hibridam com as moléculas estabelecidas no Quadro 5 sob condições de ligação e lavagem de restringência elevada, onde tais moléculas nucleicas codificam um anticorpo ou fragmento funcional do mesmo tendo propriedades conforme descritas no presente documento.

Moléculas preferidas (de uma perspectiva de ARNm) são

aquelas que têm pelo menos 75% ou 80% (preferentemente pelo menos 85%, mais preferentemente pelo menos 90% e ainda mais preferentemente pelo menos 95%) de identidade de sequência com uma das moléculas de ADN descritas no presente documento. As moléculas bloqueiam a sinalização mediada por recetor da prolactina.

Variantes Funcionalmente Equivalentes

Ainda outra classe de variantes de ADN dentro do âmbito da invenção pode ser descrita com referência ao produto que estas codificam. Estes genes funcionalmente equivalentes são caracterizados pelo facto que codificam as mesmas sequências peptídicas encontradas na SEQ ID N°: 34-45 devido à degeneração do código genético.

É reconhecido que as variantes de moléculas de ADN fornecidas no presente documento podem ser construídas de vários modos diferentes. Por exemplo, podem ser construídas como ADNs completamente sintéticos. Métodos de sintetizar eficazmente oligonucleótidos no intervalo de 20 a cerca de 150 nucleótidos estão amplamente disponíveis. Veja-se Ausubel *et al.*, seção 2.11, Suplemento 21 (1993). Podem ser sintetizados oligonucleótidos sobrepostos e montados numa maneira primeiro relatada por Khorana *et al.*, J. Mol. Biol. 72:209-217 (1971); veja-se também Ausubel *et al.*, *supra*, Seção 8.2. Os ADNs sintéticos são preferentemente desenhados com sítios de restrição convenientes manipulados nas terminações 5' e 3' do gene para facilitar a clonagem num vetor adequado.

Conforme indicado, um método de gerar variantes é iniciando com um dos ADNs divulgados no presente documento e posteriormente levando a cabo mutagénese dirigida. Veja-se Ausubel *et al.*, *supra*, capítulo 8, Suplemento 37 (1997). Num método típico, um ADN alvo é clonado num veículo de bacteriófago de ADN de cadeia simples. O ADN de cadeia simples é isolado e hibridado com um oligonucleótido contendo a(s) alteração(ões) de nucleótido desejada(s). A

cadeia complementar é sintetizada e o fago de cadeia dupla é introduzido num hospedeiro. Alguma da progénie resultante conterá o mutante desejado, o que pode ser confirmado utilizando sequenciação de ADN. Além disso, estão disponíveis vários métodos que aumentam a probabilidade que o fago da progénie será o mutante desejado. Estes métodos são bem conhecidos para os peritos no campo e kits estão comercialmente disponíveis para gerar tais mutantes.

Construções de ADN recombinante e expressão

A presente invenção proporciona adicionalmente construções de ADN recombinante que compreendem uma ou mais das sequências de nucleótidos da presente invenção. As construções recombinantes da presente invenção são utilizadas em relação a um vetor, tal como um plasmídeo, fagemídeo, fago ou vetor viral nos é inserida quais uma molécula de ADN que codifica um anticorpo da invenção.

O gene codificado pode ser produzido através de técnicas descritas em Sambrook *et al.*, 1989, e Ausubel *et al.*, 1989. Alternativamente, as sequências de ADN podem ser quimicamente sintetizadas utilizando, por exemplo, sintetizadores. Veja-se, por exemplo, as técnicas descritas em OLIGONUCLEOTIDE SYNTHESIS (1984, Gait, ed., IRL Press, Oxford), que é incorporada no presente documento por referência na sua totalidade. O perito no campo é capaz de fundir ADN que codifica os domínios variáveis com fragmentos de gene que codificam as regiões constantes de vários isótipos de IgG humana ou derivados dos mesmos, mutados ou não-mutados. É capaz de aplicar tecnologia de ADN recombinante de modo a de fundir ambos domínios variáveis num formato de cadeia simples utilizando ligantes tais como uma extensão de quinze aminoácidos contendo três vezes glicina-glicina-glicina-glicina-serina. As construções recombinantes da invenção são compreendidas com vetores de expressão que são capazes de expressar o ARN e/ou produtos de proteína do(s) ADN(s) codificado(s). O

vetor pode ainda compreender sequências reguladoras, incluindo um promotor operavelmente ligado à fase de leitura aberta (ORF). O vetor pode adicionalmente compreender uma sequência de marcador selecionável. Também podem ser requeridos iniciação específica e sinais secretórios bacterianos para a tradução eficaz das sequências de codificação de gene alvo inseridas.

A presente invenção proporciona adicionalmente células hospedeiras contendo pelo menos um dos ADNs da presente invenção. A célula hospedeira pode ser virtualmente qualquer célula para as quais vetores de expressão estejam disponíveis. Pode ser, por exemplo, uma célula hospedeira eucariótica superior, tal como uma célula de mamífero, uma célula hospedeira eucariótica inferior, tal como uma célula de levedura, e pode ser uma célula procariótica, tal como uma célula bacteriana. A introdução da construção recombinante na célula hospedeira pode ser realizada por transfeção de fosfato de cálcio, DEAE, transfeção mediada por dextrano, eletroporação ou infecção por fago.

Expressão Bacteriana

São construídos vetores de expressão úteis para utilização bacteriana inserindo uma sequência de ADN estrutural que codifica uma proteína desejada em conjunto com sinais de iniciação e terminação de tradução adequados em fase de leitura operável com um promotor funcional. O vetor compreenderá um ou mais marcadores selecionáveis fenotípicos e uma origem de replicação para assegurar a manutenção do vetor e, se desejável, proporcionar amplificação dentro do hospedeiro. Hospedeiros procarióticos adequados para transformação incluem *E. coli*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhimurium* e várias espécies dentro dos géneros *Pseudomonas*, *Streptomyces*, e *Staphylococcus*.

Vetores bacterianos podem ser, por exemplo, com base em bacteriófagos, plasmídeos ou fagemídeos. Estes vetores

podem conter um marcador selecionável e origem de replicação bacteriana derivada a partir de plasmídeos comercialmente disponíveis contendo tipicamente elementos do vetor de clonagem bem conhecido pBR322 (ATCC 37017). Após a transformação de uma estirpe hospedeira adequada e crescimento da estirpe hospedeira até uma densidade celular adequada, o promotor selecionado é descomprimido/induzido através de meios adequados (por exemplo, alteração de temperatura ou indução química) e as células são cultivadas durante um período adicional. As células são tipicamente recolhidas por centrifugação, rotas por meios físicos ou químicos, e o extrato em bruto resultante retido para purificação adicional.

Em sistemas bacterianos, podem ser vantajosamente selecionados vários vetores de expressão dependendo da utilização pretendida para a proteína sendo expressada. Por exemplo, quando uma quantidade grande de uma tal proteína se destinar a ser produzida, para a geração de anticorpos ou para rastrear bibliotecas peptídicas, por exemplo, podem ser desejáveis vetores que direcionam a expressão de níveis altos de produtos de proteína de fusão que são facilmente purificados.

Como tal, um objetivo da presente invenção é um vetor de expressão compreendendo uma sequência de ácido nucleico que codifica para novos anticorpos da presente invenção.

Expressão e Purificação Mamíferas

Sequências reguladoras preferidas para a expressão da célula hospedeira mamífera incluem elementos virais que direcionam níveis altos de expressão proteica em células de mamíferos, tais como promotores e/ou potenciadores derivados de citomegalovírus (CMV) (tal como o promotor/potenciador de CMV), Vírus Símio 40 (SV40) (tal como o promotor/potenciador de SV40), adenovírus, (por exemplo, o promotor tardio principal de adenovírus (AdMLP)) e polioma. Para mais descrição dos elementos reguladores

virais, e sequências dos mesmos, veja-se, por exemplo, os documentos U.S. 5.168.062 por Stinski, U.S. 4.510.245 por Bell *et al.* e U.S. 4.968.615 por Schaffner *et al.* Os vetores de expressão recombinantes podem também incluir origens de replicação e marcadores selecionáveis (veja-se por exemplo, os documentos U.S. 4.399.216, 4.634.665 e U.S. 5.179.017, por Axel *et al.*). Marcadores selecionáveis adequados incluem genes que conferem resistência a fármacos tais como G418, higromicina ou metotrexato, numa célula hospedeira na qual o vetor foi introduzido. Por exemplo, o gene da diidrofolato reductase (DHFR) confere resistência ao metotrexato e o gene neo confere resistência a G418.

A transfeção do vetor de expressão numa célula hospedeira pode ser realizada utilizando técnicas padrão tais como eletroporação, precipitação por cálcio-fosfato, e transfeção por DEAE-dextrano.

Células hospedeiras mamíferas adequadas para expressar os anticorpos, porções de ligação a antigénio, ou derivados dos mesmos proporcionados no presente documento incluem Ovário de Hamster Chinês (células CHO) [incluindo células CHO-dhfr, descritas em Urlaub e Chasin, (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216-4220, utilizadas com um marcador selecionável de DHFR, por exemplo, conforme descrito em R. J. Kaufman e P. A. Sharp (1982) Mol. Biol. 159:601-621]], células de mieloma de NSO, células COS e células SP2. Nalgumas formas de realização, o vetor de expressão é desenhado de modo que a proteína expressa é segregada no meio de cultura no qual as células hospedeiras são cultivadas. Os anticorpos, porções de ligação a antigénio, ou derivados dos mesmos podem ser recuperados a partir do meio de cultura utilizando métodos de purificação de proteína padrão.

Os anticorpos da invenção ou um fragmento de ligação a antigénio dos mesmos podem ser recuperados e purificados a partir das culturas de células recombinantes através de

métodos bem conhecidos incluindo, mas não limitados a precipitação por sulfato de amônio ou etanol, extração de ácido, cromatografia por Proteína A, cromatografia por Proteína G, cromatografia de permuta aniônica ou catiônica, cromatografia por fosfocelulose, cromatografia por interação hidrofóbica, cromatografia de afinidade, cromatografia de hidroxilapatite e cromatografia de lectina. Pode também ser empregue cromatografia líquida de alto desempenho ("HPLC") para purificação. Veja-se, por exemplo, Colligan, *Current Protocols in Immunology*, ou *Current Protocols in Protein Science*, John Wiley & Sons, NY, N.Y., (1997-2001), por exemplo, Capítulos 1, 4, 6, 8, 9, 10, cada um completamente incorporado no presente documento por referência.

Anticorpos da presente invenção ou fragmento de ligação de antígeno dos mesmos incluem produtos naturalmente purificados, produtos de procedimentos sintéticos químicos, e produtos produzidos através de técnicas recombinantes a partir de um hospedeiro eucariótico, incluindo, por exemplo, leveduras, plantas superiores, insetos e células de mamíferos. Dependendo do hospedeiro empregue num procedimento de produção recombinante, o anticorpo da presente invenção pode ser glicosilado ou não-glicosilado. Tais métodos são descritos em muitos manuais de laboratório padrão, tais como Sambrook, *supra*, Seções 17.37-17.42; Ausubel, *supra*, Capítulos 10, 12, 13, 16, 18 e 20.

Como tal, um objetivo da presente invenção são também células hospedeiras compreendendo o vetor ou uma molécula de ácido nucleico, por meio do qual a célula hospedeira pode ser uma célula hospedeira eucariótica superior, tal como uma célula de mamífero, uma célula hospedeira eucariótica inferior, tal como uma célula de levedura, e pode ser uma célula procariótica, tal como uma célula bacteriana.

Outro objetivo da presente invenção é um método de utilizar a célula hospedeira para produzir um anticorpo e fragmentos de ligação a antigénio, compreendendo cultivar a célula hospedeira após condições adequadas e recuperar o dito anticorpo.

Como tal, outro objetivo da presente invenção é o anticorpo conforme descrito na presente invenção produzido com as células hospedeiras da presente invenção e purificada até pelo menos 95% de homogeneidade em peso.

Endometriose e adenomiose (endometriose interna)

A endometriose é um distúrbio ginecológico benigno, dependente de estrogénio, que é caracterizado pela presença de tecido endométrico (glândulas e estroma) fora da cavidade uterina. As lesões endometrióticas são principalmente encontradas no peritoneu pélvico, nos ovários e no septo retovaginal (Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. 24:235-238, 1997). A endometriose é frequentemente associada com infertilidade e sintomas de dor tais como dismenorreia. Além disso, muitos pacientes sofrem de doenças autoimunes (Hum. Reprod. 17(19):2715-2724, 2002). A adenomiose uterina também conhecida como endometriose interna descreve uma subforma de endometriose que está limitada ao útero. No caso da adenomiose uterina, as glândulas endométricas invadem o miométrio e a parede uterina. De acordo com a teoria de transplantação, os fragmentos endométricos são enviados através de menstruação retrógrada na cavidade peritoneal tanto em pacientes como mulheres saudáveis (Obstet. Gynecol. 64:151-154, 1984). Quatro fatores principais parecem estar criticamente envolvidos no estabelecimento exitoso das lesões endometrióticas na cavidade pélvica de pacientes:

- a) Na fase secretória tardia do ciclo menstrual, as células endométricas em mulheres saudáveis tornam-se apoptóticas. Em pacientes, a extensão da apoptose nas células endométricas é claramente reduzida (Fertil.

Steril. 69:1042-1047,1998). Como tal, em pacientes existe uma probabilidade mais elevada que em mulheres saudáveis, de que os fragmentos endométricos que foram enviados para dentro da cavidade peritoneal através da menstruação retrógrada não morram e se implantem exitosamente.

b) Para implantação com sucesso no peritoneu e sobrevivência a longo prazo dos fragmentos endométricos ectópicos, devem ser formados novos vasos sanguíneos (British Journal of Pharmacology, 149:133-135, 2006).

c) Muitos pacientes sofrem de doença autoimune e conseqüentemente têm um sistema imune comprometido (Hum. Reprod. 17(19): 2002, 2715-2724, 2002). Isto pode levar à conclusão que uma resposta imune intacta - conforme está presente em mulheres saudáveis - pode representar um papel para a prevenção do estabelecimento de lesões endometrióticas.

d) As lesões devem crescer e conseqüentemente dependem da presença de estímulos mitogénicos e fatores de crescimento.

Para o tratamento de endometriose, existem atualmente as seguintes abordagens:

a) Análogos de hormona de liberação de gonadotropina (GnRH): levam à supressão da síntese de estradiol ovárico e induzem atrofia dos implantes endometrióticos ectópicos que dependem criticamente da presença de estradiol para o crescimento.

b) Inibidores de aromatase: inibem a produção local de estradiol por parte dos implantes endometrióticos, induzem apoptose e inibem a proliferação dos fragmentos endometrióticos ectópicos.

c) Moduladores de recetor de estrogénio seletivos: têm atividade antagonística do recetor de estrogénio em implantes endométricas normais e ectópicos e conseqüentemente levam à atrofia do tecido endometriótico ectópico implantado.

d) Agonistas do recetor de progesterona: inibem a proliferação das células normais e endométricas ectópicas, induzem diferenciação e apoptose.

e) Contracetivos orais combinados: mantém o *status quo*, impedem a progressão da doença, e induzem atrofia do endométrio ectópico e eutópico.

f) Excisão cirúrgica das lesões.

Os análogos de GnRH, SERMs, e inibidores de aromatase têm efeitos secundários graves e levam a afrontamentos e perda óssea em mulheres jovens que sofrem de endometriose. O tratamento com agonistas do recetor de progesterona leva à inibição da ovulação, hemorragia menstrual irregular seguida por amenorreia, aumento de peso corporal e depressão. Devido ao risco aumentado de tromboembolia venoso, os contracetivos orais combinados não são indicados em mulheres com idade superior a 35 anos, fumadoras e indivíduos que sofrem de excesso de peso. A excisão cirúrgica das lesões é propensa a taxas de recorrência altas.

Os anticorpos da presente invenção interferem com a sinalização mediada por PRLR estimulada pela prolactina pituitária e produzida localmente ou devido à ativação de mutações de PRLR e são, como tal, mais eficazes que os agonistas do recetor de dopamina-2 que interferem somente com a secreção da prolactina pituitária.

Como tal, um objetivo da presente invenção é o anticorpo 006-H08 ou fragmentos de ligação de antigénio como um medicamento.

PRL e o PRLR são expressos no útero e representam um papel na fisiologia uterina normal; PRL pode atuar como um mitógeno potente e tem um papel imunomodulador. Na presente invenção é mostrado que alterações no sistema PRL/PRLR representam um papel na endometriose humana. É mostrada uma análise da expressão de PRL e PRLR no endométrio de mulheres saudáveis e no endométrio e lesões de pacientes

(veja-se o Exemplo 2) por PCR quantitativa Taqman nas Figuras 1 e 2.

Conforme demonstrado na Figura 1 (expressão de PRL) e Figura 2 (expressão de PRLR), tanto PRL como o seu recetor são fortemente regulados positivamente em lesões endometrióticas. Esta descoberta gera experimental pela primeira vez evidência de que a sinalização autócrina de PRL pode representar um papel fundamental no estabelecimento, crescimento, e manutenção das lesões endometrióticas.

Os anticorpos de PRLR foram exitosamente testados num modelo animal de endometriose interna, isto é, adenomiose uterina em ratinhos (veja-se o Exemplo 20). A adenomiose é caracterizada por crescimento infiltrativo das glândulas endométricas na camada miométrica do endométrio. Assemelha-se a uma forma de endometriose restringida ao útero - a única forma de endometriose que as espécies que não menstruam podem desenvolver. O danazol, que é efetivo no tratamento clínico de pacientes que sofrem de endometriose, é também eficaz no tratamento de adenomiose uterina (Life Science 51:1119-1125, 1992). Porém, o danazol é uma progestina androgénica e leva a efeitos secundários androgénicos graves em mulheres jovens, o que limita a sua utilização.

Os anticorpos da presente invenção solucionam o problema de proporcionamento de novos tratamentos ou prevenção para a endometriose e apresentam menos efeitos secundários que as terapêuticas padrões atuais.

Também é divulgada a utilização de anticorpos neutralizantes de PRLR e fragmentos de ligação a antigénio para o tratamento ou prevenção de endometriose e adenomiose (endometriose interna).

Outro aspeto da presente invenção é a utilização do anticorpo e fragmentos de ligação de antigénio conforme descritos na presente invenção para o tratamento ou

prevenção de endometriose e adenomiose (endometriose interna).

Contraceção feminina não-hormonal

As abordagens atuais para contraceção feminina são as seguintes:

a) Contracectivos orais combinados contendo estrogénios e progestinas. O componente progestogénico medeia o efeito contracectivo por meio de retroalimentação negativa no eixo hipotalâmico-pituitário-gonadal. O componente estrogénico garante um bom controlo da hemorragia e potencializa a ação gestagénica por meio de indução do recetor de progesterona em células alvo.

b) Dispositivos intrauterinos contendo somente progestinas.

A progestina libertada localmente proporciona ao endométrio um estado resistente à implantação. Adicionalmente, o muco cervical torna-se quase impermeável aos espermatozoides.

c) Pílulas e implantes somente de progestina.

A progestina inibe a ovulação por meio de retroalimentação negativa no eixo hipotalâmico-pituitário-gonadal. Adicionalmente, a permeabilidade dos mucos cervicais a espermatozoides é reduzida.

d) Anéis vaginais contendo etinilestradiol mais progestinas.

O efeito secundário principal dos contracectivos orais combinados é o risco elevado de tromboembolia venoso (VTE). Além disso, as mulheres com excesso de peso ou fumadoras, bem como mulheres que sofrem de doenças autoimunes tais como lúpus e mulheres com idade superior a 35 anos não podem utilizar contracectivos combinados orais.

Dispositivos intrauterinos e implantes contendo somente progestinas podem levar a hemorragia uterina disfuncional. As pílulas somente de progestina podem causar padrões de hemorragia irregulares, manchas, amenorreia. O risco de

gravidezes ectópicas aumenta. O aumento de peso e reduções da densidade de massa óssea são outros efeitos secundários. Os anéis vaginais podem levar a vaginite, leucorreia ou expulsão.

Foram gerados ratinhos deficientes em PRLR há alguns anos (Genes Dev 11:167-178, 1997). De forma interessante, os ratinhos fêmeas deficientes de PRLR, mas não machos, são completamente estéreis. As fêmeas PRLR^{-/-} exibiram uma interrupção do desenvolvimento de óvulos imediatamente após a fertilização, isto é, mostraram uma interrupção do desenvolvimento de pré-implantação. Somente muito poucos oócitos alcançaram o estágio de blastocisto e foram incapazes de implantar em fêmeas mutantes mas foram desenvolvidos em embriões normais em mães de criação de tipo selvagem após transplante. O fenótipo de infertilidade dos ratinhos deficientes para PRLR pôde ser salvo até à metade da gravidez através de suplementação de progesterona. Obviamente, a sinalização mediada por PRLR representa um papel importante na manutenção e função do corpo lúteo produzindo progesterona que é necessária para permitir e manter a gravidez. Adicionalmente, as fêmeas deficientes para PRLR, mas não os machos, apresentaram uma redução de peso corporal associada com uma redução da massa gorda abdominal e dos níveis de leptina.

Até agora, nenhuma mutação de PRLR humana inativadora é conhecida, como tal o papel preciso da sinalização mediada por PRLR na fertilidade humana ainda é desconhecido. Porém, existe evidência crescente de que também em seres humanos, é requerido um nível de prolactina mínimo para tornar possível a gravidez com sucesso. Pacientes que sofrem de infertilidade primária devido a insuficiência de corpo lúteo hiperprolactinémico foram tratados com bromocriptina. Nalguns casos, os níveis de prolactina foram sobressuprimidos e as fases lúteas encurtadas reapareceram novamente (Bohnet HG *et al.* em Lisuride and the other

dopamine agonists editado por D. B. Calne *et al*, Raven Press, Nova Iorque, 1983). A partir destes dados, concluiu-se que os estados hiper e hipoprolactinêmicos interferem negativamente com a fertilidade feminina. Isto pode ser explicado pela interação de PRL com o seu recetor. No caso de níveis baixos de prolactina, não há ativação de recetor suficiente, enquanto no caso de hiperprolactinemia, também não há ativação de recetor suficiente, uma vez que todos os recetores são bloqueados através de uma molécula de prolactina e já não podem dimerizar. Noutras palavras, a resposta à dose para prolactina é campaniforme e a ativação ótima do recetor é alcançada somente num determinado intervalo de concentração. Existe evidência a partir de um segundo estudo que a ausência de expressão de prolactina endométrico em pacientes leva a insuficiência de implantação prematura (Human Reprod. 19:1911-1916, 2004). Além disso, foi mostrado que *ex vivo*, a prolactina pode impedir a apoptose de células granulosas humanas cultivadas e conseqüentemente mantém a função de corpo lúteo prematura conforme foi demonstrado em ratinhos deficientes para PRLR (Human Reprod. 18:2672-2677,2003).

Para testar a eficácia contraceptiva dos anticorpos neutralizantes de PRLR, os ratinhos foram injetados com anticorpos de PRLR específicos e não específicos e acasalados com machos conforme descrito no exemplo 11. As leituras foram o número da ninhada por grupo de tratamento e o tamanho da ninhada por animal. A experiência apresentada na figura 11 demonstra que o tratamento com o anticorpo neutralizante da presente invenção impediu completamente a gravidez em ratinhos quando testado a 30 mg/kg de peso corporal.

Em comparação com as abordagens padrão mencionadas acima, a contraceção feminina com anticorpos neutralizantes de PRLR tem várias vantagens:

- os anticorpos podem ser utilizados em mulheres

fumadoras, com excesso de peso, e de mais idade bem como em mulheres que sofrem de lúpus eritematoso (os anticorpos de PRLR poderiam ser até mesmo benéficos para o tratamento de lúpus e a redução da gordura abdominal, isto é, ratinhos deficientes para PRLR tiveram menos gordura abdominal).

- os anticorpos de PRLR não elevam o risco de VTE (tromboembolia venosa).

- em contraste com os estrogénios e as progestinas utilizados em contraceção oral combinada, a neutralização da sinalização mediada por PRLR leva à inibição de proliferação epitelial da mama e em contraste com as abordagens hormonais para o controlo de fertilidade poderia até mesmo proteger os utilizadores contra o cancro de mama.

Também é divulgada a utilização de anticorpos de PRLR de neutralização de PRLR e fragmentos de ligação a antigénio para contraceção feminina com efeitos secundários reduzidos em comparação com os tratamentos padrões.

Também é divulgada a utilização do anticorpo e fragmentos de ligação de antigénio como descritos na presente invenção para contraceção feminina com efeitos secundários reduzidos em comparação com os tratamentos padrões.

Doença mamária benigna e mastalgia

A doença mamária benigna abrange uma variedade de sintomas, tais como doença mamária fibrocística, fibroadenoma, mastalgia, e macrocistos. 30 - 50% de mulheres em pré-menopausa sofrem de doença mamária fibrocística (Epidemiol Rev 19:310-327, 1997). Dependendo da idade das mulheres, a doença mamária benigna pode ser apresentada com fenótipos distintos (J Mammary Gland Biol Neoplasia 10:325-335, 2005): durante as fases reprodutivas prematuradas (15 - 25 anos) quando ocorre o desenvolvimento lobular na mama normal, a doença mamária benigna resulta em fibroadenomas. São observados fibroadenomas gigantes simples bem como adenomas múltiplos. Estes fibroadenomas

são compostos de células estromais bem como epiteliais e surgem a partir dos lóbulos. Na fase reprodutiva madura (25 - 40 anos), a mama está sujeita a alterações cíclicas durante cada ciclo menstrual. As mulheres doentes apresentam mastalgia cíclica e vários nódulos nas suas mamas. Posteriormente (35-55 anos de idade), a mama normal involuta enquanto e na mama doente podem ser observados macrocistos e hiperplasia epitelial com e sem atipia. Essas formas de doença mamária benigna que são acompanhadas por proliferação potenciada de células epiteliais têm um risco mais elevado de desenvolvimento de carcinomas mamários. Este risco pode ser até 11% se estiverem presentes atipias celulares na fração celular proliferativa (Zentralbl Gynäkol 119:54-58,1997). 25% das mulheres com idade entre 60 - 80 anos também sofrem de doença mamária benigna, frequentemente terapêutica de substituição de estrogénios ou adiposidade são as razões da persistência da doença mamária benigna após a menopausa (Am J Obstet Gynecol 154:161-179, 1986).

A patofisiologia da doença mamária fibrocística é determinada por predominância de estrogénios e deficiência de progesterona resultando em hiperproliferação dos tecidos conjuntivos (fibrose) que é seguido pela proliferação de células epiteliais facultativas. Conforme já mencionado, o risco de cancro mamária é elevado em pacientes que exibem proliferação potenciada de células epiteliais dentro dos focos fibrocísticos. Clinicamente, a doença mamária fibrocística é apresentada com dor na mama e sensibilidade na mama. 70% de pacientes com doença mamária fibrocística sofrem ou de insuficiência do corpo lúteo ou de anovulação (Am J Obstet 154:161-179,1986). A insuficiência de corpo lúteo resulta em níveis de progesterona reduzidos e predominância de estrogénios.

A mastalgia (dor na mama) afeta cerca de 70% de mulheres em algum momento no seu período de vida reprodutivo. A dor

mamária pode ou não estar associada com outros critérios da síndrome pré-menstrual. Foi demonstrado que as mulheres que sofrem de mastalgia respondem com uma libertação de prolactina em excesso após estimulação do eixo hipotalâmico-pituitário (Clin Endocrinol 23:699-704,1985). Terapêuticas padrões de doença mamária benigna e mastalgia são:

1) Bromocriptina

A bromocriptina como um agonista de dopamina bloqueia apenas a síntese de prolactina pituitária, mas não a síntese local de prolactina nas células epiteliais mamárias. É, como tal somente eficaz naquelas formas de mastalgia e doença mamária benigna que dependem de níveis elevados de prolactina sistêmica. Os efeitos secundários principais da bromocriptina são:

Náusea, vômito, edema, hipotensão, vertigem, perda capilar, dor de cabeça, e alucinações.

2) Danazol

O danazol é uma progestina androgénica que, por meio da sua atividade antigonadotrófica, contraria a predominância de estrogénio observada na doença mamária benigna. Os efeitos secundários principais são: Irregularidades menstruais, depressão, acne, hirsutismo, voz grave, e afrontamentos bem como aumento de peso.

3) Tamoxifeno

O tamoxifeno é um modulador seletivo do recetor de estrogénio com atividade anti estrogénica na mama e atividade estrogénica no útero. Os efeitos secundários principais são:

sintomas de pós-menopausa tais como perda óssea e rubores quentes, cistos ovarianos, e carcinoma endométrico.

4) Progestinas

As progestinas inibem a doença mamária benigna por meio da supressão do eixo gonadal-pituitário, inibição da ovulação e depleção de estrogénio. A depleção de estrogénio

leva a sintomas de menopausa tais como perda óssea e afrontamentos.

5) Contracetivos orais combinados de dose baixa

Este tratamento não é indicado em mulheres com idade superior a 35 anos de idade, pacientes fumadoras bem como diabéticas e com excesso de peso.

Em geral, os níveis de prolactina foram constatados como sendo aumentados num terço das mulheres com doença mamária benigna. Dado que os estrogénios potenciam a secreção de prolactina pituitária, o aumento nos níveis de prolactina de soro é acreditado como sendo uma consequência da predominância de estrogénios nesta doença. Foi relatado que uma mutação de PRLR de ativação está frequentemente presente em mulheres que sofrem de adenomas mamária múltiplos - semelhante a um subtipo da doença mamária fibrocística (Paul Kelly, Breast Congress Turin, 2007 e Proc Natl Acad Sci 105: 14533-14538;2008).

A doença mamária benigna, mastalgia e tensão mamária pré-menstrual são baseadas num mecanismo patofisiológico comum: sinalização potenciada da prolactina. A sinalização elevada da prolactina pode ser a consequência de:

- hiperprolactinemia sistémica (devido a adenoma pituitário)
- hiperprolactinemia local (devido a síntese de prolactina células epiteliais proliferantes da glândula mamária). A hiperprolactinemia local não se traduz em níveis elevados de prolactina no sangue.
- ativação constitutiva da sinalização de PRLR na presença de níveis normais de prolactina (devido a uma mutação de PRLR ativador).

Dado que certas formas de doença mamária benigna podem dar origem a cancro mamária, existe uma necessidade médica do tratamento desta doença.

Para demonstrar a eficácia dos anticorpos neutralizantes de PRLR num modelo pré-clínico de doença

mamária benigna, foi empregue um modelo de ratinho com base em hiperprolactinemia sistêmica. Ratinhos Balb/c adultos foram transplantados com isoenxertos pituitários por debaixo da cápsula do rim conforme descrito no Exemplo 16 (Em: Methods in Mammary gland Biology and Breast Cancer Research, 101-107,2000). A hiperprolactinemia sistêmica causou proliferação potenciada de células epiteliais na glândula mamária, e estimulou a bifurcação e o desenvolvimento lobuloalveolar em comparação com os ratinhos de controlo virgens sem tratar. As formas mais graves das doenças mamárias fibrocísticas humanas que portam um risco potenciado de desenvolvimento canceroso são caracterizadas por proliferação aumentada de células epiteliais. Conforme descrito no Exemplo 16, os anticorpos de PRLR neutralizantes foram testados neste modelo de ratinho Balb/c em comparação com anticorpos não específicos com respeito à sua capacidade de:

- bloquear a bifurcação e o desenvolvimento lobuloalveolar
- inibir a proliferação de células epiteliais mamárias
- inibir a fosforilação de STAT5, um fator de transcrição que é normalmente ativado e fosforilado após ativação de PRLR.

Conforme demonstrado na Figura 15A-C os anticorpos de PRLR neutralizantes bloqueiam todos os paradigmas de leitura mencionados acima de uma maneira dependente de dose.

Também é divulgada a utilização de anticorpos neutralizantes de PRLR ou fragmentos de ligação a antigénio para o tratamento de doença mamária benigna e mastalgia em mulheres em pré ou pós-menopáusicas.

Outro aspeto da presente invenção é a utilização dos anticorpos ou fragmentos de ligação a antigénio conforme descritos na presente invenção para o tratamento de doença mamária benigna e mastalgia em mulheres em pré ou pós-menopausa.

Inibição da lactação

A prolactina é a principal hormona envolvida na lactação após o nascimento. Isto é comprovado pelo fenótipo de ratinhos deficientes para PRLR. Inclusive ratinhos heterozigotos têm problemas de lactação graves e são completamente incapazes de alimentar a sua progénie (Frontiers in Neuroendocrinology 22:140-145, 2001).

Por muitas razões, as mulheres devem parar a lactação, isto é, o aporte materno de fármacos potencialmente perigosos para o lactente, infeções sérias (mastite, nefrite), hemorragia profusa pós-parto, e doenças maternas graves tais como diabetes, carcinoma, e debilidade ou doenças do recém-nascido. Atualmente, são utilizados agonistas do recetor da dopamina tais como bromocriptina e lisurida para inibir a lactação após o nascimento. Porém, estes compostos podem provocar efeitos secundários graves tais como náusea, vômitos, edema, hipotensão, tonturas, perda capilar, dor de cabeça, e alucinações. Além disso, os agonistas do recetor da dopamina não são indicados em mulheres que sofrem de doença cardiovascular e hipertensão. Uma desvantagem adicional da bromocriptina é o seu tempo de semivida curto requerendo ingestão do fármaco 4-6 vezes por dia durante um período de 14 dias.

Para testar a eficácia dos anticorpos neutralizantes do recetor da prolactina em ratinhos, ratinhos NMRI foram acasalados com machos. Após o nascimento, o tamanho da ninhada foi ajustado a 8 animais, e as fêmeas foram tratadas com anticorpos específicos e não específicos direcionados contra o PRLR conforme descrito no exemplo 15. Como uma medida para a capacidade de lactação materna, o peso da progénie foi monitorizado diariamente. As leituras são descritas em detalhe no exemplo 15 e os resultados são descritos na figura 14A-D. Os anticorpos de PRLR neutralizantes mostram uma inibição dependente de dose da lactação e levam a involução da glândula mamária e produção

reduzida da proteína do leite.

Também é divulgada a utilização de anticorpos neutralizantes de PRLR para inibição da lactação. Outro objetivo da presente invenção é a utilização do anticorpo 006-H08 e fragmentos de ligação a antigénio conforme descritos na presente invenção para inibição da lactação.

Hiperplasia benigna da próstata

A hiperplasia de próstata benigna (BPH) é a quarta condição de cuidado médico mais prevalente em homens com mais idade. O alargamento da próstata é uma condição progressiva dependente da idade que afeta mais de 50% de homens com ≥ 50 anos de idade. A BPH é caracterizada por hiperplasia das células estromais e epiteliais prostáticas, resultando na formação de nódulos discretos grandes na região periuretral da próstata que comprime o canal uretral. Consequentemente, o comprometimento do fluxo de urina é uma consequência principal de BPH.

Terapêuticas padrões para BPH abrangem:

a) antagonistas de recetor $\alpha 1$ -adrenérgico (por exemplo, tansulosina, alfuzosina, terazosina, doxazosina) aliviam os sintomas de BPH no trato urinário inferior. Diminuem a obstrução da saída da bexiga bloqueando a estimulação mediada pelo alfa-recetor do músculo liso da próstata. Efeitos secundários principais são eventos adversos vasodilatadores, tonturas e falha de ejaculação.

b) inibidores de 5α -reductase (por exemplo finasterida)
Os inibidores de 5α -reductase impedem a formação de diidrotestosterona, a forma ativa da testosterona na próstata que é responsável pelo alargamento da próstata. Efeitos secundários principais são disfunção sexual, tais como distúrbios eréteis e libido diminuída.

c) Resseção transuretral da próstata (TURP)

Este tratamento cirúrgico é associado com morbidez elevada. Efeitos secundários são hemorragia, incontinência, formação de restrição, perda de

ejaculação, e perfuração da bexiga.

d) Colocação de *stent* de próstata

Um *stent* é inserido na parte prostática da uretra para garantir o fluxo adequado de urina. Efeitos secundários principais são incrustação, infecção do trato urinário, e migração do *stent*. Além disso, os *stents* devem ser removidos antes de qualquer manipulação transuretral.

Conforme descrito para a glândula mamária, PRL e o PRLR atuam de um modo autócrino/parácrino (J. Clin. Invest. 99:618 págs. 1997) dentro da próstata.

Estudos clínicos indicam que a hiperprolactinemia (e a agromegalia) está associada com alargamento da próstata e acumulação estromal de células inflamatórias. A hormona de crescimento humano pode ligar ao PRLR humano na presença de zinco que poderia explicar por que a acromegalia pode levar a hiperplasia de próstata benigna. Os níveis séricos de PRL são frequentemente elevados em pacientes com BPH.

Animais transgênicos que sobreexpressam o gene de PRL de forma ubíqua, desenvolvem hiperplasia de próstata estromal grave, indicando PRL como um fator patofisiológico importante para o desenvolvimento de hiperplasia de próstata (Endocrinology 138:4410 págs., 1997). Além disso, a sobreexpressão local de PRL em ratinhos transgênicos sob o promotor de probasina específico de próstata resulta em expansão estromal, acumulação de células inflamatórias e displasia epitelial focal, que são características básicas de BPH humana (Endocrinology 144:2269 págs., 2003).

O PRLR é altamente expresso na glândula prostática (Exemplo 3, Figura 3). Foi observada variação da expressão proteica de PRLR em tecido de próstata de rato após depleção hormonal e tratamento (Exemplo 4, Figura 4). Para além do PRLR, as células da próstata também expressam prolactina.

Conforme descrito no Exemplo 17, ratinhos de Balb/c macho receberam isoenxertos pituitários por debaixo da cápsula renal e desenvolveram hiperplasia de próstata

benigna. O efeito dos anticorpos neutralizantes do recetor da prolactina e anticorpos não específicos sobre a hiperplasia de próstata benigna foi testado neste modelo. Os paradigmas de leitura são descritos no Exemplo 17. Conforme descrito na Figura 16, os anticorpos neutralizantes de PRLR inibem o crescimento de próstata benigno e são como tal adequados para o tratamento de hiperplasia benigna da próstata.

Também é divulgada a utilização de anticorpos neutralizantes de PRLR ou fragmentos de ligação a antigénio para o tratamento de hiperplasia benigna da próstata.

Outro aspeto da presente invenção é a utilização do anticorpo ou fragmentos de ligação a antigénio conforme descritos na presente invenção para o tratamento de hiperplasia benigna da próstata.

Perda capilar hiperprolactinémica

O tratamento de perda capilar é ainda uma necessidade não satisfeita. Crescimento de cabelo do couro cabeludo em ciclos: a fase anagénica é caracterizada por crescimento de cabelo ativo, a fase catagénica mostra involução e é seguida pela fase telogénica (latência). A fase exógena (a libertação do cabelo morto) coincide com o término da fase telogénica. A perda capilar pode ser consequência de crescimento de cabelo alterado em qualquer fase.

A perda capilar telogénica pode ter muitos desencadeadores (tensão fisiológica e emocional, condições médicas, deficiência de ferro e zinco), importantemente a alopecia androgénica nos seus estádios prematurados mostra queda de pelo telogénico (Cleveland clinic journal of medicine 2009;76:361-367). A perda capilar anágena é frequentemente consequência de radiação ou quimioterapia.

Minoxidil e Finasterida são utilizados para o tratamento de perda capilar androgenética, enquanto os glucocorticoides são utilizados para alopecia areata. Em geral, todos estes tratamentos têm efeitos secundários

(finasterida: perda de libido e impotência em homens, glucocorticoides: diabetes, aumento de peso, osteoporose), e o problema de tratar a perda capilar não foi completamente solucionado.

Em roedores, foram utilizadas experiências de rapagem em animais adultos para analisar o efeito dos compostos sobre perda de pelo utilizando o recrescimento de pelo na área rapada como paradigma de leitura (British Journal of Dermatology 2008;159:300-305). A rapagem dos animais adultos (cabelo principalmente na fase telógena) induz a fase anágena que é caracterizada por crescimento de pelo. Nas experiências conforme descritos no Exemplo 17 (hiperplasia de próstata benigna), foram rapados animais recebendo isoenxertos pituitários. No curso destas experiências, foi descoberto inesperadamente que os animais que receberam isoenxertos pituitários mostraram um comprometimento grave do recrescimento de pelo na área rapada. O tratamento com anticorpos neutralizantes de PRLR, mas não com anticorpos não específicos, estimulou o crescimento de pelo (Figura 17). Esta observação demonstra que a sinalização elevada mediada por recetor da prolactina está envolvida na perda de pelo. Para analisar isto em mais detalhe, foram executadas outras experiências de rapagem em analogia íntima às experiências previamente descritas (British Journal of Dermatology 2008;159:300-305). Estas experiências de rapagem adicionais são descritas no Exemplo 18. As experiências demonstram que anticorpos neutralizantes de PRLR estimulam o crescimento de pelo em ratinhos machos e fêmeas hiper e normoprolactinémicos.

Os anticorpos da presente invenção solucionam o problema de proporcionamento de novos tratamentos para perda capilar hiper e normoprolactinémica em mulheres e homens.

Também é divulgada a utilização de anticorpos neutralizantes de PRLR ou fragmentos de ligação a antigénio

para o tratamento ou prevenção de perda capilar hiper e normoprolactinémica.

Outro aspeto da presente invenção é a utilização do anticorpo ou fragmentos de ligação a antigénio conforme descritos na presente invenção para o tratamento ou prevenção de perda capilar hiperprolactinémica.

Terapêutica hormonal combinada

Para o tratamento de afrontamentos em mulheres pós-menopáusicas que ainda têm útero, foram utilizadas combinações de estrogénio (estradiol, ou estrogénios equinos conjugados = CEE) e progestinas (por exemplo, acetato de medroxiprogesterona (MPA), progesterona, drospirenona, levonorgestrel). Devem ser adicionadas progestinas para inibir proliferação de células epiteliais uterinas ativada por estradiol. Porém, a adição de progestinas aumenta a proliferação de células epiteliais mamárias. Uma vez que tanto células epiteliais mamárias normais bem como cancerosas respondem com proliferação ao tratamento combinado de estrogénio mais progestina, o risco relativo de cancro mamária foi observado como sendo aumentado após tratamento de CEE mais MPA (JAMA 233:321-333;2002).

Os anticorpos de PRLR neutralizantes quando administrados todos os meses ou cada dois meses a mulheres sob terapêutica hormonal combinada inibirão a proliferação potenciada de células epiteliais mamárias.

Conforme descrito no Exemplo 19, foi empregue um modelo de ratinho previamente desenvolvido para a análise quantitativa dos efeitos de progestina no útero e na mama (Endocrinology 149:3952-3959,2008). Os ratinhos foram ovariectomizados e foram tratados 14 dias após a ovariectomia durante três semanas com veículo ou 100 ng de estradiol mais 100 mg/kg de progesterona para imitar terapêutica de substituição hormonal. Os animais foram tratados uma vez por semana com PRLR específico (10 mg/kg

ou 30 mg/kg) ou anticorpos não específicos (30 mg/kg). Os efeitos dos anticorpos neutralizantes de PRLR em atividade proliferativa na mama após terapêutica hormonal combinada foram analisados.

Os anticorpos da presente invenção solucionam o problema de tratamento da proliferação potenciada de células epiteliais mamárias observada após terapêutica hormonal combinada.

Também é divulgada a utilização de anticorpos neutralizantes de PRLR ou fragmentos de ligação a antigénio em terapêutica hormonal combinada (isto é, terapêutica de estrogénio + progestina) para inibir a proliferação de células epiteliais mamárias.

Também é divulgada a utilização do anticorpo ou fragmentos de ligação a antigénio conforme descritos na presente invenção em terapêutica hormonal combinada (isto é, terapêutica de estrogénio + progestina) para inibir a proliferação de células epiteliais mamárias.

DEFINIÇÕES

O "PRLR" humano de antigénio alvo conforme utilizado no presente documento refere-se a um polipéptido humano tendo substancialmente a mesma sequência de aminoácidos no seu domínio extracelular como as posições de aminoácido 1 a 210 da SEQ ID N°. 70 e variantes alélicas de ocorrência natural e/ou de *splice* das mesmas. "ECD de PRLR" conforme utilizado no presente documento refere-se à porção extracelular de PRLR representada pelos aminoácidos anteriormente mencionados. Adicionalmente o PRLR humano alvo também abrange versões mutadas do recetor, tais como a mutação ativadora I146L descrita por Paul Kelly (Proc Natl Acad Sci U S A.105(38):14533-14538,2008; e Oral Communication Turim, 2007).

Conforme utilizado no presente documento, a frase "quantidade terapêuticamente eficaz" pretende referir-se a uma quantidade de anticorpo terapêutico ou profilático que

seria adequada para suscitar o efeito ou resposta terapêutica ou profilática desejada, incluindo aliviar alguns ou todos de tais sintomas de doença ou reduzindo a predisposição à doença, quando administrado de acordo com o regime de tratamento desejado.

Conforme utilizado no presente documento, um anticorpo "liga especificamente a," é "específico para/de" ou "reconhece especificamente" um antigénio (no presente documento, PRLR) se um tal anticorpo for capaz de discriminar entre tal antigénio e um ou mais antigénio(s) de referência, uma vez que a especificidade de ligação não é uma propriedade absoluta, mas relativa. Em sua forma mais geral (e quando nenhuma referência definida for mencionada), "ligação específica" refere-se à capacidade do anticorpo de discriminar entre o antigénio de interesse e um antigénio não relacionado, conforme determinado, por exemplo, de acordo com um dos métodos seguintes. Tais métodos compreendem, mas não estão limitados a *Western blots*, ensaios ELISA, RIA, ECL, IRMA e varreduras peptídicas. Por exemplo, pode ser realizado um ensaio de ELISA padrão. A pontuação pode ser realizada através de desenvolvimento de cor padrão (por exemplo anticorpo secundário com peróxido de rabanete e tetrametil benzidina com peróxido de hidrogénio). A reação em determinados poços é pontuada através de densidade ótica, por exemplo, a 450 nm. Antecedentes típicos (= reação negativa) podem ser 0,1 OD; reação positiva típica pode ser 1 OD. Isto significa que a diferença positiva/negativa pode ser mais que 10 vezes. Tipicamente, a determinação da especificidade de ligação é executada utilizando não um único antigénio de referência, mas um conjunto de cerca de três a cinco antigénios não relacionados, tais como pó de leite, BSA, transferrina ou semelhantes. Porém, "ligação específica" pode também referir-se à capacidade de um anticorpo de discriminar entre o antigénio alvo e um ou mais

antigénio(s) estritamente relacionado(s) que são utilizados como pontos de referência. Adicionalmente, "ligação específica" pode referir-se à capacidade de um anticorpo de discriminar entre partes diferentes do seu antigénio alvo, por exemplo diferentes domínios, subdomínios ou regiões de PRLR, tais como epítomos na região N-terminal ou C-terminal do ECD de PRLR, ou entre um ou mais resíduos de aminoácido chave ou extensões de resíduos de aminoácido do ECD de PRLR.

"Afinidade" ou "afinidade de ligação" K_D são frequentemente determinadas por medição da constante de associação de equilíbrio (k_a) e a constante de dissociação de equilíbrio (k_d) e calculando o quociente de k_d para k_a ($K_D = k_d/k_a$). O termo "imuno específico" ou "ligando especificamente" significa que o anticorpo liga a PRLR ou ao seu ECD com uma afinidade K_D menor ou igual a $10^{-6}M$ (afinidade monovalente). O termo "afinidade elevada" significa que a K_D à qual o anticorpo liga a PRLR ou ao seu ECD com uma afinidade K_D menor ou igual a $10^{-7}M$ (afinidade monovalente). O anticorpo pode ter afinidade substancialmente maior pelo antigénio alvo em comparação com outras moléculas não relacionadas. O anticorpo pode também ter afinidade substancialmente maior pelo antigénio alvo em comparação com os homólogos, por exemplo pelo menos 1,5 vezes, 2 vezes, 5 vezes, 10 vezes, 100 vezes, 10^{-3} vezes, 10^{-4} vezes, 10^{-5} vezes, 10^{-6} vezes ou afinidade relativa maior para o antigénio alvo. Tais afinidades podem ser prontamente determinadas utilizando técnicas convencionais, tais como através de diálise de equilíbrio; utilizando o instrumento BIAcore 2000, utilizando os procedimentos gerais delineados pelo fabricante; através de radioimunoensaio utilizando o antigénio alvo radiomarcado; ou por outro método conhecido para o perito na especialidade. Os dados de afinidade podem ser analisados, por exemplo, pelo método de Scatchard *et al.*, Ann N.Y.

Acad. Sci., 51:660 (1949).

Conforme utilizado no presente documento a frase "os anticorpos antagonizam sinalização mediada por prolactina" pretende referir-se a um bloqueio da ativação do recetor da prolactina pelos anticorpos da presente invenção que leva a uma inibição completa da sinalização mediada por recetor da prolactina.

Conforme utilizado no presente documento a frase "os anticorpos competem para ligar" pretende referir-se a uma competição entre um anticorpo e um segundo anticorpo ou mais anticorpos por ligar ao recetor da prolactina.

O termo "anticorpo" é utilizado no sentido mais amplo e inclui anticorpos totalmente montados, anticorpos monoclonais, anticorpos policlonais, anticorpos multiespecíficos (por exemplo, anticorpos biespecíficos), fragmentos de anticorpo que podem ligar ao antigénio (por exemplo, Fab', F'(ab)₂, Fv, anticorpos de cadeia simples, diacorpos), e péptidos recombinantes que compreendem os anteriores contanto que exibam a atividade biológica desejada. Os anticorpos podem portar domínios constantes diferentes (domínios de Fc) na sua cadeia pesada preferentemente derivada a partir dos isótipos IgG1, IgG2, ou IgG4 (veja-se abaixo). Podem ser introduzidas mutações para modificação das funções efetoras. Foram identificados resíduos de aminoácido no domínio Fc que representam um papel dominante nas interações com a proteína de complemento C1q e os recetores de Fc e foram descritas mutações que influenciam as funções efetoras (para uma revisão veja-se Labrijn *et al.*, *Current Opinion in Immunology* 20:479-485, 2008). Particularmente, a aglicosilação de IgG1 pode ser alcançada mutando asparagina para alanina ou asparagina para glutamina na posição de aminoácido 297 que foi relatada como abolindo a citotoxicidade mediada por células derivada de anticorpo (ADCC) (Sazinsky *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 105 (51):

20169, 2008; Simmons *et al.*, *J. de Immunological Methods* 263: 133-147, 2002). A substituição de lisina por alanina na posição 322 leva à redução de ADCC e remoção da citotoxicidade derivada de complemento (CDC), enquanto a substituição simultânea das duas leucinas na posição 234 e 235 por alaninas leva à evitação de ADCC e CDC [Hezareh *et al.*, *J. of Virology*, 75 (24):12161-12168, 2001]. De modo a aplicar isótipos de IgG4 como terapêuticas bivalentes *in vivo* que retêm avidéz, pode ser introduzida uma modificação tal como a permuta de serina-para-prolina na "região de dobradiça de núcleo" (Schuurman, J., *et al.* *Immunology* 97: 693-698, 1999). A tendência das moléculas de IgG2 humanas de formar dímeros covalentes heterogêneos pode ser evitada permutando uma das cisteínas na posição 127, 232 e 233 por serina (Allen *et al.*, *Biochemistry*, 2009, 48 (17), págs. 3755-3766). Um formato alternativo com função efetora reduzida pode ser o formato IgG2m4, derivado a partir de IgG2 portando quatro alterações de resíduos de aminoácido específicos de IgG4 (An *et al.*, *mAbs* 1(6), 2009). Podem ser produzidos fragmentos de anticorpo através de técnicas de ADN recombinante ou por clivagem enzimática ou química de anticorpos intactos e são descritos mais abaixo. Exemplos não limitantes de anticorpos monoclonais incluem imunoglobulinas de ratinho, quiméricas, humanizadas, humanas, e Human Engineered™, anticorpos, proteínas de fusão quiméricas tendo sequências derivadas a partir de imunoglobulinas, ou muteínas ou derivados das mesmas, cada um descrito mais abaixo. São contemplados multímeros ou agregados de moléculas e/ou fragmentos intactos, incluindo anticorpos quimicamente derivatizados.

O termo "anticorpo monoclonal" conforme utilizado no presente documento refere-se a um anticorpo obtido a partir de uma população de anticorpos substancialmente homogêneos, isto é, os anticorpos individuais que compreendem a população são idênticos com exceção de possíveis mutações

de ocorrência natural que podem estar presentes em quantidades menores. Os anticorpos monoclonais são altamente específicos, sendo direcionados contra um único sítio antigénico. Além disso, em contraste com preparações de anticorpo convencionais (policlonais) que incluem tipicamente anticorpos diferentes direcionados contra determinantes diferentes (epítomos), cada anticorpo monoclonal é direcionado contra um único determinante no antigénio. Para além da sua especificidade, os anticorpos monoclonais são vantajosos na medida em que são sintetizados pela cultura homogénea, não contaminada por outras imunoglobulinas com especificidades e características diferentes.

O modificador "monoclonal" indica o carácter do anticorpo como sendo obtido a partir de uma população substancialmente homogénea de anticorpos, e não deve ser interpretado como requerendo produção do anticorpo por qualquer método particular. Por exemplo, os anticorpos monoclonais a ser utilizados podem ser fabricados através do método de hibridoma descrito primeiro por Kohler *et al.*, *Nature*, 256:495 [1975, ou podem ser fabricados através de métodos de ADN recombinante (veja-se, por exemplo, a Patente U.S. 4.816.567). Os "anticorpos monoclonais" podem também ser recombinantes, quiméricos, humanizados, Human Engineered™, Humanos, ou fragmentos de anticorpo, por exemplo.

Uma "imunoglobulina" ou "anticorpo nativo" é uma glicoproteína tetramérica. Numa imunoglobulina de ocorrência natural, cada tetrâmero é composto por dois pares idênticos de cadeias de polipéptido, cada par tendo uma cadeia "leve" (cerca de 25 kDa) e uma "pesada" (cerca de 50-70 kDa). A porção amino-terminal de cada cadeia inclui uma região "variável" de cerca de 100 a 110 ou mais aminoácidos primariamente responsáveis pelo reconhecimento do antigénio. A porção carboxi-terminal de cada cadeia

define uma região constante primariamente responsável pela função efetora. As imunoglobulinas podem ser destinadas a classes diferentes dependendo da sequência de aminoácido do domínio constante das suas cadeias pesadas. As cadeias pesadas são classificadas como mu (μ), delta (Δ), gama (γ), alfa (α), e épsilon (ϵ), e definem o isótipo do anticorpo como IgM, IgD, IgG, IgA, e IgE, respetivamente. Vários destes podem ser ainda divididos em subclasses ou isótipos, por exemplo IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2. Isótipos diferentes têm funções efetoras diferentes; por exemplo, os isótipos IgG1 e IgG3 têm frequentemente atividade ADCC. As cadeias leves humanas são classificadas como cadeias leves kappa (κ) e lambda (λ). Dentro das cadeias leves e pesadas, as regiões variáveis e constantes são unidas por uma região "J" de cerca de 12 ou mais aminoácidos, com a cadeia pesada também incluindo uma região "D" de cerca de 10 mais aminoácidos. Veja-se em geral, *Fundamental Immunology*, Cap. 7 (Paul, W. ed., 2ª ed. Raven Press, N.Y. (1989)).

Um "fragmento funcional" ou "fragmento de ligação a antigénio de anticorpo" de um anticorpo/imunoglobulina é no presente documento definido como um fragmento de um anticorpo/imunoglobulina (por exemplo, uma região variável de uma IgG) que retém a região de ligação a antigénio. Uma "região de ligação a antigénio" de um anticorpo é tipicamente encontrada numa ou mais região(ões) hipervariável(eis) de um anticorpo, isto é, as regiões de CDR-1, 2, e/ou 3; porém, as regiões "estruturais" variáveis podem também representar um papel importante de ligação a antigénio, tal como proporcionando uma estrutura para as CDRs. Preferentemente, a "região de ligação a antigénio" compreende pelo menos os resíduos de aminoácido 4 a 103 da cadeia leve variável (VL) e 5 a 109 da cadeia pesada variável (VH), mais preferentemente os resíduos de aminoácido 3 a 107 da VL e 4 a 111 da VH, e particularmente preferidas são as cadeias VL e VH completas [posições de

aminoácido 1 a 109 da VL e 1 a 113 da VH, enquanto a numeração das posições de aminoácido ocorre de acordo com a base de dados de Kabat (Johnson e Wu, *Nucleic Acids Res.*, 2000, 28, 214-218]. Uma classe preferida de imunoglobulinas para a utilização na presente invenção é IgG.

O termo região "hipervariável" refere-se aos resíduos de aminoácido dos domínios variáveis VH e VL de um anticorpo ou fragmento funcional que são responsáveis pela ligação a antigénio. A região hipervariável compreende resíduos de aminoácido de uma "região de determinação de complementaridade" ou CDR [isto é, resíduos 24-34 (LCDR1), 50 - 56 (LCDR2) e 88-97 (LCDR3) no domínio variável da cadeia leve e 29-36 (HCDR1), 48-66 (HCDR2) e 93-102 (HCDR3) no domínio variável da cadeia pesada conforme descrito na Fig. 12] e/ou aqueles resíduos a partir de uma ansa hipervariável [isto é, resíduos 26-32 (dentro de LCDR1), 50-52 (dentro de LCDR2) e 91-96 (dentro de LCDR3) no domínio variável da cadeia leve e 26-32 (dentro de HCDR1), 53 - 55 (dentro de HCDR2) e 96-101 (dentro de HCDR3) no domínio variável da cadeia pesada conforme descrito por Chothia *et al.*, *J. Mol. Biol.* 196: 901-917 (1987)].

Exemplos não limitantes de fragmentos de anticorpo incluem Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, anticorpo de domínio (dAb), fragmentos da região de determinação de complementaridade (CDR), anticorpos de cadeia simples (scFv), fragmentos de anticorpo de cadeia simples, diacorpos, triacorpos, tetracorpos, minicorpos, anticorpos lineares (Zapata *et al.*, *Protein Eng.*, 8(10):1057-1062 (1995)); anticorpos recombinantes quelantes, tricorpos ou bicorpos, intracorpos, nanocorpos, imunofarmacêuticos modulares pequenos (SMIPs), uma proteína de fusão da imunoglobulina do domínio de ligação de antigénio, um anticorpo camelizado, um anticorpo contendo VHH, ou muteínas ou derivados dos mesmos, e polipéptidos contendo pelo menos uma porção de uma imunoglobulina que é suficiente para

conferir ligação de antigénio específica ao polipéptido, tal como uma sequência de CDR, contanto que o anticorpo retenha a atividade biológica desejada; e anticorpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticorpo (C. A. K Borrebaeck, editor (1995) *Antibody Engineering (Breakthroughs in Molecular Biology)*, Oxford University Press; R. Kontermann & S. Duebel, editores (2001) *Antibody Engineering (Springer Laboratory Manual)*, Springer Verlag). Um anticorpo para além de um anticorpo "biespecífico" ou "bifuncional" é entendido como tendo cada um dos seus sítios de ligação idênticos. O $F(ab')_2$ ou Fab podem ser manipulados para minimizar ou completamente remover as interações de dissulfeto intermolecular que ocorrem entre os domínios C_{H1} e C_L . Digestão por papaína dos anticorpos produz dois fragmentos de ligação de antigénio idênticos, chamados fragmentos "Fab", cada com um sítio de ligação a antigénio simples, e um fragmento "Fc" residual cujo nome reflete a sua capacidade de cristalizar facilmente. O tratamento com pepsina rende um fragmento de $F(ab')_2$ que tem dois fragmentos "Fv". Um fragmento "Fv" é o fragmento de anticorpo mínimo contendo um sítio de reconhecimento completo e ligação a antigénio. Esta região consiste num dímero de um domínio variável de cadeia pesada e um de cadeia leve em associação apertada, não covalente. É nesta configuração que as três CDRs de cada domínio variável interatuam para definir um sítio de ligação a antigénio na superfície do dímero VH-VL. Coletivamente, as seis CDRs conferem especificidade de ligação a antigénio ao anticorpo. Porém, inclusive um domínio variável simples (ou metade de um Fv compreendendo apenas três CDRs específicas para um antigénio) tem a capacidade de reconhecer e ligar a antigénio.

Fragmentos de anticorpo de "Fv de cadeia simples" ou "sFv" ou "scFv" compreendem os domínios VH e VL do anticorpo, em que estes domínios estão presentes numa

cadeia de polipéptido simples.

Preferentemente, o polipéptido de Fv compreende adicionalmente um ligante de polipéptido entre os domínios VH e VL que permite ao Fv formar a estrutura desejada para ligação a antigénio. Para uma revisão de sFv veja-se Pluckthun em *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg e Moore eds., Springer-Verlag, Nova Iorque, págs. 269-315 (1994).

O fragmento Fab também contém o domínio constante da cadeia leve e o primeiro domínio constante (CH1) da cadeia pesada. Os fragmentos de Fab diferem dos fragmentos de Fab' pela adição de alguns resíduos ao terminal carboxi do domínio CH1 de cadeia pesada incluindo uma ou mais cisteínas da região de dobradiça de anticorpo. Fab'-SH é a designação no presente documento para Fab' em que o(s) resíduo(s) de cisteína dos domínios constantes portam um grupo tiol livre. Os fragmentos de anticorpo F(ab')₂ foram produzidos originalmente como pares de fragmentos Fab' tendo cisteínas de dobradiça entre os mesmos.

Resíduos de "região estrutural" ou de FR são aqueles resíduos de domínios variáveis para além dos resíduos de região hipervariável.

A frase "região constante" refere-se à porção da molécula de anticorpo que confere funções efectoras.

O termo "muteína" ou "variante" pode ser utilizado indistintamente e refere-se à sequência de polipéptidos de um anticorpo contendo pelo menos uma substituição, eliminação, ou inserção de aminoácido na região variável ou o equivalente de porção da região variável, contanto que a muteína ou variante retenha a afinidade de ligação ou atividade biológica desejada.

As muteínas podem ser substancialmente homólogas ou substancialmente idênticas ao anticorpo de origem.

O termo "derivado" refere-se a anticorpos covalentemente modificados por tais técnicas como

ubiquitinação, conjugação com agentes terapêuticos ou diagnósticos, marcação (por exemplo, com radionuclídeos ou várias enzimas), ligação de polímeros covalentes tal como peguilação (derivatização com polietilenoglicol) e inserção ou substituição através de síntese química de aminoácidos não naturais.

Um anticorpo "humano" ou fragmento de anticorpo humano funcional é por este meio definido como um que não é quimérico ou "humanizado" e não a partir de (no todo ou em parte) uma espécie não humana. Um anticorpo humano ou fragmento de anticorpo funcional podem ser derivados a partir de anticorpo humano ou podem ser um anticorpo humano sintético. Um "anticorpo humano sintético" é definido no presente documento como um anticorpo tendo uma sequência derivada, no todo ou em parte, *in silico* a partir de sequências sintéticas que são baseadas na análise de sequências conhecidas de anticorpo humano. O desenho *in silico* de uma sequência de anticorpo humano ou fragmento do mesmo pode ser alcançado, por exemplo, analisando uma base de dados de sequências de anticorpos ou de fragmentos de anticorpos humanos e inventando uma sequência de polipéptidos que utiliza os dados obtidos a partir da mesma. Outro exemplo de um anticorpo humano ou fragmento de anticorpo funcional é um que é codificado por um ácido nucleico isolado a partir de uma biblioteca de sequências de anticorpos de origem humana (isto é, tal biblioteca sendo com base em anticorpos tomados a partir de uma fonte natural humana). Exemplos de anticorpos humanos incluem anticorpos com base em n-CoDeR conforme descritos por Carlsson e Söderlind *Exp. Rev. Mol. Diagn.* 1 (1), 102-108 (2001), Söderlin *et al.* *Nat. Biotech.* 18, 852-856 (2000) e patente U.S. 6.989.250.

Um "anticorpo humanizado" ou fragmento de anticorpo humanizado funcional é definido no presente documento como um que é (i) derivado a partir de uma fonte não-humana (por

exemplo, um ratinho transgênico que porta um sistema imune heterólogo), cujo anticorpo é baseado numa sequência de linha germinal humana; ou (ii) enxertado por CDR, em que as CDRs do domínio variável são a partir de uma origem não-humana, enquanto uma ou mais estruturas do domínio variável são de origem humana e o domínio constante (se presente) é de origem humana.

A frase "anticorpo quimérico," conforme utilizado no presente documento, refere-se a um anticorpo contendo sequência derivada de dois anticorpos diferentes (veja-se, por exemplo, a Patente U. S. 4.816.567) que tipicamente originam a partir de espécies diferentes. Mais tipicamente, os anticorpos quiméricos compreendem fragmentos de anticorpo humano e de ratinho, em geral regiões constantes humanas e variáveis de ratinho.

Anticorpos "Human Engineered™" gerados alterando a sequência de origem de acordo com os métodos estabelecidos em Studnicka *et al.*, Patente U. S. 5.766.886 tal como o anticorpo representado pelas SEQ ID N^{os} 58, 61, 64, 67 e descritos no pedido de patente W008/022295.

Um anticorpo da invenção pode ser derivado a partir de uma biblioteca de genes de anticorpo recombinante. O desenvolvimento de tecnologias para fabricar repertórios de genes de anticorpo humano recombinante, e a exibição dos fragmentos de anticorpo codificados na superfície de bacteriófago filamentosos, proporcionou um meio recombinante para fabricar e selecionar diretamente anticorpos humanos, o que também pode ser aplicado a anticorpos humanizados, quiméricos, de ratinho ou de muteína. Os anticorpos produzidos por tecnologia de fago são produzidos como fragmentos de ligação a antígeno - habitualmente fragmentos Fv ou Fab - em bactérias e conseqüentemente carecem de funções efetoras. As funções efetoras podem ser introduzidas por uma de duas estratégias: Os fragmentos podem ser manipulados ou em anticorpos completos para

expressão em células mamíferas, ou em fragmentos de anticorpos biespecíficos com um segundo sítio de ligação capaz de desencadear uma função efetora. Tipicamente, o fragmento Fd (VH-CH1) e cadeia leve (VL-CL) dos anticorpos são clonados separadamente por PCR e recombinados em bibliotecas de exibição de fago combinatórias, que podem ser posteriormente selecionadas para ligar a um antigénio particular. Os fragmentos Fab são expressos na superfície do fago, isto é, fisicamente ligados aos genes que os codificam. Consequentemente, a seleção de Fab por ligação a antigénio co-seleciona para as sequências de codificação de Fab, que podem ser subsequentemente amplificadas. Através de vários ciclos de ligação a antigénio e reamplificação, um procedimento denominado adesão a superfície sólida, Fab específicos para o antigénio são enriquecidos e finalmente isolados.

Foi descrita uma variedade de procedimentos para derivar anticorpos humanos de bibliotecas de exibição de fago. Tais bibliotecas podem ser construídas numa única estrutura principal, à qual diversas CDRs formadas *in vivo* (isto é, derivadas a partir de seres humanos) são permitidas recombinar conforme descrito por Carlsson e Söderlind *Exp. Rev. Mol. Diagn.* 1 (1), 102-108 (2001), Söderlin *et al.* *Nat. Biotech.* 18, 852-856 (2000) e patente U. S. 6.989.250. Alternativamente, uma tal biblioteca de anticorpos pode ser baseada em sequências de aminoácido que foram desenhadas *in silico* e codificadas por ácidos nucleicos que são criados sinteticamente. O desenho *in silico* de uma sequência de anticorpo é alcançado, por exemplo, analisando uma base de dados de sequências humanas e desenhando uma sequência de polipéptidos que utiliza os dados obtidos a partir da mesma. São descritos métodos para desenhar e obter sequências criadas *in silico*, por exemplo, em Knappik *et al.*, *J. Mol. Biol.* (2000) 296:57; Krebs *et al.*, *J. Immunol. Methods.* (2001) 254:67; e patente U. S.

6.300.064. Para uma revisão de técnicas de exibição de fago, veja-se o documento W008/022295 (Novartis).

Alternativamente, um anticorpo desta invenção pode vir de animais. Um tal anticorpo pode ser humanizado ou Human Engineered™ resumido em W008/022295 (Novartis); um tal anticorpo pode vir de animais transgênicos [veja-se também o documento W008/022295 (Novartis)].

Conforme utilizado no presente documento, diferentes "formas" de antigénio, por exemplo PRLR, são por este meio definidas como moléculas de proteína diferentes que resultam de diferentes modificações traducionais e pós-traducionais, tais como, mas não limitadas a, diferenças em *splicing* do transcrito primário do recetor de prolactina, diferenças de glicosilação, e diferenças de clivagem proteolítica pós-traducional.

Conforme utilizado no presente documento, o termo "epítopo" inclui qualquer determinante de proteína capaz de ligação específica a uma imunoglobulina ou recetor de célula T. Os determinantes epitópicos consistem habitualmente em agrupamentos de superfície quimicamente ativos de moléculas tais como aminoácidos ou cadeias laterais de açúcares e têm habitualmente características estruturais tridimensionais específicas, bem como características de carga específicas. Dois anticorpos são afirmados como "ligando ao mesmo epítopo" se um anticorpo for mostrado como competindo com o segundo anticorpo num ensaio de ligação competitiva, através de qualquer um dos métodos bem conhecidos para os peritos na especialidade, e se preferentemente todos os aminoácidos do epítopo estiverem ligados pelos dois anticorpos.

O termo "anticorpos maduros" ou "fragmentos de ligação de antigénio maduros" tais como variantes de Fab maduras incluem derivados de um anticorpo ou fragmento de anticorpo que exibem ligação mais forte - isto é, ligando com afinidade aumentada - a um determinado antigénio tal como o

domínio extracelular do PRLR. A maturação é o processo de identificar um pequeno número de mutações dentro das seis CDRs de um anticorpo ou fragmento de anticorpo levando a este aumento de afinidade. O processo de maturação é a combinação de métodos de biologia molecular para introdução de mutações no anticorpo e triagem para identificar os ligantes melhorados.

Métodos Terapêuticos

Métodos terapêuticos envolvem administrar a um indivíduo em necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de tratamento de um anticorpo contemplado pela invenção. Uma quantidade "terapeuticamente eficaz" é por este meio definida como a quantidade de um anticorpo que é de quantidade suficiente para bloquear a proliferação de células PRLR-positivas numa área tratada de um indivíduo como uma dose única ou de acordo com um regime de doses múltiplas, por si só ou em combinação com outros agentes, que leva ao alívio de uma condição adversa, porém cuja quantidade seja toxicologicamente tolerável. O indivíduo pode ser um animal humano ou não-humano (por exemplo, coelho, rato, ratinho, macaco ou outro primata de ordem inferior).

Um anticorpo da invenção poderia ser coadministrado com medicamentos conhecidos, e nalguns casos o próprio anticorpo pode ser modificado. Por exemplo, um anticorpo poderia ser conjugado com uma imunotoxina ou radioisótopo para potencialmente aumentar adicionalmente a eficácia. Os anticorpos inventivos podem ser utilizados como uma ferramenta terapêutica ou diagnóstica numa variedade de situações onde PRLR é altamente expresso de forma indesejável. Distúrbios e condições particularmente adequados para o tratamento com um anticorpo das invenções são endometriose, adenomiose, contraceção de fertilidade feminina não-hormonal, doença mamária benigna e mastalgia, inibição de lactação, hiperplasia benigna da próstata,

fibroides, perda capilar hiper e normoprolactinêmica, e co-tratamento em terapêutica hormonal combinada para inibir a proliferação de células epiteliais mamárias.

Para tratar quaisquer dos distúrbios anteriores, as composições farmacêuticas para a utilização de acordo com a presente invenção podem ser formuladas de uma maneira convencional utilizando um ou mais veículos ou excipientes fisiologicamente aceitáveis. Um anticorpo da invenção pode ser administrado por quaisquer meios adequados, que podem variar, dependendo do tipo de distúrbio sendo tratado. Possíveis vias de administração incluem administração parentérica (por exemplo, intramuscular, intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, ou subcutânea), intrapulmonar e intranasal, e, se desejado para tratamento imunossupressor local, intralesional. Adicionalmente, um anticorpo da invenção poderia ser administrado através de infusão de pulso, com, por exemplo, diminuição das doses do anticorpo. Preferentemente, a dosagem é administrada através de injeções, o mais preferentemente injeções intravenosas ou subcutâneas, dependendo em parte de se a administração é breve ou crônica. A quantidade a ser administrada dependerá de uma variedade de fatores tais como os sintomas clínicos, massa do indivíduo, se são administrados outros fármacos. O perito na especialidade reconhecerá que a rota de administração variará dependendo do distúrbio ou da condição a ser tratada.

Determinar uma quantidade terapêuticamente eficaz do novo polipéptido, de acordo com esta invenção, dependerá em grande parte das características de paciente particular, da via de administração, e da natureza do distúrbio sendo tratado. Pode ser encontrada orientação geral, por exemplo, nas publicações da International Conference on Harmonisation e em REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, capítulos 27 e 28, págs. 484-528 (18^a ed., Alfonso R. Gennaro, Ed., Easton, Pa.: Mack Pub. Co., 1990). Mais especificamente, a

determinação de uma quantidade terapeuticamente eficaz dependerá de fatores tais como toxicidade e eficácia do medicamento. A toxicidade pode ser determinada utilizando métodos bem conhecidos na técnica e encontrados nas referências anteriores. A eficácia pode ser determinada utilizando a mesma orientação junto com os métodos descritos abaixo nos Exemplos.

Composições Farmacêuticas e Administração

A presente invenção também diz respeito às composições farmacêuticas que podem compreender anticorpos de PRLR, por si sós ou em combinação com pelo menos um outro agente, tal como composto estabilizante que pode ser administrado em qualquer veículo farmacêutico estéril, biocompatível incluindo, mas não limitado a, solução salina, solução salina tamponada, dextrose, e água. Qualquer destas moléculas pode ser administrada a um paciente por si só, ou em combinação com outros agentes, fármacos ou hormonas, em composições farmacêuticas onde é misturada com excipiente(s) ou veículos farmacêuticamente aceitáveis. Numa forma de realização da presente invenção, o veículo farmacêuticamente aceitável é farmacêuticamente inerte.

A presente invenção também diz respeito à administração de composições farmacêuticas. Tal administração é realizada por via parentérica. Métodos de administração parenteral incluem administração tópica, intra-arterial (diretamente ao tumor), intramuscular, subcutânea, intramedular, intratecal, intraventricular, intravenosa, intraperitoneal, intrauterina ou intranasal. Para além dos ingredientes ativos, estas composições farmacêuticas podem conter veículos farmacêuticamente aceitáveis adequados que compreendem excipientes e auxiliares que facilitam o processamento dos compostos ativos nas preparações que podem ser utilizadas farmacêuticamente. Podem ser encontrados mais detalhes sobre as técnicas para formulação e administração na última

edição de Remington's Pharmaceutical Sciences (Ed. Maack Publishing Co, Easton, Pa.).

Formulações farmacêuticas para administração parentérica incluem soluções aquosas de compostos ativos. Para injeção, as composições farmacêuticas da invenção podem ser formuladas em soluções aquosas, preferentemente em tampões fisiologicamente compatíveis tais como solução de Hank, solução de Ringer, ou solução salina fisiologicamente tamponada. As suspensões de injeção aquosas podem conter substâncias que aumentam a viscosidade da suspensão, tais como carboximetil celulose de sódio, sorbitol, ou dextrano. Adicionalmente, as suspensões dos compostos ativos podem ser preparadas como suspensões de injeção oleosas adequadas. Solventes ou veículos lipofílicos adequados incluem óleos gordos tais como óleo de sésamo, ou ésteres de ácido gordo sintéticos, tais como oleato de etilo ou triglicerídeos, ou lipossomas. Opcionalmente, a suspensão pode também conter estabilizantes ou agentes adequados que aumentam a solubilidade dos compostos para permitir a preparação de soluções altamente concentradas.

Para administração tópica ou nasal, são utilizados penetrantes adequados para a barreira particular a ser penetrada na formulação. Tais penetrantes são em geral conhecidos na técnica.

A administração parentérica também compreende métodos de administração parentérica que também incluem administração intra-arterial, intramuscular, subcutânea, intramedular, intratecal, e intraventricular, intravenosa, intraperitoneal, intrauterina, vaginal, ou intranasal.

Kits

A invenção ainda diz respeito a embalagens e kits farmacêuticas que compreendem um ou mais recipientes preenchidos com um ou mais dos ingredientes das composições da invenção mencionadas acima. Associada com tal(is)

recipiente(s) pode estar uma notificação na forma prescrita por uma agência governamental que regulamenta o fabrico, utilização ou venda de produtos farmacêuticos ou biológicos, refletindo a aprovação por parte da agência de fabrico, utilização ou venda do produto para administração humana.

Noutra forma de realização, os *kits* podem conter sequências de ADN que codificam os anticorpos da invenção. Preferentemente as sequências de ADN que codificam estes anticorpos são proporcionadas num plasmídeo adequado para transfeção em e expressão por uma célula hospedeira. O plasmídeo pode conter um promotor (frequentemente um promotor induzível) para regular a expressão do ADN na célula hospedeira. O plasmídeo pode também conter sítios de restrição adequados para facilitar a inserção de outras sequências de ADN no plasmídeo para produzir vários anticorpos. Os plasmídeos podem também conter numerosos outros elementos para facilitar a clonagem e expressão das proteínas codificadas. Tais elementos são bem conhecidos para os peritos na especialidade e incluem, por exemplo, marcadores selecionáveis, codões de iniciação, codões de terminação, e semelhantes.

Fabrico e Armazenamento

As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser fabricadas de uma maneira que é conhecida na técnica, por exemplo, por meio de processos convencionais de mistura, dissolução, granulação, fabrico de drageias, pulverização, emulsificação, encapsulação, captura ou liofilização.

A composição farmacêutica pode ser proporcionada como um pó liofilizado em histidina 1 mM-50 mM, sacarose 0,1%-2%, manitol 2%-7% a um intervalo de pH de 4,5 a 5,5 que é combinado com tampão antes da utilização.

Após as composições farmacêuticas compreendendo um composto da invenção formulado num veículo aceitável terem

sido preparadas, podem ser colocadas num recipiente adequado e etiquetadas para o tratamento de uma condição indicada. Para administração de anticorpos de PRLR, tal etiqueta incluiria quantidade, frequência e método de administração.

Dose Terapeuticamente Eficaz

As composições farmacêuticas adequadas para a utilização na presente invenção incluem composições em que os ingredientes ativos estão contidos numa quantidade eficaz para alcançar o propósito intencionado, isto é, tratamento de um estado de doença particular caracterizado por expressão de PRLR. A determinação de uma dose eficaz está bem dentro da capacidade dos peritos na especialidade.

Para qualquer composto, a dose terapêuticamente eficaz pode ser inicialmente estimada em ensaios de cultura celular, por exemplo, células de linfoma, ou em modelos animais, habitualmente ratinhos, ratos, coelhos, cães, porcos ou macacos. O modelo animal é também utilizado para alcançar um intervalo de concentração e via de administração desejáveis. Tal informação pode ser posteriormente utilizada para determinar doses úteis e vias para administração em humanos.

Uma dose terapêuticamente eficaz refere-se àquela quantidade de proteína ou os seus anticorpos, antagonistas, ou inibidores que melhoram os sintomas ou a condição. A eficácia terapêutica e a toxicidade de tais compostos podem ser determinadas por procedimentos farmacêuticos padrão em culturas celulares ou animais experimentais, por exemplo, ED₅₀ (a dose terapêuticamente eficaz em 50% da população) e LD₅₀ (a dose letal a 50% da população). A razão de dose entre os efeitos terapêuticos e tóxicos é o índice terapêutico, e pode ser expresso como a razão, ED₅₀/LD₅₀. São preferidas composições farmacêuticas que exibem índice terapêutico grande. Os dados obtidos dos ensaios de cultura celular e estudos em animais são utilizados na formulação

de um intervalo de dosagem para utilização humano. A dosagem de tais compostos está preferentemente dentro de um intervalo de concentrações circulantes que incluem a ED₅₀ com pequena ou nenhuma toxicidade. A dosagem varia dentro deste intervalo dependendo da forma de dosagem empregue, sensibilidade do paciente, e da via de administração.

A dosagem exata é escolhida pelo médico em vista do paciente a ser tratado. A dosagem e administração são ajustadas para proporcionar níveis suficientes da fração ativa ou manter o efeito desejado. Fatores adicionais que podem ser tidos em conta incluem a grave do estado de doença, por exemplo, tamanho e localização das lesões endometrióticas; idade, massa e gênero do paciente; dieta, tempo e frequência de administração, combinação(ões) de fármaco, sensibilidades de reação, e tolerância/resposta à terapêutica. Podem ser administradas composições farmacêuticas de longa ação cada 3 a 4 dias, cada semana, ou uma vez cada duas semanas, ou uma vez por mês dependendo da semivida e da taxa de eliminação da formulação particular.

Quantidades de dosagem normais podem variar de 0,1 a 100.000 microgramas, até uma dose total de cerca de 2 g, dependendo da via de administração. É proporcionada orientação sobre dosagens particulares e métodos de administração na literatura. Veja-se os documentos US 4.657.760; US 5.206.344; ou US 5.225.212. Os peritos na especialidade empregarão formulações diferentes para polinucleótidos que para proteínas ou os seus inibidores. De forma semelhante, a administração de polinucleótidos ou polipéptidos será específica de células, condições, localizações particulares, etc. As atividades específicas preferidas para um anticorpo radiomarcado podem variar de 0,1 a 10 mCi/mg de proteína (Riva *et al.*, Clin. Cancer Res. 5:3275s-3280s, 1999; Wong *et al.*, Clin. Cancer Res. 6:3855-3863, 2000; Wagner *et al.*, J. Med Nuclear. 43:267-272,

2002).

A presente invenção é adicionalmente descrita pelos exemplos a seguir. Os exemplos são proporcionados unicamente para ilustrar a invenção em referência a formas de realização específicas. Estas exemplificações, embora ilustrem determinados aspetos específicos da invenção, não retratam as limitações ou circunscrevem o âmbito da invenção divulgada.

Todos os exemplos foram realizados utilizando técnicas padrões que são bem conhecidas e de rotina para os peritos na especialidade, exceto onde de outra forma descrito em detalhe. Podem ser realizadas técnicas de biologia molecular rotineiras dos exemplos seguintes conforme descritas nos manuais de laboratório padrão, tais Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2^a Ed.; Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989.

DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

Figura 1: Expressão de ARNm de prolactina (PRL-ARNm) (analisado através de análise de PCR TaqMan em tempo real) em endométrio humano e lesões (tecido ectópico) de mulheres saudáveis e mulheres que sofrem de endometriose.

Figura 2: Expressão do recetor de ARNm de prolactina (PRLR-ARNm) (analisada por análise de PCR TaqMan em tempo real) em endométrio humano e lesões (tecido ectópico) de mulheres saudáveis e mulheres que sofrem de endometriose.

Figura 3: Análise de *Northern blot* da expressão génica de PRLR em tecidos de rato. A expressão génica do PRLR revelou expressão elevada na placenta e próstata.

Figura 4: Análise de *Western blot* da expressão de PRLR em próstatas de rato tratadas com diferentes hormonas. O tratamento de estradiol de ratos intactos e a castração levam a uma regulação positiva da proteína de PRLR em próstatas de rato enquanto o tratamento com diidrotestosterona de ratos intactos não teve qualquer

impacto sobre a expressão de PRLR na próstata em comparação com o tratamento de veículo de animais intactos.

Figura 5: Inibição da proliferação de células Ba/F (= Baf) ativada por prolactina (expressando estavelmente o PRLR humano) por anticorpos de PRLR neutralizantes e anticorpos de controlo não específicos. Os valores de IC_{50} foram determinados para os seguintes anticorpos em formato IgG1: 005-C04 (círculos preenchidos): 1,29 $\mu\text{g/ml}$ = 8,6 nM; 006-H08 (círculos vazios): 0,15 $\mu\text{g/ml}$ = 1 nM; HE06.642 (triângulos preenchidos): 0,34 $\mu\text{g/ml}$ = 2,2 nM; 002-H06 (triângulos vazios): 0,54 $\mu\text{g/ml}$ = 3,6 nM; 002-H08 (quadrados preenchidos): 0,72 $\mu\text{g/ml}$ = 4,8 nM; anticorpo de controlo não específico (quadrados vazios): nenhuma inibição da proliferação celular.

Figura 6: Inibição da proliferação de células de linfoma de rato induzida por prolactina (células NB2) por anticorpos de PRLR neutralizantes e anticorpos de controlo não específicos. Os valores de IC_{50} seguintes foram determinados: XHA06.642 (círculos preenchidos): 10 $\mu\text{g/ml}$ = 67 nM; XHA06.983 (círculos vazios): nenhum efeito sobre a proliferação de células de linfoma de rato; anticorpo de controlo não específico (triângulo preenchido): nenhum efeito em 10 $\mu\text{g/ml}$.

Figura 7: Inibição da fosforilação de STAT5 estimulada por prolactina em células T47D por anticorpos de PRLR neutralizantes e anticorpo de controlo não específico.

O anticorpo de controlo não específico (FITC) não inibe a fosforilação de STAT5 em células T47D. Em contraste os anticorpos XHA06.642, 005-C04 (= IgG1 005-C04), e 006-H08 (= IgG1 006-H08) inibem a fosforilação de STAT5 de uma maneira dependente de dose em células T47D.

Figura 8: Efeitos dos anticorpos neutralizantes de PRLR e controlos não específicos em atividade de gene repórter de luciferase ativada por prolactina utilizando células

HEK293 transfetadas estavelmente com o recetor da prolactina humano (hPRLR) e transitoriamente expressando o gene de luciferase sob o controlo de elementos de resposta de hormona lactogénica (LHREs). Os valores de IC_{50} foram determinados para os seguintes anticorpos em formato IgG1: 006-H08 (círculos preenchidos): 0,83 $\mu\text{g/ml}$ = 5,5 nM; HE06.642 (círculos vazios): 0,63 $\mu\text{g/ml}$ = 4,2 nM; anticorpo de controlo não específico (triângulo preenchido): nenhuma inibição de atividade de luciferase. Figura 9: Efeitos dos anticorpos neutralizantes de PRLR e controlos não específicos em atividade de gene repórter de luciferase ativada por prolactina utilizando células HEK293 transfetadas estavelmente com o recetor de prolactina de rato (mPRLR) e transitoriamente expressando o gene de luciferase sob o controlo de elementos de resposta de hormona lactogénica (LHREs). Os valores de IC_{50} foram determinados para os seguintes anticorpos em formato IgG1: 005-C04 (triângulos cheios): 0,45 $\mu\text{g/ml}$ = 3 nM; XHA06.642 (círculos preenchidos): $>> 50 \mu\text{g/ml} >> 333 \text{ nM}$, anticorpo de controlo não específico (círculos vazios): nenhuma inibição da atividade de luciferase.

Figura 10: Inibição de proliferação de células Ba/F (= Baf) ativada por prolactina (expressando estavelmente o recetor de prolactina de rato) por anticorpos neutralizantes do recetor da prolactina e anticorpos de controlo não específicos. Os valores de IC_{50} foram determinados para os seguintes anticorpos em formato de IgG1: anticorpo de FITC não específico (quadrados preenchidos): nenhuma inibição de proliferação celular; HE06.642 (círculos preenchidos): $>>> 30 \mu\text{g/ml} >>> 200 \text{ nM}$; 001-E06 (círculos vazios): 43,7 $\mu\text{g/ml}$ = 291 nM; 001-D07 (triângulos preenchidos): 16,5 $\mu\text{g/ml}$ = 110 nM; 005-C04 (triângulos vazios): 0,74 $\mu\text{g/ml}$ = 4,9 nM.

Figura 11: Taxas de gravidez e tamanho médio da ninhada

em ratinhos fêmeas tratados com solução salina tamponada de fosfato (= veículo), anticorpo de controlo não específico (FITC IgG1) ou anticorpo neutralizante IgG1 005-C04 (=005-C04). As taxas de gravidez foram 87,5% (fêmeas tratadas com veículo), 75% (fêmeas tratadas com de anticorpo não específico 10 mg/kg), 100% (fêmeas tratadas com IgG1 005-C04 10 mg/kg), e 0% (fêmeas tratadas com IgG1 005-C04 30 mg/kg). O tamanho médio da ninhada foi de 10,9 animais (fêmeas tratadas com veículo), 12,3 animais (fêmeas tratadas com anticorpo não específico 10 mg/kg), 13 animais (fêmeas tratadas com IgG1 005-C04 10 mg/kg) e 0 animais (fêmeas tratadas com IgG1 005-C04 30 mg/kg).

Figura 12: Numeração de Kabat das posições de aminoácido da estrutura de acordo com Johnson e Wu (Nucleic Acids Res. 2000, 28, 214-218).

Figura 13: Resultados da análise de FACS com anticorpos de anti-PRLR selecionados (005-C04, 001-E06, HE06642). A ligação dos anticorpos foi determinada a uma concentração fixa em células HEK293 expressando para o PRLR humano e de ratinho em comparação com a linha celular parental não expressando PRLR.

Figura 14A: Aumento de peso da ninhada durante cada dia pós o parto expresso como percentagem de peso da ninhada obtida no dia 1 após o parto. É mostrado o aumento de peso das ninhadas de mães sem tratar (círculos preenchidos), de mães tratadas com de anticorpo não específico de IgG2a de ratinho 10 mg/kg (círculos vazios), e de mães tratadas com o anticorpo neutralizante 005-C04 contendo domínios constantes de IgG2a de ratinho (= IgG2a 005-C04) a 10 mg/kg (triângulos preenchidos) e a 30 mg/kg (triângulos vazios). As setas indicam dias nos quais a injeção de anticorpo foi executada. Ocorre uma redução significativa do aumento de peso das ninhadas de mães tratadas com IgG2a 005-C04 30 mg/kg a partir do dia

8 após o parto.

Figura 14B: Aumento de peso incremental da ninhada expresso a cada dia como porcentagem de massa da ninhada no dia 1 após o parto. São mostrados resultados das ninhadas de mães sem tratar (círculos preenchidos), mães tratadas com anticorpo não específico de IgG2a de ratinho 10 mg/kg (círculos vazios), mães tratadas com o anticorpo neutralizante 005-C04 contendo domínios constantes de IgG2a de ratinho (= IgG2a 005-C04) a 10 mg/kg (triângulos preenchidos) e a 30 mg/kg (triângulos vazios). Basicamente, a Figura 14A apresenta o declive dos gráficos mostrados na Figura 14A. O aumento de massa diário nas ninhadas das mães sem tratar e mães tratadas com anticorpo não específico 10 mg/kg oscila em cerca de 30% da massa da ninhada no dia 1 após o parto. Em contraste, o tratamento das mães com IgG2a 005-C04 30 mg/kg leva a uma redução significativa do aumento de massa a partir do dia 7 (* $p < 0,05$; *** $p < 0,005$ contra ninhadas de mães tratadas com anticorpo não específico) enquanto o tratamento com IgG2a 005-C04 10 mg/kg leva a uma redução significativa do aumento de massa diário a partir do dia 11 ($p < 0,05$ contra ninhadas de mães tratadas com anticorpo não específico). As setas indicam dias de aplicação do anticorpo.

Figura 14C: Secções histológicas de glândulas mamárias de mães lactentes. As glândulas mamárias de mães sem tratar ou mães tratadas com anticorpo não específico estão preenchidas com dutos de produção de leite. Em contraste, a é induzida involução da glândula mamária, comprovada pelo aparecimento de ilhas de gordura (setas pretas), de modo -dependente de dose pelo anticorpo neutralizante de IgG2a 005-C04.

Figura 14D: Expressão da proteína de leite em glândulas mamárias de mães lactentes. A expressão das proteínas do leite caseína beta (Csn-2), proteína de soro ácida (WAP),

e IGF-1 é reduzida de uma maneira dependente de dose em mães tratadas com anticorpo neutralizante de PRLR IgG2a 005-C04, mas não com anticorpos não específicos. A expressão gênica foi normalizada na expressão da proteína de ligação de caixa TATA (TBP).

Figura 15A: Formação de ramificações laterais e estruturas de tipo alveolar num modelo de ratinho hiperprolactinêmico de doença mamária benigna. O anticorpo de PRLR neutralizante IgG1 005-C04 (= 005-C04) inibe a ramificação lateral e a formação de estruturas alveolares iguais a 10 e 30 mg/kg em ratinhos que receberam um isoenxerto pituitário.

Figura 15B: Extensão de hiperplasia epitelial e proliferação de células epiteliais num modelo de ratinho hiperprolactinêmico de doença mamária benigna. São marcadas algumas células BrdU-positivas com setas brancas. O anticorpo de PRLR neutralizante IgG1 005-C04 (= 005-C04) bloqueia a hiperplasia epitelial e a proliferação de células epiteliais na glândula mamária.

Figura 15C: Extensão da fosforilação de STAT5 num modelo de ratinho hiperprolactinêmico de doença mamária benigna. São indicadas algumas células fosfo-STAT5-positivas com setas brancas. O anticorpo de PRLR neutralizante IgG1 005-C04 (= 005-C04) bloqueia completamente a fosforilação de STAT5 quando aplicado a uma dose de 30 mg/kg.

Figura 16: Inibição do crescimento da próstata pelo anticorpo de PRLR neutralizante 005-C04 contendo domínios constantes de IgG2a de ratinho (= IgG2a 005-C04). O isoenxerto pituitário estimula o crescimento da próstata em comparação com ratinhos submetidos a operação simulada sem tratar. O tratamento com anticorpos neutralizantes de PRLR em doses de 10 mg/kg e em doses de 30 mg/kg inibe o crescimento da próstata (***) $p < 0,005$ contra ratinhos sem tratar submetidos a operação simulada).

Figura 17: Os anticorpos neutralizantes de PRLR estimulam

o crescimento de pelo na presença de hiperprolactinemia. Foram tiradas fotografias três semanas após o isoenxerto pituitário (e rapagem) de ratinhos machos utilizados nas experiências descritas no Exemplo 17 e na Figura 16. A hiperprolactinemia inibe o recrescimento de pelo nas áreas rapadas. Os anticorpos de PRLR neutralizantes, mas não os anticorpos não específicos, estimulam o recrescimento de pelo após condições hiperprolactinêmicas em doses de 005-C04 de 10 e 30 mg/kg (= IgG2a 005-C04).

Figura 18: Os anticorpos neutralizantes de PRLR mas não os anticorpos não específicos estimulam o recrescimento de pelo em áreas rapadas em ratinhos machos e fêmeas hiper e normoprolactinêmicos (Exemplo 18). os anticorpos de PRLR neutralizantes são, como tal, adequados para o tratamento de perda capilar após condições normo e hiperprolactinêmicas em membros do sexo masculino (Figura 18 B) e membros do sexo feminino (Figura 18A).

Figura 19: Os anticorpos neutralizantes de PRLR mas não os anticorpos de controlo não específicos inibem a proliferação potenciada de células epiteliais na glândula mamária após terapêutica hormonal combinada, isto é, terapêutica combinada de estrogénio mais progestina.

Foi avaliado o número absoluto de células epiteliais dutais proliferativas dentro de 4 cortes transversais da glândula mamária e as medianas são descritas como barras horizontais dentro da figura. A proliferação das células epiteliais em ratinhos ovariectomizados, tratados com veículo é bastante baixa (média = 0). O tratamento com estradiol leva a alguma estimulação da proliferação de células epiteliais (média = 9), é observada proliferação de células epiteliais mamárias máxima após tratamento de estrogénio mais progesterona (média = 144). O tratamento com recetor da prolactina de anticorpo neutralizante 005-C04 (média = 84 após o tratamento com 005-C04 10 mg/kg; média = 27 após o tratamento com 005-C04 30 mg/kg) mas

não com anticorpo de controlo não específico (média = 154) leva a uma diminuição dependente de dose da proliferação de células epiteliais mamárias quase de volta aos níveis de somente estradiol.

Os anticorpos neutralizantes de PRLR são, como tal, adequados para tratar a proliferação potenciada de células epiteliais mamárias após terapêutica hormonal combinada, isto é, tratamento de estradiol mais progesterona.

Figura 20: Os anticorpos neutralizantes de PRLR mas não anticorpos de controlo não específicos inibem a endometriose interna em ratinhos. Os resultados são ilustrados como pontuações de doença como descrito no Exemplo 20. A pontuação de doença média para cada grupo experimental é indicada como uma barra horizontal. Os ratinhos normoprolactinémicos desenvolvem endometriose interna até um determinado grau (pontuação de doença média = 0,25). Hiperprolactinemia devido ao isoenxerto pituitário potencia a pontuação da doença e mais animais sofrem da doença (pontuação de doença média = 2,5). Enquanto o tratamento com de anticorpo não específico 30 mg/kg uma vez (pontuação média = 2,5) ou duas vezes (pontuação média = 2) por semana não teve nenhuma influência sobre a doença, o tratamento com anticorpos neutralizantes específicos mostra uma diminuição dependente de dose da quantidade de animais doentes; a pontuação de doença média em todos os casos em que o anticorpo específico foi utilizado foi zero. Notavelmente, todos os animais recebendo de anticorpo específico a 10 ou 30 mg/kg duas vezes por semana são completamente curados e a sua pontuação de doença foi significativamente inferior à pontuação de doença dos ratinhos normoprolactinémicos. Os anticorpos neutralizantes de PRLR são, como tal, adequados para tratar endometriose interna (= adenomiose uterina) e

endometriose externa em membros do sexo feminino.

Figura 21: Testes de ligação de variantes de Fab 006-H08 maduras utilizando ensaio homogêneo de fluorescência de resolução temporal (HTRF):

Foram testados sobrenadantes de *E. coli* contendo Fab para ligação ao domínio extracelular do PRLR humano por meio de competição com as moléculas de IgG1 de 006-H08. A figura ilustra a ligação das variantes de Fab como um diagrama de barras. As intensidades de sinal (a 665 nM) em cinco tempos de incubação diferentes são dadas no eixo y, os nomes das variantes de Fab no eixo x. Sinais inferiores em comparação com o Fab de controle 006-H08 num ponto de tempo determinado indicam ligação melhorada ao PRLR. Todos os Fabs listados na Parte 1 representam ligantes melhorados, enquanto na parte 2 são mostrados ligantes melhorados bem como alguns não melhorados.

SEQ ID N°: 1 representa sequência de aminoácido de HCDR1, 006-H08

SEQ ID N°: 2 representa sequência de aminoácido de HCDR1, 002-H06

SEQ ID N°: 3 representa sequência de aminoácido de HCDR1, 002-H08

SEQ ID N°: 4 representa sequência de aminoácido de HCDR1, 006-H07

SEQ ID N°: 5 representa sequência de aminoácido de HCDR1, 001-E06

SEQ ID N°: 6 representa sequência de aminoácido de HCDR1, 005-C04

SEQ ID N°: 7 representa sequência de aminoácido de HCDR2, 006-H08

SEQ ID N°: 8 representa sequência de aminoácido de HCDR2, 002-H06

SEQ ID N°: 9 representa sequência de aminoácido de HCDR2, 002-H08

SEQ ID N°: 10 representa sequência de aminoácido de HCDR2, 006-H07

SEQ ID N°: 11 representa sequência de aminoácido de HCDR2, 001-E06

SEQ ID N°: 12 representa sequência de aminoácido de HCDR2, 005-C04

SEQ ID N°: 13 representa sequência de aminoácido de HCDR3, 006-H08, 002-H06

SEQ ID N°: 14 representa sequência de aminoácido de HCDR3, 002-H08

SEQ ID N°: 15 representa sequência de aminoácido de HCDR3, 006-H07

SEQ ID N°: 16 representa sequência de aminoácido de HCDR3, 001-E06

SEQ ID N°: 17 representa sequência de aminoácido de HCDR3, 005-C04

SEQ ID N°: 18 representa sequência de aminoácido de LCDR1, 006-H08

SEQ ID N°: 19 representa sequência de aminoácido de LCDR1, 002-H06

SEQ ID N°: 20 representa sequência de aminoácido de LCDR1, 002-H08

SEQ ID N°: 21 representa sequência de aminoácido de LCDR1, 006-H07

SEQ ID N°: 22 representa sequência de aminoácido de LCDR1, 001-E06

SEQ ID N°: 23 representa sequência de aminoácido de LCDR1, 005-C04

SEQ ID N°: 24 representa sequência de aminoácido de LCDR2, 006-H08, 002-H08

SEQ ID N°: 25 representa sequência de aminoácido de LCDR2, 002-H06

SEQ ID N°: 26 representa sequência de aminoácido de LCDR2, 006-H07

SEQ ID N°: 27 representa sequência de aminoácido de

LCDR2, 001-E06

SEQ ID N°: 28 representa sequência de aminoácido de LCDR2, 005-C04

SEQ ID N°: 29 representa sequência de aminoácido de LCDR3, 006-H08

SEQ ID N°: 30 representa sequência de aminoácido de LCDR3, 002-H06, 001-E06

SEQ ID N°: 31 representa sequência de aminoácido de LCDR3, 002-H08

SEQ ID N°: 32 representa sequência de aminoácido de LCDR3, 006-H07

SEQ ID N°: 33 representa sequência de aminoácido de LCDR3, 005-C04

SEQ ID N°: 34 representa sequência de aminoácido de VH, 006-H08

SEQ ID N°: 35 representa sequência de aminoácido de VH, 002-H06

SEQ ID N°: 36 representa sequência de aminoácido de VH, 002-H08

SEQ ID N°: 37 representa sequência de aminoácido de VH, 006-H07

SEQ ID N°: 38 representa sequência de aminoácido de VH, 001-E06

SEQ ID N°: 39 representa sequência de aminoácido de VH, 005-C04

SEQ ID N°: 40 representa sequência de aminoácido de VL, 006-H08

SEQ ID N°: 41 representa sequência de aminoácido de VL, 002-H06

SEQ ID N°: 42 representa sequência de aminoácido de VL, 002-H08

SEQ ID N°: 43 representa sequência de aminoácido de VL, 006-H07

SEQ ID N°: 44 representa sequência de aminoácido de VL, 001-E06

SEQ ID N°: 45 representa sequência de aminoácido de VL,
005-C04

SEQ ID N°: 46 representa sequência de ácido nucleico VH,
006-H08

SEQ ID N°: 47 representa sequência de ácido nucleico VH,
002-H06

SEQ ID N°: 48 representa sequência de ácido nucleico VH,
002-H08

SEQ ID N°: 49 representa sequência de ácido nucleico VH,
006-H07

SEQ ID N°: 50 representa sequência de ácido nucleico VH,
001-E06

SEQ ID N°: 51 representa sequência de ácido nucleico VH,
005-C04

SEQ ID N°: 52 representa sequência de ácido nucleico VL,
006-H08

SEQ ID N°: 53 representa sequência de ácido nucleico VL,
002-H06

SEQ ID N°: 54 representa sequência de ácido nucleico VL,
002-H08

SEQ ID N°: 55 representa sequência de ácido nucleico VL,
006-H07

SEQ ID N°: 56 representa sequência de ácido nucleico VL,
001-E06

SEQ ID N°: 57 representa sequência de ácido nucleico VL,
005-C04

SEQ ID N°: 58 representa sequência de aminoácido de VH,
HE06642, Novartis (documento W02008/22295)

SEQ ID N°: 59 representa sequência de aminoácido de VH,
XHA06642, Novartis (documento W02008/22295)

SEQ ID N°: 60 representa sequência de aminoácido de VH,
XHA06983, Novartis (documento W02008/22295)

SEQ ID N°: 61 representa sequência de aminoácido de VL,
HE06642

SEQ ID N°: 62 representa sequência de aminoácido de VL,

XHA06642 Novartis (documento WO2008/22295)
SEQ ID N°: 63 representa sequência de aminoácido de VL,
XHA06983 Novartis (documento WO2008/22295)
SEQ ID N°: 64 representa sequência de ácido nucleico VH,
HE06642
SEQ ID N°: 65 representa sequência de ácido nucleico VH,
XHA06642 Novartis (documento WO2008/22295)
SEQ ID N°: 66 representa sequência de ácido nucleico VH,
XHA06983 Novartis (documento WO2008/22295)
SEQ ID N°: 67 representa sequência de ácido nucleico VL,
HE06642
SEQ ID N°: 68 representa sequência de ácido nucleico VL,
XHA06642, Novartis (documento WO2008/22295)
SEQ ID N°: 69 representa sequência de ácido nucleico VL,
XHA06983, Novartis (documento WO2008/22295)
SEQ ID N°: 70 representa ECD_PRLR humano, posição de
aminoácido 1 - 210, domínio de S1 1-100 (construção de
domínio S1 1-102), domínio de S2 101-210
SEQ ID N°: 71 representa o ECD_PRLR humano de CDS,
posição de nucleótido 1-630
SEQ ID N°: 72 representa ECD_PRLR de ratinho, posição de
aminoácido 1 - 210
SEQ ID N°: 73 representa o ECD_PRLR de ratinho de CDS,
posição de nucleótido 1-630
SEQ ID N°: 74: representa HCDR2, variantes maduras de
006-H08, sequência de aminoácido
SEQ ID N°: 75 representa HCDR2, variantes maduras de 006-
H08, sequência de aminoácido
SEQ ID N°: 76 representa HCDR2, variantes maduras de 006-
H08, sequência de aminoácido
SEQ ID N°: 77 representa HCDR2, variantes maduras de 006-
H08, sequência de aminoácido
SEQ ID N°: 78 representa LCDR1, variantes maduras de 006-
H08, sequência de aminoácido
SEQ ID N°: 79 representa LCDR1, variantes maduras de 006-

H08, sequência de aminoácido
SEQ ID N°: 80 representa LCDR1, variantes maduras de 006-
H08, sequência de aminoácido
SEQ ID N°: 81 representa LCDR1, variantes maduras de 006-
H08, sequência de aminoácido
SEQ ID N°: 82 representa LCDR1, variantes maduras de 006-
H08, sequência de aminoácido
SEQ ID N°: 83 representa LCDR1, variantes maduras de 006-
H08, sequência de aminoácido
SEQ ID N°: 84 representa LCDR1, variantes maduras de 006-
H08, sequência de aminoácido
SEQ ID N°: 85 representa LCDR1, variantes maduras de 006-
H08, sequência de aminoácido
SEQ ID N°: 86 representa LCDR1, variantes maduras de 006-
H08, sequência de aminoácido
SEQ ID N°: 87 representa LCDR1, variantes maduras de 006-
H08, sequência de aminoácido
SEQ ID N°: 88 representa LCDR1, variantes maduras de 006-
H08, sequência de aminoácido
SEQ ID N°: 89 representa LCDR1, variantes maduras de 006-
H08, sequência de aminoácido
SEQ ID N°: 90 representa LCDR3, variantes maduras de 006-
H08, sequência de aminoácido
SEQ ID N°: 91 representa LCDR3, variantes maduras de 006-
H08, sequência de aminoácido
SEQ ID N°: 92 representa LCDR3, variantes maduras de 006-
H08, sequência de aminoácido
SEQ ID N°: 93 representa LCDR3, variantes maduras de 006-
H08, sequência de aminoácido
SEQ ID N°: 94 representa LCDR3, variantes maduras de 006-
H08, sequência de aminoácido
SEQ ID N°: 95 representa LCDR3, variantes maduras de 006-
H08, sequência de aminoácido
SEQ ID N°: 96 representa LCDR3, variantes maduras de 006-
H08, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 97 representa LCDR3, variantes maduras de 006-H08, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 98 representa LCDR3, variantes maduras de 006-H08, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 99 representa LCDR3, variantes maduras de 006-H08, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 100 representa LCDR3, variantes maduras de 006-H08, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 101 representa LCDR3, variantes maduras de 006-H08, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 143 representa VH, 006-H08-12-2, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 144 representa VH, 006-H08-13-2, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 145 representa VH, 006-H08-13-6-1, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 146 representa VH, 006-H08-14-6-0, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 147 representa VH, 006-H08-15-5, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 148 representa VH, 006-H08-19-1, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 149 representa VH, 006-H08-29-1, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 150 representa VH, 006-H08-32-2, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 151 representa VH, 006-H08-33-0, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 152 representa VH, 006-H08-33-16-0, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 153 representa VH, 006-H08-35-17-1, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 154 representa VH, 006-H08-35-17-4, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 155 representa VH, 006-H08-35-1, sequência de

aminoácido

SEQ ID N°: 156 representa VH, 006-H08-36-17-0, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 157 representa VH, 006-H08-37-19-0, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 158 representa VH, 006-H08-39-7, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 159 representa VH, 006-H08-48-5, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 160 representa VH, 006-H08-53-27-0, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 161 representa VH, 006-H08-59-30-0, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 162 representa VH, 006-H08-63-32-4, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 163 representa VH, 006-H08-65-33-2, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 164 representa VH, 006-H08-68-35-2, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 165 representa VL, 006-H08-12-2, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 166 representa VL, 006-H08-13-2, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 167 representa VL, 006-H08-13-6-1, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 168 representa VL, 006-H08-14-6-0, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 169 representa VL, 006-H08-15-5, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 170 representa VL, 006-H08-19-1, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 171 representa VL, 006-H08-29-1, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 172 representa VL, 006-H08-32-2, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 173 representa VL, 006-H08-33-0, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 174 representa VL, 006-H08-33-16-0, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 175 representa VL, 006-H08-35-17-1, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 176 representa VL, 006-H08-35-17-4, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 177 representa VL, 006-H08-35-1, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 178 representa VL, 006-H08-36-17-0, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 179 representa VL, 006-H08-37-19-0, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 180 representa VL, 006-H08-39-7, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 181 representa VL, 006-H08-48-5, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 182 representa VL, 006-H08-53-27-0, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 183 representa VL, 006-H08-59-30-0, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 184 representa VL, 006-H08-63-32-4, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 185 representa VL, 006-H08-65-33-2, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 186 representa VL, 006-H08-68-35-2, sequência de aminoácido

SEQ ID N°: 331 representa VH, 006-H08-12-2, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 332 representa VH, 006-H08-13-2, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 333 representa VH, 006-H08-13-6-1, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 334 representa VH, 006-H08-14-6-0, sequência

de ácido nucleico

SEQ ID N°: 335 representa VH, 006-H08-15-5, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 336 representa VH, 006-H08-19-1, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 337 representa VH, 006-H08-29-1, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 338 representa VH, 006-H08-32-2, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 339 representa VH, 006-H08-33-0, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 340 representa VH, 006-H08-33-16-0, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 341 representa VH, 006-H08-35-17-1, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 342 representa VH, 006-H08-35-17-4, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 343 representa VH, 006-H08-35-1, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 344 representa VH, 006-H08-36-17-0, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 345 representa VH, 006-H08-37-19-0, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 346 representa VH, 006-H08-39-7, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 347 representa VH, 006-H08-48-5, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 348 representa VH, 006-H08-53-27-0, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 349 representa VH, 006-H08-59-30-0, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 350 representa VH, 006-H08-63-32-4, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 351 representa VH, 006-H08-65-33-2, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 352 representa VH, 006-H08-68-35-2, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 353 representa VL, 006-H08-12-2, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 354 representa VL, 006-H08-13-2, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 355 representa VL, 006-H08-13-6-1, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 356 representa VL, 006-H08-14-6-0, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 357 representa VL, 006-H08-15-5, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 358 representa VL, 006-H08-19-1, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 359 representa VL, 006-H08-29-1, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 360 representa VL, 006-H08-32-2, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 361 representa VL, 006-H08-33-0, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 362 representa VL, 006-H08-33-16-0, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 363 representa VL, 006-H08-35-17-1, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 364 representa VL, 006-H08-35-17-4, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 365 representa VL, 006-H08-35-1, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 366 representa VL, 006-H08-36-17-0, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 367 representa VL, 006-H08-37-19-0, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 368 representa VL, 006-H08-39-7, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 369 representa VL, 006-H08-48-5, sequência de

ácido nucleico

SEQ ID N°: 370 representa VL, 006-H08-53-27-0, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 371 representa VL, 006-H08-59-30-0, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 372 representa VL, 006-H08-63-32-4, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 373 representa VL, 006-H08-65-33-2, sequência de ácido nucleico

SEQ ID N°: 374 representa VL, 006-H08-68-35-2, sequência de ácido nucléico

EXEMPLOS

Exemplo 1

Isolamento de anticorpos específicos de alvo a partir de bibliotecas de exibição de fago de anticorpo humano Para isolar um painel de anticorpos capazes neutralizar a atividade de PRLR humano, foram investigadas três bibliotecas de exibição de fago de anticorpo humano, expressando fragmentos Fab e scFv, em paralelo. O alvo utilizado para a adesão a superfície sólida da biblioteca foi o domínio extracelular solúvel (ECD) do recetor da prolactina que representa os aminoácidos 25-234 do recetor de prolactina humana, preparado conforme descrito acima no documento W008/022295 (Novartis). Alvos alternativos foram o ECD de PRLR C-terminalmente ligado a seis histidinas ou a um domínio de IgG1-Fc humano por meio do ligante com a sequência de aminoácidos "isoleucina-glutamato-glicina-arginina-metionina-aspartato".

Foi realizada seleção de anticorpos específicos de alvo de exibição de fago de acordo com os métodos descritos por Marks et al. (Methods Mol Biol. 248:161-76, 2004). Brevemente, a biblioteca de exibição de fago foi incubada com 50 pmol do ECD biotinilado à temperatura ambiente durante 1 h e o complexo formado foi posteriormente capturado utilizando 100 µl de suspensão de contas de

Estreptavidina (Dynabeads® M-280 Streptavidin, Invitrogen). Os fagos não específicos foram removidos lavando as contas com tampão de lavagem (PBS + Leite 5%). Os fagos ligados foram eluídos com 0,5 ml de Trietilamina (TEA) 100 nM e imediatamente neutralizados por adição de um volume igual de TRIS-Cl 1M pH 7,4. O agrupamento geral dos fagos eluídos foi utilizado para infectar células de *E. coli*. de TG1 que crescem em fase logarítmica, e o fagemídeo foi salvo conforme descrito (Methods Mol Biol. 248:161-76, 2004). A seleção foi repetida por um total de três ciclos. As colônias simples obtidas a partir de células TG1 infectadas com fago eluído do terceiro ciclo de adesão a superfície sólida foram triadas para atividade de ligação num ensaio de ELISA. Brevemente, as colônias simples obtidas da célula TG1 infectada com fago eluído foram utilizadas para inocular meios em placas de 96 poços.

Foram cultivadas microculturas a uma $DO_{600}=0,6$ em cujo ponto a expressão de fragmento de anticorpo solúvel foi induzida por adição de IPTG 1 mM após cultura durante a noite numa incubadora de agitador a 30°C. As bactérias foram giradas e foi preparado extrato periplásmico e utilizado para detetar a atividade de ligação do anticorpo a ECD imobilizado em microplacas de 96 poços (placas de fundo plano de 96 poços Immunosorb, Nunc) seguindo o protocolo de ELISA padrão proporcionado pelo fabricante das microplacas.

As afinidades dos anticorpos do recetor de anti prolactina (PRLR) para ligar ao domínio extracelular recombinante (ECD) foram estimadas utilizando Biacore® 2000 e utilizadas para classificação de afinidade dos anticorpos.

Exemplo 2

Análise quantitativa da expressão génica de prolactina e do recetor da prolactina por meio de análise PCR TaqMan em tempo real em lesões endometrióticas eutópicas e ectópicas

de pacientes e controlos saudáveis

Foi executada análise de PCR Taqman em tempo real utilizando o Sistema de Detector de Sequência ABI Prism 7700 de acordo com as instruções do fabricante (PE Applied Biosystems) e conforme descrito em *Endocrinology* 2008, 149(8): 3952-3959) e para o perito na especialidade. Os níveis de expressão relativos de PRL e PRLR foram normalizados para a expressão de ciclofilina. Foi analisada a expressão de PRL e de PRLR no endométrio de mulheres saudáveis e em lesões do endométrio e endometrióticas de pacientes utilizando análise de PCR Taqman quantitativo em tempo real. A expressão de prolactina e do seu recetor foi claramente regulada positivamente em lesões endometrióticas em comparação com endométrio ou endométrio saudável derivado de pacientes.

Os resultados são mostrados na Figura 1 e 2.

Estas constatações implicam que a sinalização de prolactina autócrina representa um papel no desenvolvimento e manutenção da endometriose e adenomiose uterina (endometriose interna, uma forma de endometriose restringida ao útero).

Exemplo 3Análise da expressão de recetor da prolactina em tecidos humanos através de *Northern blot*

Foi isolado ARN a partir de tecidos de rato diferentes e transferido para uma membrana de *nylon* após eletroforese em gel. As membranas foram sucessivamente hibridadas com cADNs marcados radioativamente para o recetor da prolactina de rato ou β -actina (como controlo de carga), lavadas, e expostas a película. As bandas correspondem aos ARNm para o recetor da prolactina de rato e β -actina. Os resultados mostrados na Figura 3 indicam uma expressão forte do recetor da prolactina na placenta, na próstata, no ovário e na glândula suprarrenal.

Exemplo 4

Regulação da expressão proteica do recetor da prolactina em próstata de rato - influência de castração e tratamentos hormonais

Os ratos foram castrados ou permaneceram intactos. Os animais intactos foram tratados diariamente durante 14 dias com veículo (intacto), DHT (3 mg/kg), ou E2 (0,4 mg/kg). Posteriormente, as próstatas foram isoladas dos animais de todos os grupos de tratamento e foram preparados extratos de proteína. Os extratos de proteína foram separados através de eletroforese em gel e transferidos para uma membrana. O recetor da prolactina foi detetado utilizando o anticorpo comercialmente disponível MA610 (Santa Cruz Biotechnology). Os resultados são mostrados na Figura 4 e indicam a regulação hormonal do recetor da prolactina na próstata de rato.

Exemplo 5

Inibição da proliferação induzida por prolactina de células BaF3 (estavelmente transfetadas com o recetor humano da prolactina), por anticorpos neutralizantes do recetor da prolactina e anticorpos de controlo não específicos

Para analisar a eficácia *in vitro* dos anticorpos de PRLR neutralizantes, foi utilizada a inibição da proliferação celular ativada por prolactina de células BaF3. As células foram estavelmente transfetadas com PRLR humano e foram rotineiramente cultivadas em RPMI contendo glutamina 2 mM na presença de FCS 10% e prolactina humana 10 ng/ml. Após seis horas de privação em meio livre de prolactina contendo FCS 1%, as células foram semeadas em placas de 96 poços a uma densidade de 10000 células por poço. As células foram estimuladas com prolactina 20 ng/ml e coincubadas com doses crescentes de anticorpos de PRLR neutralizantes durante dois dias. A proliferação celular foi analisada utilizando um Ensaio de Viabilidade Celular Luminescente CellTiter-Glo (Promega). Foram geradas curvas de -resposta à dose para a inibição do crescimento celular

estimulado por prolactina e os valores de IC_{50} calculados. Como controlo negativo, foi utilizada estimulação com um anticorpo de controlo não específico.

As curvas de dose-resposta e os valores de IC_{50} são descritos na Figura 5. O anticorpo não específico não inibiu a proliferação de células BaF expressando estavelmente o PRLR humano, enquanto os anticorpos específicos bloquearam a proliferação de células e apresentaram potências diferentes. O anticorpo neutralizante 006-H08 mostrou a potência mais elevada neste paradigma de leitura.

Exemplo 6

Inibição de proliferação de células de linfoma de rato induzida por prolactina por meio de anticorpos específicos e não específicos

A eficácia *in vitro* dos anticorpos de PRLR neutralizantes foi também testada utilizando a inibição da proliferação de células de linfoma de rato dependente de prolactina (células Nb2-11). Células Nb2-11 foram rotineiramente crescidas em RPMI contendo FCS 10% e soro de cavalo 10%. Antes de iniciar os ensaios de crescimento celular, as células foram deixadas crescer durante 24 horas no mesmo meio contendo FCS 1% em vez de FCS 10%. Posteriormente, as células foram semeadas em placas de 96 poços em meio livre de FCS a uma densidade de 10.000 células por poço. As células foram estimuladas com de prolactina humana 10 ng/ml na presença ou ausência de doses crescentes de anticorpos de PRLR neutralizantes ou anticorpos de controlo durante 2 dias. Posteriormente a proliferação celular foi avaliada utilizando um Ensaio de Viabilidade Celular Luminescente CellTiter-Glo (Promega). As curvas de resposta à dose e os valores de IC_{50} são descritos na Figura 6. O anticorpo não específico e anticorpo XHA06.983 que não liga ao PRLR de rato não bloquearam a proliferação de células de Nb2-11. XHA06.642

que liga ao PRLR de rato bloqueou a proliferação de células de Nb2-11.

Exemplo 7

Inibição de fosforilação de STAT5 induzida por prolactina em células T47D por anticorpos neutralizantes do recetor da prolactina

Para analisar a eficácia *in vitro* dos anticorpos de PRLR neutralizantes numa leitura adicional, foi utilizada a inibição de fosforilação de STAT5 em células T47D humanas tratadas com prolactina. Células T47D foram cultivadas em RPMI contendo FCS 10% e glutamina 2 mM. As células foram semeadas em placas de 24 poços a uma densidade de $0,5 \times 10^5$ células por poço. No dia seguinte, as células foram privadas durante 1 h em soro livre de RPMI. Posteriormente as células foram incubadas com ou sem doses diferentes de anticorpos neutralizantes de PRLR ou anticorpo de controlo não específico na ausência ou presença de 20 ng/ml prolactina humana durante 30 min. Posteriormente as células foram enxaguadas e lisadas em 70 μ l de tampão de lise. Os lisados foram centrifugados e o sobrenadante foi congelado a -80°C . Os extratos foram analisados utilizando *Western blot* (anticorpo anti-pSTAT5A/B da Upstate 07-586, diluídos 1:1000). Como controlo de carga, as transferências em barras foram incubadas com anticorpo anti beta tubulina de (ab7287, diluídos 1:500). Os resultados são mostrados na Figura 7. Com a exceção do anticorpo FITC não específico, todos os anticorpos neutralizantes de PRLR bloquearam a fosforilação de STAT5 em células T47D humanas de forma dependente de dose. Todos os anticorpos testados ligaram ao PRLR humano com afinidade elevada.

Exemplo 8

Inibição de atividade do gene repórter de luciferase em células HEK293 estavelmente transfetadas com o PRLR HUMANO - análise dos anticorpos neutralizantes do recetor da prolactina e anticorpos de controlo não específicos

Para também analisar a eficácia *in vitro* dos anticorpos de PRLR neutralizantes, foi utilizado um ensaio de gene repórter. Células HEK293HEK293 estavelmente transfetadas com o PRLR humano foram transitoriamente transfetadas com um gene repórter de luciferase sob o controlo de LHREs (elementos de resposta de hormona lactogénica), durante 7 horas. Posteriormente, as células foram semeadas a uma densidade de 20000 células por poço numa placa de 96 poços (soro removido com carvão 0,5%, DMEM). No dia seguinte foram adicionados 300 ng/ml de prolactina humana com e sem doses crescentes de anticorpos neutralizantes de PRLR ou anticorpos de controlo. 24 horas depois, a atividade da luciferase foi determinada. Os resultados são descritos na Figura 8. Em contraste com o anticorpo não específico, 006-H08 e HE06.642 inibiram a atividade de luciferase em células HEK293 estavelmente transfetadas com o PRLR humano.

Exemplo 9

Inibição de atividade do gene repórter de luciferase em células Hek293 estavelmente transfetadas com o PRLR de ratinho - análise de anticorpos neutralizantes do recetor da prolactina e anticorpos de controlo não específicos

Para também analisar a eficácia *in vitro* dos anticorpos de PRLR neutralizantes sobre o recetor de prolactina de ratinho, foi utilizado um ensaio de gene repórter. Células HEK293 estavelmente transfetadas com o PRLR de ratinho foram transitoriamente transfetadas com um gene repórter de luciferase sob o controlo de LHREs (elementos de resposta de hormona lactogénica) durante 7 horas. Posteriormente, as células foram semeadas a uma densidade de 20000 células por poço numa placa de 96 poços (de soro removido com carvão 0,5%, DMEM). No próximo dia, foram adicionados 200 ng/ml de prolactina humana com e sem doses crescentes de anticorpos neutralizantes de PRLR ou anticorpos de controlo. 24 horas depois, a atividade de

luciferase foi determinada. Os resultados são descritos na Figura 9. Enquanto o anticorpo 005-C04 (triângulos preenchidos) exibe atividade elevada (valor de $IC_{50} = 3$ nM), o anticorpo HE06.642 (círculos preenchidos) não mostra atividade até 330 nM. O anticorpo de controlo não específico (círculos vazios) é completamente inativo. Em contraste com o anticorpo de Novartis HE06.642, o anticorpo 005-C04 é capaz de bloquear a sinalização mediada por PRLR de ratinho.

Exemplo 10

Inibição de proliferação induzida por prolactina de células BAF3 (estavelmente transfetadas com o recetor da prolactina de ratinho) por anticorpos neutralizantes de recetor da prolactina e anticorpos de controlo não específicos

Para analisar a eficácia *in vitro* dos anticorpos de PRLR neutralizantes, foi utilizada a inibição de proliferação celular ativada por prolactina de células Ba/F3. As células foram estavelmente transfetadas com o PRLR de ratinho e foram rotineiramente cultivadas em RPMI contendo glutamina 2 mM na presença de FCS 10% e prolactina humana 10 ng/ml. Após seis horas de privação em meio livre de prolactina contendo FCS 1%, as células foram semeadas em placas de 96 poços a uma densidade de 10000 células por poço. As células foram estimuladas com prolactina 40 ng/ml e coincubadas com doses crescentes de anticorpos neutralizantes de PRLR durante dois dias. A proliferação celular foi analisada utilizando um Ensaio de Viabilidade Celular Luminescente CellTiter-Glo (Promega). Foram geradas curvas de resposta à dose para a inibição do crescimento celular estimulado por prolactina e os valores de IC_{50} calculados. Como controlo negativo, foi utilizada estimulação com um anticorpo de controlo não específico.

As curvas de resposta à dose e os valores de IC_{50} são descritos na Figura 10. O anticorpo de controlo não específico (quadrados preenchidos) foi inativo para o PRLR

de ratinho. Houve somente inibição limitada da ativação de PRLR de ratinho pelos anticorpos HE06.642, 001-E06, e 001-D07. Apenas o anticorpo 005-C04 bloqueou completamente a ativação de PRLR de ratinho.

Exemplo 11

Efeito anticoncepcional de anticorpos neutralizantes IGG1 005-C04 de recetor da prolactina em ratinhos

Para testar a influência dos anticorpos neutralizantes do recetor da prolactina sobre a fertilidade em ratinhos, ratinhos de NMRI fêmeas e machos de 12 semanas de idade foram acasalados durante 7 dias (dia 0 - dia 7). Os ratinhos fêmeas foram tratados nos dias -3, 0, 3, e 6 com uma injeção intraperitoneal de uma solução salina tamponada com fosfato, anticorpo de controlo IgG1 não específico (anti-FITC, 10 mg/kg), ou o anticorpo neutralizante IgG1 005-C04 (= IgG1 005-C04) em concentrações de 10 ou 30 mg por kg de massa do corpo dissolvidos em solução salina tamponada com fosfato. Foram utilizadas 10 fêmeas em cada grupo experimental. Cada macho foi acasalado com duas fêmeas, uma das fêmeas era de um grupo de controlo negativo ou tratada com solução salina tamponada com fosfato ou anticorpo não específico, a outra fêmea foi tratada com anticorpo neutralizante específico. Os acasalamentos em que o macho não engravidou pelo menos uma fêmea, foram excluídos da avaliação de dados. Os parâmetros de leitura foram o tamanho médio da ninhada e as taxas de gravidez (medida em %) calculada como número de ninhada por grupo experimental dividido pelo número de possíveis ninhadas teóricas dentro deste grupo. Os resultados são ilustrados na Figura 11.

A Figura 11A mostra as taxas de gravidez obtidas. As taxas de gravidez foram como segue:

- 87,5% no grupo de ratinhos tratados com solução salina tamponada com fosfato,
- 75% no grupo de ratinhos tratados com o anticorpo de

controle não específico (10 mg/kg),

- 100% no grupo de ratinhos tratados com o anticorpo de PRLR neutralizante IgG1 005-C04 (10 mg/kg), e
- 0% no grupo de ratinhos tratados com o anticorpo de PRLR neutralizante IgG1 005-C04 (30 mg/kg).

A Figura 11B mostra os tamanhos da ninhada observados para os grupos experimentais diferentes. Os tamanhos da ninhada foram como segue:

- 10,9 ratinhos por ninhada no grupo de ratinhos tratados com solução salina tamponada com fosfato,
- 12,3 ratinhos por ninhada no grupo de ratinhos tratados com o anticorpo de controle não específico (10 mg/kg),
- 13 ratinhos por ninhada no grupo de ratinhos tratados com o anticorpo de PRLR neutralizante IgG1 005-C04 (10 mg/kg), e
- 0 ratinho por ninhada no grupo de ratinhos tratados com o anticorpo de PRLR neutralizante IgG1 005-C04 (30 mg/kg).

Os resultados a partir deste do estudo de acasalamento demonstram que o anticorpo de recetor da prolactina neutralizante IgG1-005-C04 impediu completamente a gravidez em ratinhos quando testados a 30 mg/kg peso corporal.

Exemplo 12

Agrupamento de epítipo

Foram executadas experiências de agrupamento de epítipo utilizando Biacore monitorando a ligação simultânea de pares de anticorpos de anti-PRLR a ECD-PRLR (SEQ ID N°: 70). Brevemente, o primeiro anticorpo foi covalentemente imobilizado no *chip* de sensor através de acoplamento da amina primária utilizando n-hidroxissuccinamida (NHC) e dimetilaminopropil N-etil-N"-carbodiimida (EDC). Sítios de ligação desocupados na superfície foram posteriormente bloqueados com etanolamida. Foi capturado ECD-PRLR solúvel (SEQ ID N°: 70) na superfície por meio do anticorpo imobilizado, como tal, o epítipo do anticorpo de captura

está bloqueado para todas as moléculas de ECD-PRLR ligadas. Um segundo anticorpo foi passado imediatamente sobre a superfície para ligar ao ECD-PRLR imobilizado. Dois anticorpos que reconhecem os mesmos epítomos ou sobrepostos não podem ligar ao ECD-PRLR, enquanto que os anticorpos com epítomos distintos são capazes de ligação. A superfície de anticorpo foi regenerada com glicina, pH 2,8, para remover as proteínas ligadas e posteriormente o processo foi repetido com outros anticorpos. Todas as combinações de anticorpos foram testadas. Os resultados representativos estão mostrados no Quadro 7. Os anticorpos 006-H08, 002-H06, 002-H08, 006-H07 e XHA06983 ligaram competitivamente entre si em ECD-PRLR, indicando que visam epítomos sobrepostos (grupo de epítomo 1, Quadro 6). Além disso, os anticorpos ligaram competitivamente a PRL, que é também o caso para 001-E06 (grupo de epítomo 2, Quadro 6). Este anticorpo visa um sítio diferente de ECD-PRLR que os acima mencionados. Por fim, o anticorpo 005-C04 ligou competitivamente a HE06.642 e XHA06.642 sem ser competitivo com PRL (grupo de epítomo 3, Quadro 6).

Quadro 7: Grupos de anticorpos que visam epítomos de sobreposição no domínio extracelular (ECD) do recetor da prolactina humano (PRLR)

Anticorpo	Grupo de epítomo	Competição para prolactina
006-H08	1	Sim
002-H06	1	Sim
002-H08	1	Sim
006-H07	1	Sim
001-E06	2	Sim
005-C04	3	Não
HE06.642	3	Não
XHA06.642	3	Não
XHA06.983	1	Sim

Exemplo 13Reatividade cruzada de anticorpos em PRLR de ratinho e humano expresso nas superfícies das células

De modo a determinar as características de ligação dos anticorpos de anti-PRLR em PRLR de ratinho e humano expressos nas células, foi testada a ligação através de citometria de fluxo em células HEK293 expressando estavelmente o PRLR humano e de ratinho, respetivamente. As células bem como a linha celular HEK293 parental sem PRLR foram recolhidas, centrifugadas e ressuspensas a aproximadamente 5×10^6 células/ml em 1xPBS contendo FBS 2% e azida de sódio 0,1% (tampão FACS). Os anticorpos 005-C04, 001-E06 e HE06.642 foram diluídos a 2 vezes a concentração final em tampão FACS e adicionados aos poços de amostra adequados (50 μ l / poço). Para anticorpo secundário e controlos de autofluorescência, foram adicionados 50 μ l de tampão FACS aos poços adequados. Foram acrescentados 50 μ l de suspensão celular a cada poço da amostra. As amostras foram incubadas a 4°C durante uma hora, lavadas duas vezes com tampão FACS frio e ressuspensas em tampão FACS contendo IgG anti-humana de cabra conjugada com PE a uma diluição de 1:100. Após uma incubação de 30 min a 4°C, as células foram lavadas duas vezes com tampão de FACS frio, ressuspensas em tampão FACS contendo de iodeto de propídio 1 mg/ml (Invitrogen, San Diego, CA) e analisadas através de citometria de fluxo. Conforme mostrado na Figura 13, os anticorpos 005-C04 e 001-E06 ligaram ao PRLR humano e de ratinho nestas células, enquanto HE06.642 somente ligou ao PRLR humano. Esta observação é consistente com a constatação relatada no exemplo 9 acerca da eficácia perdida de HE06.642 no ensaio de gene repórter de luciferase dependente de PRLR de ratinho. Embora 005-C04 e HE06.642 tenham ligado competitivamente ao PRLR humano, as propriedades de ligação diferentes de ambos os anticorpos com respeito ao PRLR de ratinho indicam diferenças nas suas

especificidades de epítopo.

Exemplo 14

Atividade inibidora de anticorpos FAB e scFv em cascatas de sinalização celulares

Para caracterizar funcionalmente a atividade das repetições de rastreio de Fab e scFv sobre a cascata de sinalização desencadeada por PRLR, foi medida a inibição de fosforilação no próprio PRLR, e nos reguladores transcricionais ERK1/2 e STAT5 em células T47D humanas tratadas com prolactina. Foram cultivadas Células T47D em RPMI contendo L-glutamina 2 mM, FBS 10% removido com carvão e insulina-transferrina-selênio-A (Gibco). As células foram semeadas em placas de 6 poços ou placas de 96 poços a uma densidade de $1,5 \times 10^6$ células por poço. No dia seguinte, o meio de crescimento foi renovado. No terceiro dia, as células foram privadas durante 1 hora em RPMI livre de soro. Posteriormente as células foram incubadas com ou sem doses diferentes de anticorpos neutralizantes de PRLR ou anticorpo de controlo não específico na presença de 500 ng/ml de prolactina humana durante 5 min. Posteriormente as células foram enxaguadas e lisadas em tampão de lise. Os lisados foram centrifugados e os sobrenadantes foram congelados a -80°C . As amostras foram testadas através de ELISA de acordo com o *kit* DuoSet IC "Phospho-prolactin Human R" (R&D Systems) para medição da fosforilação de PRLR, de acordo com o *kit* de ELISA em sanduíche PathScan Phospho-STAT5 (Tyr694) (Cell Signaling Technology; n.º 7113) para medição da fosforilação de STAT5 e de acordo com o *kit* de Phospho-ERK1/ERK2 (R&D Systems) para medição da fosforilação de ERK1/2. O Quadro 8 proporciona uma visão geral acerca da atividade antagonística de uma seleção das repetições de rastreio em formato Fab ou scFv a uma dose fixa de 7,5 μg por ml.

Quadro 8: Atividade antagonística de uma seleção de repetições de rastreo na fosforilação de PRLR, ERK1/2 e STAT5 como determinado por ELISAs em lisados de célula da linha celular de cancro mamária humano T47D

Anticorpo	Inibição da fosforilação em % a uma dose de anticorpo fixa (7,5 µg/ml)		
	PRLR	ERK1/2	STAT5
006-H08*	100	100	100
002-H06°	92	86	72
002-H08°	100	100	98
006-H07*	88	85	73
001-E06°	63	45	36
Controlo negativo	2	9	0

* formato de scFv, ° formato de Fab,

Exemplo 15

Anticorpos de PRLR neutralizantes inibem a lactação em ratinhos

Fêmeas NMRI adultas foram acasaladas com machos NMRI. No dia 1 após o parto, o tamanho da ninhada foi ajustado a 8 ratinhos por mãe lactente. A massa da progénie foi determinada diariamente pela manhã começando no dia 1 após o parto. As mães lactentes permaneceram sem tratar (círculos preenchidos na Figura 14A, B) ou foram tratadas por via intraperitoneal com anticorpo não específico (10 mg/kg peso corporal; círculos vazios na Figura 14A, B), ou com anticorpo neutralizante de PRLR de ratinho IgG2a 005-C04 contendo domínios constantes (= IgG2a 005-C04; 10 mg/kg, triângulos preenchidos na Figura 14A, B) ou com anticorpo neutralizante de PRLR IgG2a 005-C04 (30 mg/kg, triângulos vazios na Figura 14A, B). O tamanho do grupo foi de 5-6 mães lactantes por grupo experimental. As mães foram tratadas com anticorpos de controlo específicos ou não específicos nos dias 1, 3, 6, 9, 10, e 12 após o parto (indicados com setas na Figura 14A, B). Os resultados são

ilustrados na Figura 14. A Figura 14A mostra para cada dia após o parto o aumento diário de massa da ninhada expresso como percentagem da respetiva massa da ninhada no dia 1. A partir do dia 8 após o parto existe uma diferença significativa no aumento de massa da ninhada entre a progénie de mães tratadas com anticorpos neutralizantes de PRLR e a prole de mães que permaneceram sem tratar ou receberam anticorpos de controlo não específicos. Devido a razões éticas, várias ninhadas tiveram que ser mortas no dia 10 após o parto no grupo experimental de mães que recebem a dose mais elevada do anticorpo de PRLR neutralizante. Na Figura 14B os resultados são descritos de um modo diferente. O aumento de massa da ninhada diferencial em cada dia é descrito e expresso como percentagem da massa da ninhada no dia 1 após o parto. Basicamente a Figura 14B mostra o declive dos gráficos descritos na Figura 14A. O aumento diário diferencial da massa da ninhada oscila em cerca de 30% da massa da ninhada no dia 1 após o parto para ninhadas a partir de mães sem tratar ou mães tratadas com o anticorpo não específico. Existe uma redução grave significativa no aumento de massa diário da ninhada em ninhadas a partir de mães tratadas com o anticorpo de PRLR neutralizante a 30 mg/kg peso corporal a partir do dia 7 (* $p < 0,05$; *** $p < 0,005$ contra ninhadas de mães tratadas com anticorpo não específico). A partir do dia 11 após o parto em diante, o aumento de massa diário da ninhada é diminuído significativamente também em ninhadas de mães tratadas com o anticorpo PRLR neutralizante a 10 mg/kg em comparação com ninhadas de mães tratadas com anticorpos de controlo não específicos ($p < 0,05$ contra ninhadas de mães tratadas com anticorpo não específico). Em conclusão, existem efeitos dependente de dose do anticorpo PRLR neutralizante IgG2a 005-C04 na inibição da lactação. A Figura 14C mostra secções histológicas das glândulas mamárias de mães lactentes dos grupos experimentais

diferentes. As glândulas mamárias de mães sem tratar e mães tratadas com anticorpos de controlo não específicos estão preenchidas com dutos produtores de leite. Em contraste, existem sinais de involução da glândula mamária em mães tratadas com o anticorpo PRLR neutralizante IgG2a 005-C04. Setas pretas na Figura 14C apontam para ilhas de gordura no tecido da glândula mamária (veja-se o efeito dependente de dose do anticorpo específico IgG2a 005-C04 sobre a extensão da involução da glândula mamária (Figura 14C)). Além disso, a expressão das proteínas de leite principais beta-caseína (Csn-2), proteína ácida do soro (WAP), e IGF-1 nas glândulas mamárias de mães dos grupos experimentais diferentes (Figura 14D) foi analisada. A expressão génica foi normalizada para a expressão de proteína de ligação a caixa TATA (TBP). O anticorpo PRLR neutralizante IgG2a 005-C04 diminuiu de modo dependente de dose a expressão da proteína do leite enquanto o anticorpo não específico (10 mg/kg) não teve qualquer efeito significativo.

O anticorpo PRLR neutralizante IgG2a 005-C04 bloqueou de modo dependente de dose a lactação e levou à involução da glândula mamária em ratinhos lactentes demonstrando a sua utilidade para a inibição da lactação.

Exemplo 16

Anticorpos de PRLR neutralizantes são adequados para o tratamento de doença mamária benigna

Uma mutação ativadora de PRLR ou hiperprolactinemia local ou sistémica pode provocar doença mamária benigna. Como tal, foi empregue um modelo de ratinho hiperprolactinémico para induzir proliferação potenciada na glândula mamária (marca das formas mais graves de doença mamária benigna). No dia 0, ratinhos Balb/c fêmeas de 12 semanas de idade receberam um isoenxerto pituitário por debaixo da cápsula renal ou permaneceram sem operar. Ratinhos isoenxertados com pituitária permaneceram sem tratar ou foram tratados por via intraperitoneal com

anticorpo não específico (10 mg/kg), anticorpo neutralizante PRLR 005-C04 em formato IgG1 (= IgG1 005-C04; 10 mg/kg), ou anticorpo neutralizante PRLR IgG1 005-C04 (30 mg/kg) nos dias 0, 3, 7, 11, e 15. O tamanho do grupo experimental foi de 8-10 animais. No dia 17 após o transplante da pituitária os ratinhos foram sacrificados. Duas horas antes da morte, os animais receberam uma injeção intraperitoneal de BrdU para monitorizar a proliferação das células epiteliais. A glândula mamária inguinal esquerda foi fixa em solução de Carnoy e foram preparadas montagens inteiras da glândula mamária e coradas com Carmim alaune (Figura 15A). A glândula mamária inguinal direita foi fixa em formalina 4% tamponada com fosfato durante a noite. As glândulas mamárias foram subsequentemente embebidas em parafina e foram executadas imunocolorações de BrdU conforme previamente descrito (Endocrinology 149(8):3952-3959;2009). Além disso, foi executada uma imunocoloração de pSTAT5 (anticorpo anti pSTAT5 de abcam, ab32364, diluído 1:60) para monitorizar a inibição da sinalização mediada por PRLR em resposta ao tratamento com anticorpos neutralizantes PRLR. A Figura 15A mostra ampliações das montagens inteiras da glândula mamária dos grupos experimentais diferentes. As glândulas mamárias de ratinhos adultos que não receberam uma pituitária mostram dutos e brotes terminais, enquanto existe ramificação lateral extrema e formação de estruturas alveolares em ratinhos que recebem um isoenxerto pituitário. O tratamento com o anticorpo não específico (10 mg/kg) não inibe a ramificação lateral e a formação de estruturas alveolares. Em contraste, o tratamento com o anticorpo neutralizante IgG1 005-C04 a 10 mg/kg peso corporal leva à inibição completa da ramificação lateral em 8 de 10 animais que recebem um isoenxerto pituitário e o tratamento com IgG1 005-C04 a 30 mg/kg inibe completamente a ramificação em 9 de 9 animais que recebem um isoenxerto pituitário. A análise histológica

e imunocoloração de BrdU são descritos na Figura 15B. Os isoenxertos de pituitária levam a hiperplasia epitelial que não é inibida pelo tratamento com o anticorpo não específico, enquanto não ocorre hiperplasia epitelial em ratinhos albergando um isoenxerto pituitário e tratados com o anticorpo PRLR neutralizante a uma dose de 10 ou 30 mg/kg peso corporal. Algumas das células positivas para BrdU, refletindo células na fase S do ciclo celular que se vão dividir, são indicadas através de setas brancas na Figura 15B. Ratinhos tratados com o anticorpo neutralizante IgG1 005-C04 (30 mg/kg peso corporal) mostraram inibição quase completa da proliferação de células epiteliais em glândulas mamárias. Algumas das células positivas para fosfo-STAT5 são indicadas através de setas brancas na Figura 15C. O tratamento com IgG1 005-C04 30 mg/kg leva à inibição completa da fosforilação de STAT5, indicando bloqueio completo da sinalização mediada por PRLR.

Os resultados da Figura 15A, B, e C demonstraram que os anticorpos neutralizantes PRLR são adequados para o tratamento de mastopatia, uma doença proliferativa benigna da glândula mamária. Os anticorpos PRLR neutralizantes inibem a proliferação de células epiteliais mamárias e a ativação de fosfo-STAT5.

Exemplo 17

Tratamento de hiperplasia de próstata benigna com anticorpos neutralizantes de PRLR

Foi estabelecida hiperplasia de próstata benigna em ratinhos Balb/c machos enxertando duas pituitárias por baixo da cápsula renal às 8 semanas de idade. Um grupo de controlo permaneceu sem operar. Ratinhos que recebem isoenxertos pituitários permaneceram sem tratar ou receberam injeções intraperitoneais de um anticorpo não específico (10 mg/kg), ou do anticorpo PRLR neutralizante 005-C04 IgG2a contendo domínios constantes de ratinho (= IgG2a 005-C04) em doses de 10 e 30 mg/kg peso corporal. As

injeções de anticorpo foram executadas iniciando no dia de transplante da pituitária (= dia 0), e no dia 3, dia 7, dia 11, dia 15, dia 18, dia 22, e dia 25 após o transplante da pituitária. Os ratinhos foram sacrificados no dia 28. A massa relativa da próstata ventral foi determinada. Os resultados são ilustrados na Figura 16. O isoenxerto pituitário resultou num aumento da massa relativa da próstata. O tratamento com anticorpo neutralizante de PRLR IgG2a 005-C04 10 mg/kg e 30 mg/kg reduziu a massa da próstata enquanto o tratamento com anticorpo de controlo não específico não teve qualquer efeito. Os anticorpos de PRLR neutralizantes são como tal adequados para o tratamento de hiperplasia de próstata benigna.

No dia 18 após isoenxerto pituitário ficou evidente que o crescimento de pelo foi diminuído em animais recebendo isoenxertos pituitários. Anticorpos neutralizantes de PRLR estimularam o crescimento de pelo após condições hiperprolactinémicas. Fotografias representativas estão mostradas na Figura 17. Anticorpos neutralizantes de PRLR como tal podem ser utilizados para o tratamento de queda de pelo hiperprolactinémico.

Exemplo 18

Efeito dos anticorpos neutralizantes PRLR sobre o crescimento de pelo

O pelo dorsal de ratinhos C57BL/6 machos e fêmeas de 8 semanas de idade foi removido utilizando rapadores elétricos conforme descrito previamente (British Journal of Dermatology 2008;159:300-305). Foi induzida hiperprolactinemia em alguns grupos através de isoenxerto pituitário por debaixo da cápsula renal, os animais nos grupos restantes eram normoprolactinémicos. Os animais foram tratados com anticorpos PRLR específicos (IgG2a 005-C04) ou anticorpos de controlo não específicos (30 mg/kg, por via intraperitoneal) uma vez por semana (iniciando no dia 0, que é o dia do isoenxerto pituitário). As injeções

de anticorpo subsequentes foram executadas nos dias 7 e 14. Após três semanas, o recrescimento do pelo foi visível como escuro sobre a pele branca-rosada rapada, e a percentagem da área rapada que se tornou escura foi medida. Os ratinhos fêmeas foram mortos 15 dias após a rapagem e os ratinhos machos foram sacrificados 18 dias após a rapagem.

Foram utilizados os grupos experimentais seguintes (o tamanho dos grupos foi 6 ratinhos):

1. fêmeas rapadas
2. fêmeas rapadas com isoenxerto pituitário
3. fêmeas rapadas com isoenxerto pituitário + anticorpo não específico IgG2a 005-C04 30 mg/kg uma vez por semana
4. fêmeas rapadas com isoenxerto pituitário + anticorpo específico 30 mg/kg uma vez por semana
5. fêmeas rapadas + anticorpo não específico 30 mg/kg uma vez por semana
6. fêmeas rapadas + anticorpo específico 30 mg/kg uma vez por semana
7. machos rapados
8. machos rapados com isoenxerto pituitário
9. machos rapados com isoenxerto pituitário + anticorpo não específico 30 mg/kg uma vez por semana
10. machos rapados com isoenxerto pituitário + anticorpo específico IgG2a 005-C04 30 mg/kg uma vez por semana
11. machos rapados + anticorpo não específico 30 mg/kg de uma vez por semana
12. machos rapados + de anticorpo específico 30 mg/kg uma vez por semana

São ilustradas figuras representativas dos animais dos grupos diferentes na Figura 18, a percentagem do recrescimento da área com pelo é indicada na Figura 18.

Os anticorpos neutralizantes PRLR, mas não anticorpos não específicos, estimulam o recrescimento de pelo sob condições hiper e normoprolactinêmicas em ratinhos machos e

fêmeas. os anticorpos neutralizantes PRLR são como tal adequados para tratar a perda capilar nas mulheres e homens sob condições hiper e normoprolactinêmicas.

Exemplo 19

Inibição de proliferação potenciada de células epiteliais mamárias por anticorpos neutralizantes PRLR

Para testar o efeito dos anticorpos neutralizantes PRLR sobre a proliferação potenciada de células epiteliais mamárias ativada por terapêutica hormonal combinada (isto é, terapêutica de estrogênio mais progestina) foi empregado um modelo de ratinho previamente descrito que permitiu a quantificação dos efeitos proliferativos no útero e na glândula mamária (Endocrinology 149:3952-3959,2008). Ratinhos C57BL/6 fêmeas de 6 semanas de idade foram ovariectomizados. 2 semanas após a ovariectomia, os animais foram tratados por via subcutânea com injeções diárias de qualquer veículo (etanol/araqu coasto 10%/90%) ou 100 ng de estradiol mais progesterona 100 mg/kg durante duas semanas. Os animais foram tratados uma vez por semana com injeções intraperitoneais de anticorpos neutralizantes PRLR (10 mg/kg e 30 mg/kg) no formato de IgG2a de ratinho ou anticorpo não específico (30 mg/kg) durante três semanas. Foi executada autópsia no dia 36 após a ovariectomia. Duas horas antes da morte, os animais receberam uma injeção intraperitoneal de bromodeoxiuridina (BrdU) dissolvida em solução salina tamponada com fosfato (70 mg/kg massa do corpo). Os 2/3 proximais da glândula mamária inguinal direita foram analisados para a proliferação de células epiteliais mamárias (imunocoloração de BrdU) previamente descrito (Endocrinology 149:3952-3959,2008).

A experiência compreendeu os grupos seguintes:

1. animais ovariectomizados tratados com veículo
2. animais ovariectomizados tratados com 100 ng estradiol
3. animais ovariectomizados tratados com 100 ng estradiol (E) e progesterona (P) 100 mg/kg

4. animais ovariectomizados tratados com E + P e anticorpo específico 005-C04 10 mg/kg
5. animais ovariectomizados tratados com E + P e anticorpo específico 005-C04 30 mg/kg
6. animais ovariectomizados tratados com E2 + P e anticorpo de controlo não específico 30 mg/kg

Os resultados são mostrados na Figura 19. O número absoluto de células epiteliais dutais proliferativas dentro de 4 cortes transversais da glândula mamária foi avaliado. As medias são ilustradas como barras horizontais. A proliferação de células epiteliais em ratinhos ovariectomizados, tratados com veículo é bastante baixa. O tratamento com estradiol leva a alguma estimulação da proliferação de células epiteliais, a proliferação de células epiteliais mamárias máxima é observada após tratamento com estrogénio mais progesterona (Figura 19). O tratamento com anticorpo recetor da prolactina neutralizante 005-C04 mas não com anticorpo de controlo não específico leva a uma diminuição dependente de dose da proliferação de células epiteliais mamárias quase novamente para os níveis de somente estradiol.

Os anticorpos neutralizantes PRLR são como tal adequados para tratar a proliferação potenciada de células epiteliais mamárias após terapêutica hormonal combinada, isto é, tratamento de estradiol mais progesterona.

Exemplo 20

Tratamento de adenomiose uterina (= endometriose interna) em ratinhos SHN com anticorpos neutralizantes PRLR

Para testar a eficácia dos anticorpos neutralizantes de PRLR em endometriose, foi empregue o modelo de adenomiose uterina em ratinhos SHN que contam com hiperprolactinemia sistémica (Acta anat. 116:46-54,1983). A hiperprolactinemia em ratinhos de SHN foi induzida através de isoenxerto pituitário por debaixo da cápsula renal de ratinhos fêmeas de 7 semanas de idade (Acta anat. 116:46-

54,1983). Foram administrados anticorpos PRLR neutralizantes (10 mg/kg ou 30 mg/kg) ou anticorpos não específicos (30 mg/kg) por via intraperitoneal iniciando uma semana após o isoenxerto de pituitária. A infiltração da camada muscular uterina por tecido glandular foi avaliada conforme previamente descrito (Laboratory Animal Science 1998,48:64-68). O tratamento com os anticorpos foi executado durante 9 semanas uma vez e duas vezes por semana através de injeções intraperitoneais. Na autópsia (dia 70 após transplantação da pituitária), os úteros foram fixos durante a noite em formalina tamponada a 4% e embebidos em parafina. O grau de adenomiose (= endometriose interna) foi avaliado conforme segue:

Grau 0 = sem adenomiose

Grau 0,5 = a camada interna do miométrio perde a sua orientação concêntrica

Grau 1 = glândulas endométricas invadindo a camada interna do miométrio

Grau 2 = glândulas endométricas entre a camada interna e externa do miométrio uterino

Grau 3 = glândulas endométricas invadindo a camada externa do miométrio uterino

Grau 4 = glândulas endométricas fora da camada externa do miométrio uterino

A experiência compreendeu os grupos experimentais seguintes:

1. Animais sem transplante da pituitária, isto é, ratinhos normoprolactinêmicos
2. Animais com transplante da pituitária, isto é, ratinhos hiperprolactinêmicos
3. Animais com transplante da pituitária, tratados com anticorpo de controlo não específico uma vez por semana a uma dose de 30 mg/kg
4. Animais com transplante da pituitária, tratados com anticorpo de controlo não específico duas vezes por

semana a uma dose de 30 mg/kg

5. Animais com transplante da pituitária, tratados com o anticorpo neutralizante do recetor da prolactina 005-C04 no formato de IgG2a de ratinho uma vez por semana a uma dose de 10 mg/kg

6. Animais com transplante da pituitária, tratados com o anticorpo neutralizante do recetor da prolactina 005-C04 no formato de IgG2a de ratinho duas vezes por semana a uma dose de 10 mg/kg

7. Animais com transplante da pituitária, tratados com o anticorpo neutralizante do recetor da prolactina 005-C04 no formato de IgG2a de ratinho uma vez por semana a uma dose de 30 mg/kg

8. Animais com transplante da pituitária, tratados com o anticorpo neutralizante do recetor da prolactina 005-C04 no formato de IgG2a de ratinho duas vezes por semana a uma dose de 30 mg/kg

Os resultados são descritos na Figura 20. As pontuações para cada animal em cada grupo de tratamento são dadas individualmente e as médias para cada grupo de tratamento são mostradas como barras horizontais. Os ratinhos normoprolactinémicos desenvolvem endometriose interna até certo grau (contagem de doença média = 0,25). Há hiperprolactinemia devido ao isoenxerto pituitário potencia a pontuação da doença e mais animais sofrem da doença (pontuação de doença média = 2,5). Enquanto o tratamento com 30 mg/kg de anticorpo não específico uma ou duas vezes por semana não teve qualquer influência na doença, o tratamento com anticorpos neutralizantes específicos mostra uma diminuição dependente de dose na pontuação da doença. Notavelmente, todos os animais que recebem anticorpo específico 10 ou 30 mg/kg duas vezes por semana foram completamente curados e a sua pontuação de doença foi significativamente inferior que a pontuação de doença de ratinhos normoprolactinémicos (Figura 20). Os

anticorpos neutralizantes PRLR são como tal adequados para tratar a endometriose interna (= adenomiose uterina) e endometriose externa em mulheres.

Exemplo 21

Maturação de variantes de anticorpo:

A maturação de afinidade de anticorpos é um processo de duas etapas onde são combinadas mutagénese de saturação e rastreio de rendimento alto para identificar um número pequeno de mutações que resultam em aumentos de afinidade. No primeiro ciclo de maturação por afinidade, é introduzida diversificação posicional do anticorpo de tipo selvagem através de mutagénese dirigida por sítio utilizando cassetes de NNK-trinucleótido (por meio do qual N representa uma mistura de 25% de cada um dos nucleótidos de adenina, timina, guanina, e citosina e K representa uma mistura de 50% de cada um dos nucleótidos de timina e guanina) de acordo com BMC Biotechnology 7: 65, 2007. Deste modo, todos os 20 aminoácidos são introduzidos numa posição de aminoácido individual. Esta aleatorização posicional é restringida às seis regiões de determinação de complementaridade (CDRs). No segundo ciclo de maturação de afinidade, as substituições benéficas foram recombinadas e triadas para mais melhorias.

Triagem de variantes DE Fab MADURAS de 006-H08 por meio de ensaio homogêneo de fluorescência resolvida no tempo (HTRF):

Sobrenadantes derivados de *E. coli* normalizados e domínio extracelular biotinilado de PRLR 8 nM juntamente com Estreptavidina-Európio 1 nM foram incubados em placas de microtitulação de 96 poços durante 30 min. Posteriormente foram adicionados KF 200 mM e IgG1 50 nM marcada com Alexa Flúor 647 de 006-H08. Esta mistura foi incubada à temperatura ambiente durante 5, 20, 35, 50, e 65 minutos, respetivamente. Nos pontos de tempo indicados, foi medida a absorção a 665 nm (e 620 nm) utilizando EnVision

MultilabelReader (Perkin Elmer). Os resultados obtidos são mostrados na Figura 21.

LISTA DE SEQUÊNCIAS

<110> Bayer Schering Pharma AG

<120> Anticorpos do Recetor de Prolactina Neutralizantes

<130> 53788

<150> EP09075546.3

<151> 10-12-2009

<160> 518

<170> PatentIn versão 3.3

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 1

Phe Asp Asp Tyr Gly Met Ser Trp
1 5

<210> 2

<211> 8

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 2

Phe Ala Asn Tyr Gly Leu Thr Trp
1 5

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 3

Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp
1 5

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 4

Phe Glu Asp His Gly Met Ser Trp
1 5

<210> 5

<211> 8

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 5

Phe Ser Ser Tyr Trp Met Ser Trp
1 5

<210> 6

<211> 8

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 6

Phe Ser Ser Tyr Trp Met His Trp
 1 5

<210> 7

<211> 19

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 7

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

Lys Gly Arg

<210> 8

<211> 19

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 8

Ala Val Ile Ser Phe Asn Gly Asp Lys Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 9

<211> 19

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 9

Ser Gly Val Ser Trp Asn Gly Ser Arg Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
 1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 10

<211> 20

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 10

Ser Leu Ile Ser Trp Asp Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser
 1 5 10 15

Val Lys Gly Arg
 20

<210> 11

<211> 19

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 11

Ser Ser Val Ser Asp Thr Gly Thr Asp Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
 1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 12

<211> 19

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 12

Ser Asp Ile Ser Ser Ala Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 13

<211> 12

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 13

Ala Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 14

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 14

Cys Ala Arg Gly Gly Asp Phe Asp Tyr
1 5

<210> 15

<211> 11

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 15

Ala Thr Ser Leu Arg Ala Thr Ala Phe Asp Thr
1 5 10

<210> 16

<211> 16

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 16

Ala	Lys	Thr	Pro	Leu	Ala	Tyr	Ser	Ser	Gly	Trp	Tyr	Tyr	Phe	Asp	Tyr
1				5					10					15	

<210> 17

<211> 11

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 17

Ala	Arg	Gly	Leu	Asp	Ala	Arg	Arg	Met	Asp	Tyr
1				5					10	

<210> 18

<211> 13

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 18

Ser	Gly	Ser	Asn	Ser	Asn	Ile	Gly	Ser	Asn	Pro	Val	Asn
1				5					10			

<210> 19

<211> 13

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 19

Ser Gly Ser Tyr Ser Asn Ile Gly Gly Asn Pro Val Asn
1 5 10

<210> 20

<211> 13

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 20

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Asp Val Tyr
1 5 10

<210> 21

<211> 13

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 21

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Ala Val Asn
1 5 10

<210> 22

<211> 13

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 22

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn
1 5 10

<210> 23

<211> 14

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 23

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Val Val His
1 5 10

<210> 24

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 24

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 25

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 25

Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 26

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 26

Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 27
<211> 7
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 27

Arg Asn Tyr Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 28
<211> 7
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 28

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 29
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 29

Cys Gln Ser Tyr Asp Thr Gly Leu Ser Gly Trp Val
1 5 10

<210> 30
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 30

Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Ser Val
 1 5 10

<210> 31

<211> 12

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 31

Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Ser Trp Val
 1 5 10

<210> 32

<211> 11

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 32

Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Trp Val
 1 5 10

<210> 33

<211> 11

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 33

Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Trp Leu
 1 5 10

<210> 34

<211> 119

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 34

Gln Val Glu 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 Asp Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln 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 Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Met Val Ile Val Ser Ser
 115

<210> 35

<211> 119

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 35

Gln Val Glu 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 Ala Asn Tyr
 20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Phe Asn Gly Asp Lys 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 Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 36

<211> 115

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 36

Gln Val Glu 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
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Val Ser Trp Asn Gly Ser Arg Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Leu 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 Gly Gly Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115

<210> 37

<211> 119

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 37

Gln Val Glu 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 Glu Asp His
 20 25 30

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

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

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

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

Cys Ala Thr Ser Leu Arg Ala Thr Ala Phe Asp Thr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 38

<211> 123

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 38

Gln Val Glu 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
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Val Ser Asp Thr Gly Thr Asp Thr His 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 Lys Thr Pro Leu Ala Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 39

<211> 118

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 39

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

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

 Ser Asp Ile Ser Ser Ala Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 40

<211> 112

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 40

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30

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

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

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

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

Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 41

<211> 112

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 41

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

<210> 42

<211> 113

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 42

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30

Asp Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu
 85 90 95

Ser Gly Ser Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 43

<211> 112

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 43

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

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

<210> 44

<211> 112

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 44

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30

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

Ile Tyr Arg Asn Tyr Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu
 85 90 95

Ser Gly Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 45

<211> 113

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 45

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

Gln

<210> 46

<211> 357

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 46

```

caggtggaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc      60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatggca tgagctgggt cgcceaagct      120
ccaggaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat      180
gcagactcog tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attcccagaa cacgctgtat      240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac actgccgtgt attactgtgc gagtcccctt      300
gaaagtcccg tcgcttttga tatctggggc caagggacaa tggatcatcgt gagctca      357
  
```

<210> 47

<211> 357
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 47

caggtggaat tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcgct aactacggcc tgacctgggt ccgccaggct	120
ccaggaagg ggctggagt ggtggcagtt atatcattta atggagaca aaaatattac	180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac actgccgtgt attactgtgc gagtccoctt	300
gaaagtcccg tcgcttttga tatctggggc caaggtacce tggtcaccgt gagetca	357

<210> 48
 <211> 345
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 48

caggtggaat tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcaactgggt ccgccaggct	120
ccaggaagg ggctggagt ggtatcgggt gttagttaga atggcagtag gacgcactat	180
gcagactctg tgaagggccg actcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac actgccgtgt attactgtgc gagaggaggg	300
gactttgact actggggcca aggtaccctg gtcaccgtga gctca	345

<210> 49
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 49

caggtggaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgag gatcatggca tgagctgggt ccgccaagct	120
ccaggaagg ggctggagtg ggtctctctt attagttggg atgatggaag taataaatac	180
tacgcagact ccgtgaaggg ccgattcacc atctccagag acaattccaa gaacacgctg	240
tatctgcaaa tgaacagcct gagagccgag gacactgccg tgtattactg tgcgacttcc	300
ctacgggcca cggcttttga tacgtggggc caaggtacac tggtcaccgt gagctca	357

<210> 50

<211> 369

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 50

caggtggaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agctattgga tgagctgggt ccgccagget	120
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcaagt gttagcgata ctggtactga tactcattac	180
gcagactccg tgaagggccg cttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac actgccgtgt attactgtgc aaaaaccctc	300
ctcgcatata gcagtggtcgt gtactacttt gactactggg gccaaaggta cctgggcacc	360
gtgagctca	369

<210> 51

<211> 354

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 51

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc 60
tectgtgcag cctctggatt caccttcagt agctactgga tgcactgggt ccgccaagct 120
ccaggaaggg ggctggagtg ggtttcagac attagcagtg ctagtagtta cacaaactac 180
gcagactcag tgaagggcgg attcaccatc tocagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac actgccgtgt attactgtgc gaggggtttg 300
gatgogogac ggatggacta ctggggocaa ggtaccctgg tcacogtgag ctca 354

<210> 52

<211> 336

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 52

gatatcgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ctgggcagag ggtcaccatc 60
tcttgttctg gaagcaactc caacatcggg agtaatcctg taaactggta tcagcagctc 120
ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat gacaataata agcgaccctc aggggtccct 180
gaccgattct ctggctcaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggtccgg 240
tccgaggatg aggetgatta ttactgccag tcctatgaca ccggcctgag tggttgggtg 300
ttcggcggag gaaccaagtt aaccgtccta ggtcag 336

<210> 53

<211> 336

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 53

cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
tcttgttccg gaagctactc caacatcggg ggtaatcctg taaactggta tcagcagctc 120
ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat ggtaacagca atcggccctc aggggtccct 180
gaccgattct ctggctcaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggtccgg 240
tccgaggatg aggetgatta ttactgccag tcctatgaca gcagcctgag tggttcggta 300
ttcggcggag gaaccaagct gacggctcta ggtcag 336

<210> 54
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 54

```

cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc      60
tcttgttctg gaagcagctc caatatcgga agtaatgatg tatattggta tcagcagctc      120
ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat gacaataata agcgaccctc aggggtccct      180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg      240
tccgaggatg aggetgatta ttactgccag tcctatgaca gcagcctgag tggttcttgg      300
gtgttcggcg gaggaaccaa gctgacggtc ctaggtcag                                339

```

<210> 55
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 55

```

cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc      60
tcctgttctg gaagcagctc caacatcgga aataatgctg taaactggtg tcagcagctc      120
ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat agtaataatc agcgccctc aggggtccct      180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg      240
tccgaggatg aggetgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tggttgggtg      300
ttcggcggag gaaccaagtt aaccgtccta ggtcag                                336

```

<210> 56
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 56

gatatcgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc cggggcagag ggtcaccatc	60
tcttggtctg gaagcagctc caacatcggg agtaatactg taaactggta tcagcagctc	120
ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat agaaattatc agcgaccctc aggggtccct	180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg	240
tccgaggatg aggctgatta ttactgccag tcctatgaca gcagcctgag tggttcgggtg	300
tccggcggag gaaccaagtt aacogtccta ggtcag	336

<210> 57

<211> 339

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 57

cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc cggggcagag ggtcaccatc	60
tcttgcactg ggagcagctc caacattggg gcgggttatg ttgtacattg gtatcagcag	120
ctcccaggaa cggcccccaa actcctcctc tataggaata atcagcggcc ctcaggggtc	180
cctgaccgat tctctggctc caagtctgac accctcagcct ccttgccat cagtgggctc	240
cggcccgagg atgaggctga ttattactgt gcagcatggg atgacagcct gaatggttgg	300
ctgttcggcg gaggaaccaa gttaaccgtc ctaggtcag	339

<210> 58

<211> 124

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 58

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

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

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

Ala Thr Val Ser Ser Gly Gly Thr Tyr 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 His Arg Gly Asn Tyr Tyr Ala Thr Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
 100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 59

<211> 124

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 59

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly

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

<210> 60

<211> 114

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 60

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

Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ser Phe
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val
 50 55 60

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

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

Val Arg Ser Gly Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser

<210> 61

<211> 113

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 61

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
 20 25 30

Gly Tyr Thr Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60

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

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

Glu Leu Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Ala

<210> 62

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 62

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

Gln Gly Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
 20 25 30

 Gly Tyr Thr Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

 Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
 50 55 60

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

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

 Glu Leu Pro Pro Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Ala

<210> 63

<211> 108

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 63

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

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

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

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

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Asn Thr Val Gln Ala
 65 70 75 80

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

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

<210> 64

<211> 372

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 64

gaggtgcagc tcgtggagtc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60
 agctgcgccg tgagcggctt caccttcagc agctacggca tgagctgggt gcgccagget 120
 cctggcaagg gactggaatg ggtggccacc gtgtccagcg gcggcaccta cacctactac 180
 cccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
 ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcmc cagacaccgg 300
 ggcaactact acgccaccta ctactatgcc atggactact ggggccaggg caccctggtg 360
 accgtgagct ca 372

<210> 65

<210> 67
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 67

```

gatategtgc tgacccagag ccccgacagc ctggccgtga gcctgggcca gggggccacc      60
atcaactgca aggccagcaa gtccgtgagc accagcggct acacctacat gcactggtat      120
cagcagaagc cgggccagcc ccccaagctg ctgatctacc tggccagcaa ccgggagagc      180
ggcgtgcccg accggttag cggcagcggc tccggcaccg acttcaccct gaccatcagc      240
cccgtgcagg ccgaggacgt ggccacctac tactgccagc acagcggcca gctgcccccc      300
agctteggcc agggcaccaa gctggaaatc aagcgggcc                                339

```

<210> 68
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 68

```

gatategtgc tgacccagag ccccgccagc ctggctgtgt ctctgggcca gggcgccacc      60
atcagctgcc gggccagcaa gtccgtgagc accagcggct acacctacat gcactggtat      120
cagcagaagc cgggccagcc ccccaagctg ctgatctacc tggccagcaa cctggaagc      180
ggcgtgcccg ccagattcag cggcagcggc tccggcaccg acttcaccct gaacatccac      240
cccgtggagg aagaggacgc cgccacctac tactgccagc acagcggcca gctgccccct      300
agctttggcg gcggaacaaa gctggaaatc aagcgggcc                                339

```

<210> 69

<211> 324

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 69

```

agcatcgtga tgaccagac cccaagtc ctgctggtgt ctgccggcga cagagtgacc 60
atcacctgca aggccagcca gggcgtgagc aacgacgtgg cctggttcca gcagaagccc 120
ggccagagcc ccaagctgct gatctacagc gccagcaccg ggtacaccgg cgtgcccgac 180
agactgaccg gctccggcta cggcaccgat ttcaccttca ccatcaacac cgtgcaggcc 240
gaggacctgg ccgtgtactt ctgccagcag gactacacca gcccacctt tggcgggcga 300
acaagctgg aaatcaagcg ggcc 324

```

<210> 70

<211> 222

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 70

Gln Leu Pro Pro Gly Lys Pro Glu Ile Phe Lys Cys Arg Ser Pro Asn
 1 5 10 15
 Lys Glu Thr Phe Thr Cys Trp Trp Arg Pro Gly Thr Asp Gly Gly Leu
 20 25 30
 Pro Thr Asn Tyr Ser Leu Thr Tyr His Arg Glu Gly Glu Thr Leu Met
 35 40 45
 His Glu Cys Pro Asp Tyr Ile Thr Gly Gly Pro Asn Ser Cys His Phe
 50 55 60
 Gly Lys Gln Tyr Thr Ser Met Trp Arg Thr Tyr Ile Met Met Val Asn
 65 70 75 80
 Ala Thr Asn Gln Met Gly Ser Ser Phe Ser Asp Glu Leu Tyr Val Asp
 85 90 95
 Val Thr Tyr Ile Val Gln Pro Asp Pro Pro Leu Glu Leu Ala Val Glu
 100 105 110
 Val Lys Gln Pro Glu Asp Arg Lys Pro Tyr Leu Trp Ile Lys Trp Ser
 115 120 125
 Pro Pro Thr Leu Ile Asp Leu Lys Thr Gly Trp Phe Thr Leu Leu Tyr
 130 135 140
 Glu Ile Arg Leu Lys Pro Glu Lys Ala Ala Glu Trp Glu Ile His Phe
 145 150 155 160
 Ala Gly Gln Gln Thr Glu Phe Lys Ile Leu Ser Leu His Pro Gly Gln
 165 170 175
 Lys Tyr Leu Val Gln Val Arg Cys Lys Pro Asp His Gly Tyr Trp Ser
 180 185 190
 Ala Trp Ser Pro Ala Thr Phe Ile Gln Ile Pro Ser Asp Phe Thr Met
 195 200 205
 Asn Asp Ile Glu Gly Arg Met Asp His His His His His His
 210 215 220

<211> 666
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 71

```

cagttacctc ctggaaaacc tgagatcttt aaatgtcgtt ctccaataa ggaacattc      60
acctgctggt ggaggcctgg gacagatgga ggacttccta ccaattattc actgacttac      120
cacaggaag gagagacct catgcatgaa tgtccagact acataaccgg tggccccaac      180
tctgccaact ttggcaagca gtacacctcc atgtggagga catacatcat gatggtcaat      240
gccactaacc agatgggaag cagtttctcg gatgaacttt atgtggacgt gacttacata      300
gttcagccag accctccttt ggagctggct gtggaagtaa aacagccaga agacagaaaa      360
ccctacctgt ggattaaatg gtctccacct accctgattg acttaaaaac tggttggttc      420
acgctcctgt atgaaattcg attaaaacc gagaaagcag ctgagtggga gatccatttt      480
gctgggcagc aacagagtt taagattctc agcctacatc caggacagaa ataccttgc      540
caggttcgct gcaaaccaga ccatggatac tggagtgcac ggagtccagc gaccttcatt      600
cagataccta gtgacttcac catgaatgat atcgagggcc gcatggacca ccaccaccac      660
caccac                                          666

```

<210> 72
 <211> 222
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 72

Gln Ser Pro Pro Gly Lys Pro Glu Ile His Lys Cys Arg Ser Pro Asp
 1 5 10 15

Lys Glu Thr Phe Thr Cys Trp Trp Asn Pro Gly Ser Asp Gly Gly Leu
 20 25 30

Pro Thr Asn Tyr Ser Leu Thr Tyr Ser Lys Glu Gly Glu Lys Asn Thr
 35 40 45

Tyr Glu Cys Pro Asp Tyr Lys Thr Ser Gly Pro Asn Ser Cys Phe Phe
 50 55 60

Ser Lys Gln Tyr Thr Ser Ile Trp Lys Ile Tyr Ile Ile Thr Val Asn
 65 70 75 80

Ala Thr Asn Glu Met Gly Ser Ser Thr Ser Asp Pro Leu Tyr Val Asp
 85 90 95

Val Thr Tyr Ile Val Glu Pro Glu Pro Pro Arg Asn Leu Thr Leu Glu
 100 105 110

Val Lys Gln Leu Lys Asp Lys Lys Thr Tyr Leu Trp Val Lys Trp Leu
 115 120 125

Pro Pro Thr Ile Thr Asp Val Lys Thr Gly Trp Phe Thr Met Glu Tyr
 130 135 140

Glu Ile Arg Leu Lys Ser Glu Glu Ala Asp Glu Trp Glu Ile His Phe
 145 150 155 160

Thr Gly His Gln Thr Gln Phe Lys Val Phe Asp Leu Tyr Pro Gly Gln
 165 170 175

Lys Tyr Leu Val Gln Thr Arg Cys Lys Pro Asp His Gly Tyr Trp Ser
 180 185 190

Arg Trp Gly Gln Glu Lys Ser Ile Glu Ile Pro Asn Asp Phe Thr Leu
 195 200 205

Lys Asp Ile Glu Gly Arg Met Asp His His His His His His
 210 215 220

<210> 73
 <211> 666
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 73

```

cagtcaccac ctggaaaacc tgaatccac aaatgtcgtt cccctgacaa ggaacattc      60
acctgctggt ggaatcctgg gtcagatgga ggactcccca ccaattattc attgacatac     120
agcaaagaag gagagaaaaa cacctatgaa tgtccagact acaaaaccag tggccccaat     180
tctgtttct ttagcaagca gtacaactcc atatggaaaa tatacatcat cacagtaaat     240
gccacgaacg aatgggaag cagtacctcg gatccacttt atgtggatgt gacttacatt     300
gttgaaccag agcctcctcg gaacctgact ttagaagtga aacaactaaa agacaaaaaa     360
acatatctgt gggtaaaatg gttgccacct accataactg atgtaaaaac tggttggttt     420
acaatggaat atgaaattcg attaaagtct gaagaagcag atgagtggga gatccacttc     480
acaggtcatc aaacacaatt taaggttttt gacttatatc caggacaaaa gtatcttgtc     540
cagactcgct gcaagccaga ccatggatac tggagtagat ggggccagga gaaatctatt     600
gaaataccaa atgacttcac cttgaaagac atcgagggcc gcatggacca ccaccaccac     660

caccac      666

```

<210> 74
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 74

Ala Val Ile Ser Phe Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 75

<211> 19

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 75

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

Lys Gly Arg

<210> 76

<211> 19

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 76

Ala Val Ile Ser Phe Asp Gly Thr Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 77

<211> 19
<212> PRT
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 77

Ala Val Ile Ser Phe Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 78
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 78

Ser Gly Leu Asn Ser Asn Val Gly Ser Ser Pro Val Asn
1 5 10

<210> 79
<211> 13
<212> PRT
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 79

Ser Gly Leu Asn Ser Asn Val Gly Ser Asn Pro Val Asn
1 5 10

<210> 80

<211> 13

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 80

Ser Gly Leu Asn Ser Asn Ile Gly Ser Asn Pro Val Asn
1 5 10

<210> 81

<211> 13

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 81

Ser Gly Leu Asn Asp Asn Val Gly Ser Asn Pro Val Asn
1 5 10

<210> 82

<211> 13

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 82

Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Gly Asn Pro Val Asn
1 5 10

<210> 83

<211> 13

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 83

Ser Gly Ser Asn Ser Asn Val Gly Gly Asn Pro Val Asn
1 5 10

<210> 84

<211> 13

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 84

Ser Gly Ser Asn Ser Asn Val Gly Ser Asn Pro Val Asn
1 5 10

<210> 85

<211> 13
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 85

Ser Gly Ser Asn Asp Asn Ile Gly Ser Asn Pro Val Asn
 1 5 10

<210> 86
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 86

Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Ser Ser Pro Val Asn
 1 5 10

<210> 87
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 87

Ser Gly Leu Asn Ser Asn Ile Gly Gly Ser Pro Val Asn
1 5 10

<210> 88

<211> 13

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 88

Ser Gly Leu Asn Ser Asn Val Gly Gly Ser Pro Val Asn
1 5 10

<210> 89

<211> 13

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 89

Ser Gly Leu Asn Asp Asn Val Gly Gly Ser Pro Val Asn
1 5 10

<210> 90

<211> 12

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 90

Cys	Gln	Ser	Tyr	Asp	Glu	Gly	Ser	Gly	Met	Trp	Val
1				5					10		

<210> 91

<211> 12

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 91

Cys	Gln	Ser	Tyr	Asp	Glu	Gly	Ser	Ser	Met	Trp	Val
1				5					10		

<210> 92

<211> 12

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 92

Cys	Gln	Ser	Tyr	Asp	Glu	Gly	Ala	Ser	Met	Trp	Val
1				5					10		

<210> 93

<211> 12

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 93

Cys	Gln	Ser	Tyr	Asp	Thr	Gly	Ala	Gly	Met	Trp	Val
1				5					10		

<210> 94

<211> 12

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 94

Cys	Gln	Ser	Tyr	Asp	Thr	Gly	Leu	Ser	Met	Trp	Val
1				5					10		

<210> 95

<211> 12

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 95

Cys	Gln	Ser	Tyr	Asp	Thr	Gly	Ser	Ser	Met	Trp	Val
1				5					10		

<210> 96
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 96

Cys Gln Ser Tyr Asp Thr Gly Leu Gly Gly Trp Val
1 5 10

<210> 97
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 97

Cys Gln Ser Tyr Asp Thr Gly Ala Ser Gly Trp Val
1 5 10

<210> 98
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 98

Cys Gln Ser Tyr Asp Thr Gly Ser Ser Gly Trp Val
1 5 10

<210> 99

<211> 12

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 99

Cys Gln Ser Tyr Asp Thr Gly Ser Gly Gly Trp Val
1 5 10

<210> 100

<211> 12

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 100

Cys Gln Ser Tyr Asp Glu Gly Leu Ser Gly Trp Val
1 5 10

<210> 101

<211> 12

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 101

Cys Gln Ser Tyr Asp Glu Gly Leu Gly Gly Trp Val
1 5 10

<210> 102

<211> 8

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 102

Phe Ser Ser Tyr Trp Asn His Trp
1 5

<210> 103

<211> 8

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 103

Phe Ser Ser Tyr Trp Trp His Trp
1 5

<210> 104

<211> 19

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 104

Ser	Asp	Ile	Ala	Arg	Leu	Ser	Pro	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
1				5					10					15	

Lys Gly Arg

<210> 105

<211> 19

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 105

Ser	Asp	Ile	Ser	Arg	Leu	Ser	Pro	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
1				5					10					15	

Lys Gly Arg

<210> 106

<211> 19

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 106

Ser	Asp	Met	Ala	Arg	Leu	Ser	Pro	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
1				5					10					15	

Lys Gly Arg

<210> 107

<211> 19

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 107

Ser	Asp	Met	Ser	Arg	Leu	Ser	Pro	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
1				5					10					15	

Lys Gly Arg

<210> 108

<211> 19

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 108

Ser	Asp	Ile	Ser	Arg	Ala	Ser	Pro	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
1				5					10					15	

Lys Gly Arg

<210> 109

<211> 19

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 109

Ser Asp Ile Ser Arg Ala Ser Pro Tyr Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 110

<211> 19

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 110

Ser Asp Ile Ala Arg Ala Ser Pro Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 111

<211> 19

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 111

Ser	Asp	Met	Ala	Arg	Ala	Ser	Pro	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
1				5					10					15	

Lys Gly Arg

<210> 112

<211> 19

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 112

Ser	Asp	Met	Ala	Arg	Ala	Ser	Pro	Tyr	Thr	Gly	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
1				5					10					15	

Lys Gly Arg

<210> 113

<211> 19

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 113

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

Lys Gly Arg

<210> 114

<211> 19

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 114

Ser Asp Ile Ala Arg Leu Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 115

<211> 19

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 115

Ser Asp Ile Ser Arg Leu Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 116

<211> 19

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 116

Ser Asp Met Ser Arg Leu Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 117

<211> 19

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 117

Ser Asp Met Ala Arg Leu Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 118

<211> 19

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 118

Ser Asp Met Ser Arg Ala Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 119

<211> 19

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 119

Ser Asp Ile Ser Arg Ala Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 120

<211> 19

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 120

Ser Asp Met Ser Ser Ala Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
 1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 121

<211> 19

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 121

Ser Asp Ile Ala Ser Ala Ser Ser Tyr Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val

1

5

10

15

Lys Gly Arg

<210> 122

<211> 19

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 122

Ser Asp Ile Ser Ser Ala Ser Pro Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
 1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 123
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 123

Ser Asp Arg Ser Ser Ala Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 124
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 124

Ser Asp Ile Ser Ser Ala Ser Ser Tyr Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 125
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 125

Ser Asp Ile Ala Ser Ala Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 126

<211> 19

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 126

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

Lys Gly Arg

<210> 127

<211> 19

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 127

Ser Asp Ile Ser Ser Leu Ser Ser Tyr Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 128

<211> 19

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 128

Ser Asp Ile Ser Ser Leu Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 129

<211> 19

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 129

Ser Asp Met Ser Ser Leu Ser Ser Tyr Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 130
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 130

Ser Asp Met Ser Ser Leu Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 131
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 131

Ser Asp Met Ala Ser Leu Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 132
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 132

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

Lys Gly Arg

<210> 133

<211> 19

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 133

Ser Asp Met Ser Trp Leu Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 134

<211> 19

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 134

Ser Asp Ile Ser Trp Ala Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 135

<211> 14

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 135

Thr Gly Gln Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Val Val His

1

5

10

<210> 136

<211> 14

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 136

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly Tyr Val Val His
1 5 10

<210> 137

<211> 14

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 137

Thr Gly Val Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Val Val His
1 5 10

<210> 138

<211> 7

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 138

Arg Asn Asn Gln Arg Gln Ser
1 5

<210> 139

<211> 7

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 139

Arg Asn Asn Val Arg Pro Ser
1 5

<210> 140
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 140

Arg Asn Asn Val Arg Gln Ser
1 5

<210> 141
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 141

Arg Asn Asn Trp Arg Pro Ser
1 5

<210> 142
<211> 7
<212> PRT
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 142

Arg Asn Asn Trp Arg Gln Ser
1 5

<210> 143

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 143

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 Asp Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln 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 Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 144

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 144

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 Asp Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln 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 Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 145

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<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 Asp Asp Tyr
 20 25 30

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

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

 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln 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 Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 146

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 146

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 Asp Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln 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 Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 147

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 147

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 Asp Asp Tyr
 20 25 30

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

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

 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln 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 Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 148

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 148

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 Asp Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln 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 Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 149

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 149

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 Asp Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln 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 Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 150

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 150

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 Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Met Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Phe Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln 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 Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 151

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 151

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 Asp Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln 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 Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 152

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 152

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 Asp Asp Tyr
 20 25 30

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

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

 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln 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 Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 153

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 153

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 Asp Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln 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 Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 154

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 154

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 Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln 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 Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 155

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 155

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 Asp Asp Tyr
 20 25 30

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

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

 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln 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 Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 156

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 156

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 Asp Asp Tyr
 20 25 30

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

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

 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln 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 Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 157

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 157

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 Asp Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln 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 Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 158

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 158

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 Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Met Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Phe Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln 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 Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 159

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<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 Asp Asp Tyr
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Met Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Phe Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln 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 Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 160

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 160

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 Asp Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln 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 Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 161

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 161

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 Asp Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln 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 Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 162

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 162

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 Asp Asp Tyr
 20 25 30

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

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

 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln 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 Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 163

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<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 Asp Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln 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 Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 164

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 164

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 Asp Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln 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 Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 165

<211> 112

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 165

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

<210> 166

<211> 112

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 166

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

<210> 167

<211> 112

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 167

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

<210> 168

<211> 112

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 168

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Ser Ser
 20 25 30

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

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

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

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

Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 169

<211> 112

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 169

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Leu Asn Ser Asn Ile Gly Gly Ser
 20 25 30

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

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Glu Gly Leu
 85 90 95

Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 170

<211> 112

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 170

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Leu Asn Ser Asn Ile Gly Gly Ser
20 25 30

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

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Glu Gly Ala
85 90 95

Ser Met Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 171

<211> 112

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 171

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Leu Asn Asp Asn Val Gly Gly Ser
 20 25 30

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

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Thr Gly Ala
 85 90 95

Gly Met Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 172

<211> 112

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 172

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Leu Asn Ser Asn Val Gly Ser Asn
 20 25 30

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

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Glu Gly Leu
 85 90 95

Gly Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 173

<211> 112

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 173

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Leu Asn Asp Asn Val Gly Gly Ser
 20 25 30

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

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Glu Gly Ser
 85 90 95

Gly Met Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 174

<211> 112

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 174

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30

Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35

40

45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Glu Gly Leu
 85 90 95

Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 175

<211> 112

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 175

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30

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

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Thr Gly Ala
 85 90 95

Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 176

<211> 112

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 176

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30

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

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Thr Gly Ser
 85 90 95

Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 177

<211> 112

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 177

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Val Gly Gly Asn
 20 25 30

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

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Thr Gly Ser
 85 90 95

Gly Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 178

<211> 112

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 178

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30

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

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

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

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

Gly Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 179

<211> 112

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 179

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30

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

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

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

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

Ser Met Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 180

<211> 112

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 180

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Leu Asn Ser Asn Val Gly Gly Ser
 20 25 30

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

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Glu Gly Ser
 85 90 95

Gly Met Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 181

<211> 80

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 181

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Leu Asn Asp Asn Val Gly Ser Asn
 20 25 30

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

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

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

<210> 182

<211> 112

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 182

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 183

<211> 112

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 183

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30

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

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

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

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

Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 184

<211> 112

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 184

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Leu Asn Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30

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

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

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

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

Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 185

<211> 112

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 185

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

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

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

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

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

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

Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 186

<211> 112

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 186

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Val Gly Ser Asn
 20 25 30

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

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

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

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

Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 187

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 187

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

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

Ser Asp Ile Ala Arg Leu Ser Pro Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 188

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 188

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

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

 Ser Asp Ile Ser Arg Leu Ser Pro Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

 Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 189

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 189

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

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

Ser Asp Ile Ser Ser Ala Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 190

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 190

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
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Asp Ile Ser Ser Ala Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 191

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 191

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

Trp Asn His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Asp Met Ala Arg Leu Ser Pro Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 192

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 192

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

Trp Asn His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Asp Met Ala Arg Leu Ser Pro Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 193

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 193

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

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

 Ser Asp Ile Ser Arg Ala Ser Pro Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

 Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 194

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 194

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
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Asp Ile Ser Ser Ala Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 195

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<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

 Trp Asn His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

 Ser Asp Ile Ala Arg Leu Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

 Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 196

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 196

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

Trp Asn His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Ala Arg Leu Ser Pro Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 197

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 197

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

 Trp Asn His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

 Ser Asp Met Ala Arg Ala Ser Pro Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

 Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 198

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 198

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

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

Ser Asp Met Ser Arg Leu Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 199

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<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

 Trp Asn His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

 Ser Asp Met Ser Arg Ala Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

 Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 200

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 200

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
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Asp Ile Ser Ser Ala Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 201

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 201

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

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

 Ser Asp Ile Ser Ser Ala Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

 Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 202

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 202

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

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

Ser Asp Ile Ser Ser Ala Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 203

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 203

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

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

Ser Asp Ile Ser Ser Ala Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 204

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 204

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

Trp Trp His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Asp Ile Ala Arg Ala Ser Pro Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 205

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 205

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
 Trp Trp His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Asp Ile Ala Arg Ala Ser Pro Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 206

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 206

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

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

Ser Asp Ile Ser Ser Leu Ser Ser Tyr Thr Gly 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 207

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 207

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

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

Ser Asp Ile Ser Ser Leu Ser Ser Tyr Thr Gly 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 208

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 208

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

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

Ser Asp Ile Ser Ser Ala Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 209

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 209

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
 Trp Asn His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Asp Met Ala Arg Leu Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 210

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 210

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

Trp Asn His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Asp Ile Ser Arg Ala Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 211

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 211

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

Trp Asn His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Asp Ile Ser Arg Leu Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 212

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 212

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

 Trp Asn His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

 Ser Asp Ile Ser Ser Ala Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

 Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 213

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<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

Trp Asn His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Asp Ile Ser Arg Ala Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 214

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 214

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

Trp Asn His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Asp Met Ser Arg Leu Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 215

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 215

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
 Trp Asn His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Asp Met Ser Arg Leu Ser Pro Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 216

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 216

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

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

Ser Asp Ile Ser Arg Ala Ser Pro Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 217

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 217

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

Trp Asn His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Asp Ile Ser Arg Ala Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 218

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 218

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

Trp Asn His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Met Ser Trp Leu Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 219

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 219

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
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Asp Arg Ser Ser Ala Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 220

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 220

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

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

Ser Asp Ile Ala Ser Ala Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 222

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 222

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

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

Ser Asp Ile Ser Trp Ala Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 223

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 223

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

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

 Ser Asp Ile Ser Arg Ala Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

 Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 224

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 224

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

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

Ser Asp Ile Ser Ser Leu Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 225

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 225

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
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Asp Ile Ser Ser Ala Ser Pro Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 226

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 226

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
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Asp Ile Ser Ser Ala Ser Ser Tyr Thr Gly 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 227

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 227

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

Trp Asn His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Met Ala Arg Leu Ser Pro Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 228

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 228

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

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

Ser Asp Met Ser Arg Ala Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 229

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 229

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
 Trp Trp His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Asp Ile Ala Arg Ala Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 230

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 230

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

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

Ser Asp Met Ala Arg Leu Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 231

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<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
 Trp Asn His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Asp Met Ser Ser Leu Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 232

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 232

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

Trp Asn His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Asp Met Ala Arg Ala Ser Pro Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 233

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 233

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

Trp Asn His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Asp Ile Ala Arg Leu Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 234

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 234

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

Trp Asn His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Asp Met Ser Arg Leu Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 235

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<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

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

Ser Asp Met Ala Arg Ala Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 236

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 236

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

 Trp Asn His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

 Ser Asp Met Ala Arg Ala Ser Pro Tyr Thr Gly 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

 Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 237

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 237

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

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

Ser Asp Met Ser Arg Leu Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 238

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 238

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

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

Ser Asp Ile Ala Arg Ala Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 239

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 239

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

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

Ser Asp Met Ser Arg Leu Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 240

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 240

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

Trp Asn His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Asp Ile Ser Arg Ala Ser Pro Tyr Thr Gly 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 241

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 241

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
 Trp Asn His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Asp Ile Ser Arg Leu Ser Pro Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 243

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 243

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

Trp Asn His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Asp Met Ala Ser Leu Ser Pro Tyr Thr Gly 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 244

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 244

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

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

Ser Asp Ile Ala Arg Ala Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 245

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 245

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

Trp Asn His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Asp Met Ser Ser Leu Ser Ser Tyr Thr Gly 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 246

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 246

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

Trp Asn His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Asp Met Ala Arg Leu Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 247

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 247

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

Trp Asn His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Asp Met Ser Ser Leu Ser Ser Tyr Thr Gly 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 248

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 248

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

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

Ser Asp Ile Ala Arg Leu Ser Pro Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 249

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 249

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

<210> 250

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 250

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	
Trp	Asn	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	35	40	45	
Ser	Asp	Ile	Ala	Arg	Leu	Ser	Pro	Tyr	Thr	Gly	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	Gly	Leu	Asp	Ala	Arg	Arg	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	100	105	110	
Leu Val Thr Val Thr Ser Ser																			
115																			

<210> 251

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 251

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

Trp Asn His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Asp Met Ala Ser Leu Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 252

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 252

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

Trp Asn His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Asp Ile Ser Arg Leu Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 253

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<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
Trp Trp His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Asp Ile Ser Arg Ala Ser Ser Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 254

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 254

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
 Trp Asn His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Asp Ile Ser Arg Ala Ser Pro Tyr Thr Gly 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 255

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 255

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

Trp Asn His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Asp Ile Ala Arg Ala Ser Ser Tyr Thr Gly 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

 Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 257

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 257

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

Trp Asn His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Asp Ile Ser Arg Leu Ser Pro Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 258

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 258

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

Trp Asn His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Asp Ile Ser Arg Ala Ser Pro Tyr 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 Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
 115

<210> 259

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 259

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

Gln

<210> 260

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 260

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

Gln

<210> 261

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 261

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

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

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 262

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 262

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

Gln

<210> 263

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 263

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
 20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 264

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 264

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
 20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 265

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 265

```

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

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

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
                35                     40                    45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65                70                     75                    80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
                85                     90                    95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100                105                    110

```

Gln

<210> 266

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 266

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

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

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 267

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 267

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

Gln

<210> 268

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 268

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

Gln

<210> 269

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 269

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
 20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 270

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 270

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
 20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 271

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 271

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
 20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 272

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 272

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

Gln

<210> 273

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 273

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
 20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Gly Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 274

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 274

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

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

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Phe Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 275

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 275

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

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

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Leu Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 276

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 276

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
 20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 277

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 277

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
 20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 278

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 278

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
 20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 279

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 279

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
 20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 280

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 280

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
 20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 281

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 281

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
 20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 282

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 282

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

Gln

<210> 283

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 283

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
 20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 284

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 284

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

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

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 285

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 285

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
 20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 286

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 286

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
 20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 287

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 287

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
 20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 288

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 288

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
 20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 289

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 289

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

Gln

<210> 290

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 290

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

Gln

<210> 291

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 291

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

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

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 292

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 292

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

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

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 293

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 293

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

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

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 294

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 294

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

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

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 295

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 295

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

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

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 296

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 296

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

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

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 297

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 297

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

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

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 298

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 298

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

Gln

<210> 299

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 299

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
 20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 300

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 300

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

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

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 301

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 301

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

Gln

<210> 302

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 302

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

Gln

<210> 303

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 303

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

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

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 304

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 304

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

Gln

<210> 305

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 305

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

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

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 306

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 306

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

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

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 307

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 307

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

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

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Thr Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 308

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 308

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

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

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 309

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 309

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

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

 Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

 Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

 Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 310

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 310

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

Gln

<210> 311

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 311

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

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

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 312

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 312

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

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

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 313

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 313

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

Gln

<210> 314

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 314

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

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

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 315

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 315

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

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

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 316

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 316

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

Gln

<210> 317

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 317

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

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

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 318

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 318

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

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

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 319

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 319

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

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

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Trp Arg Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 320

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 320

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

Gln

<210> 321

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 321

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

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

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Trp Arg Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 322

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 322

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

Gln

<210> 324

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 324

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
 20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 325

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 325

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
 20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 326

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 326

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

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

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 327

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 327

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

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

243

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Trp Arg Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 328

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 328

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

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

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 330

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 330

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

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

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 331

<211> 357

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 331

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg 60
 agctgtgcag caagcgggtt tacctttgat gattatggta tgagctgggt tcgtcaggca 120
 ccgggtaaag gtctggaaat ggttgcagtt attagctttg atggcagcaa taaatattat 180
 gccgatagcg tgaaaggtcg ctttaccatt agccgtgata atagccagaa taccctgtat 240
 ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtccgctg 300
 gaaagtcagg ttgcatttga tatttgggggt cagggcaccc tggttaccgt tagcagc 357

<210> 332

<211> 357

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 332

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg 60
 agctgtgcag caagcgggtt tacctttgat gattatggta tgagctgggt tcgtcaggca 120
 ccgggtaaag gtctggaaat ggttgcagtt attagctatg atggcagcaa taaatattat 180
 gccgatagcg tgaaaggtcg ctttaccatt agccgtgata atagccagaa taccctgtat 240
 ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtccgctg 300
 gaaagtcagg ttgcatttga tatttgggggt cagggcaccc tggttaccgt tagcagc 357

<210> 333

<211> 370

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 333

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttgat gattatggta tgagctgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggttgcagtt attagctatg atggcagcaa taaatattat      180
gccgatagcg tgaaaggctg ctttaccatt agccgtgata atagccagaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtccgctg      300
gaaagtccgg ttgcatttga tatttgggggt cagggcaccg tggttaccgt tagctcagca      360
tatatgcagc                                     370

```

<210> 334

<211> 370

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 334

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttgat gattatggta tgagctgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggttgcagtt attagctatg atggcagcaa taaatattat      180
gccgatagcg tgaaaggctg ctttaccatt agccgtgata atagccagaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtccgctg      300
gaaagtccgg ttgcatttga tatttgggggt cagggcaccg tggttaccgt tagctcagca      360
tatatgcagc                                     370

```

<210> 335

<211> 357

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 335

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttgat gattatggta tgagctgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaaat ggttgcagtt attagctttg atggcagcaa taaatattat      180
gccgatagcg tgaaaggctg ctttaccatt agccgtgata atagccagaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtcogctg      300
gaaagtccgg ttgcatttga tatttgggggt cagggcaccc tggttaccgt tagcagc      357

```

<210> 336

<211> 357

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 336

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttgat gattatggta tgagctgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaaat ggttgcagtt attagctttg atggcagcaa taaatattat      180
gccgatagcg tgaaaggctg ctttaccatt agccgtgata atagccagaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtcogctg      300
gaaagtccgg ttgcatttga tatttgggggt cagggcaccc tggttaccgt tagcagc      357

```

<210> 337

<211> 357

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 337

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttgat gattatggta tgagctgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaaat ggttgcagtt attagctttg atggcagcaa taaatattat      180
gccgatagcg tgaaaggctg ctttaccatt agccgtgata atagccagaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtcggctg      300
gaaagtccgg ttgcatttga tatttgggggt cagggcaccc tggttaccgt tagcagc      357

```

<210> 338

<211> 357

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 338

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttgat gattatggta tgagctgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaaat ggttgcagtt attagctttg atggcagcaa taaatattat      180
gccgatagcg tgaaaggctg ctttaccatt agccgtgata atagccagaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtcggctg      300
gaaagtccgg ttgcatttga tatttgggggt cagggcaccc tggttaccgt tagcagc      357

```

<210> 339

<211> 357

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 339

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttgat gattatggtg tgagctgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaaat ggttgcagtt attagctttg atggcaccaa taaatattat      180
gccgatagcg tgaaggtcg ctttaccatt agcctgata atagccagaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtccgctg      300
gaaagtccgg ttgcatttga tatttggggg cagggcaccc tggttaccgt tagcagc      357

```

<210> 340

<211> 370

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 340

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttgat gattatggtg tgagctgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggttgcagtt attagctatg atggcagcaa taaatattat      180
gccgatagcg tgaaggtcg ctttaccatt agcctgata atagccagaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtccgctg      300
gaaagtccgg ttgcatttga tatttggggg cagggcaccc tggttaccgt tagctcagca      360
tatatgcagc                                     370

```

<210> 341

<211> 370

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 341

```

gaagttcagc tgctggaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttgat gattatggta tgagctgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggttgcagtt attagctatg atggcagcaa taaatattat      180
gccgatagcg tgaaaggctcg ctttaccatt agccgtgata atagccagaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtccgctg      300
gaaagtccgg ttgcatttga tatttgggggt cagggcaccg ttggtaccgt tagctcagca      360
tatatgcagc

```

<210> 342

<211> 370

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 342

```

gaagttcagc tgctggaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttgat gattatggta tgagctgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggttgcagtt attagctatg atggcagcaa taaatattat      180
gccgatagcg tgaaaggctcg ctttaccatt agccgtgata atagccagaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtccgctg      300
gaaagtccgg ttgcatttga tatttgggggt cagggcaccg ttggtaccgt tagctcagca      360
tatatgcagc

```

<210> 343
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 343

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg	60
agctgtgcag caagcggttt tacctttgat gattatggta tgagctgggt tcgtcaggca	120
ccgggtaaag gtctggaaat ggttgcagtt attagctttg atggcagcaa taaatattat	180
gccgatagcg tgaaaggtcg ctttaccatt agccgtgata atagccagaa taccctgtat	240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtcgcgtg	300
gaaagtccgg ttgcatttga tatttgggggt cagggcacc cgggtaccgt tagcagc	357

<210> 344
 <211> 370
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 344

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttgat gattatggta tgagctgggt tcgtcaggca      120
cgggtaaag gtctggaatg ggttgcagtt attagctatg atggcagcaa taaatattat      180
gccgatagcg tgaaaggtcg ctttaccatt agccgtgata atagccagaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtcgctg      300
gaaagtcggg ttgcatttga tatttggggg cagggcaccc tggttaccgt tagctcagca      360
tatatgcagc                                     370

```

<210> 345

<211> 370

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 345

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttgat gattatggta tgagctgggt tcgtcaggca      120
cgggtaaag gtctggaatg ggttgcagtt attagctatg atggcagcaa taaatattat      180
gccgatagcg tgaaaggtcg ctttaccatt agccgtgata atagccagaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtcgctg      300
gaaagtcggg ttgcatttga tatttggggg cagggcaccc tggttaccgt tagctcagca      360
tatatgcagc                                     370

```

<210> 346

<211> 357

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 346

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttgat gattatggtg tgagctgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaaat ggttgcagtt attagctttg atggcagcaa taaatattat      180
gccgatagcg tgaaaggctg ctttaccatt agccgtgata atagccagaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgog tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtcogctg      300
gaaagtcogg ttgcatttga tatttggggg cagggcaccc tggttaccgt tagcagc      357

```

<210> 347

<211> 357

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 347

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttgat gattatggtg tgagctgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaaat ggttgcagtt attagctttg atggcagcaa taaatattat      180
gccgatagcg tgaaaggctg ctttaccatt agccgtgata atagccagaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgog tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtcogctg      300
gaaagtcogg ttgcatttga tatttggggg cagggcaccc tggttaccgt tagcagc      357

```

<210> 348

<211> 370

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 348

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttgat gattatggta tgagctgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaaat ggttgcagtt attagctatg atggcagcaa taaatattat      180
gccgatagcg tgaaaggtcg ctttaccatt agccgtgata atagccagaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtccgctg      300
gaaagtccgg ttgcatttga tatttgggggt cagggcaccc tggttaccgt tagctcagca      360
tatatgcagc                                     370

```

<210> 349

<211> 370

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 349

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttgat gattatggta tgagctgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggttgcagtt attagctttg atggcagcaa taaatattat      180
gccgatagcg tgaaaggtcg ctttaccatt agccgtgata atagccagaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtccgctg      300
gaaagtccgg ttgcatttga tatttgggggt cagggcaccc tggttaccgt tagctcagca      360
tatatgcagc                                     370

```

<210> 350

<211> 370

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 350

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttgat gattatggta tgagctgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggttgcagtt attagctatg atggcagcaa taaatattat      180
gccgatagcg tgaaaggtcg ctttaccatt agccgtgata atagccagaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtcogctg      300
gaaagtcogc ttgcatttga tatttggggt cagggcaccc tggttaccgt tagctcagca      360
tatatgcagc                                     370

```

<210> 351

<211> 370

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 351

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttgat gattatggta tgagctgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggttgcagtt attagctatg atggcagcaa taaatattat      180
gccgatagcg tgaaaggtcg ctttaccatt agccgtgata atagccagaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtcogctg      300

gaaagtcogc ttgcatttga tatttggggt cagggcaccc tggttaccgt tagctcagca      360
tatatgcagc                                     370

```

<210> 352

<211> 370
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 352

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttgat gattatggta tgagctgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg gggtgcagtt attagctatg atggcagcaa taaatattat      180
gccgatagcg tgaaaggtcg ctttaccatt agccgtgata atagccagaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtcgctg      300
gaaagtccgg ttgcatttga tatttgggggt cagggcacc cagggtaccgt tagctcagca      360
tatatgcagc                                     370

```

<210> 353
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 353

```

cagagcgttc tgaccagacc tccgagcgc aagcgtacac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtagcg gtctgaatag caatggtggt agcagcccg tgaattggta tcagcagctg      120
cctggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgtccg      180
gatcgtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcgaagc tggcaattag cggctctgctg      240
agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgatg aaggtagcgg catgtggggt      300
tttggtygtg gcaccaaact gaccgttctg ggtcag                                     336

```

<210> 354
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 354

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtagcg gtagcaatag caatattggt ggcaaccggg tgaattggta tcagcagctg      120
cctggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgtccg      180
gatcgtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcagcc tggcaattag cggctctcgt      240
agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgatg aaggtagcag catgtggggt      300
tttgaataat acacaaaact aaccattctc atcaaa                                336

```

<210> 355
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 355

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtagcg gtagcaatag caatattggt gggaatccgg tgaattggta tcagcagctg      120
cctggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgtccg      180
gatcgtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcagcc tggcaattag cggctctcgt      240
agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgata ccggtctgag cggttggggt      300
tttggtggtg gcacaaaact gaccgttctg ggtcag                                336

```

<210> 356
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 356

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt	60
agctgtagcg gtagcaatag caatattggt agctcgccgg tgaattggtc tcagcagctg	120
cctggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgttccg	180
gatcgtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcgaagcc tggcaattag cggctctgcgt	240
agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgata cgggtctgag cggttggggt	300
tttgggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtag	336

<210> 357
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 357

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt	60
agctgtagcg gtctgaatag caatattggt ggcagccggg tgaattggtc tcagcagctg	120
cctggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgttccg	180
gatcgtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcgaagcc tggcaattag cggctctgcgt	240
agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgatg aaggtctgag cggttggggt	300
tttgggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtag	336

<210> 358
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 358

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtagcg gtctgaatag caatattggt ggcagcccgg tgaattggta tcagcagctg      120
cctggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgtccg      180
gatcgtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcagcc tggcaattag cggctctcgt      240
agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgatg aaggtgcgag catgtgggtt      300
tttgggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtcag                                336

```

<210> 359
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 359

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtagcg gtctgaatga taatgttggt ggcagcccgg tgaattggta tcagcagctg      120
cctggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgtccg      180
gatcgtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcagcc tggcaattag cggctctcgt      240
agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgata ccggtgcggg catgtgggtt      300
tttgggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtcag                                336

```

<210> 360
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 360

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtagcg gtctgaatag caatgttggt agcaaccocg tgaattggta tcagcagctg    120
cctggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgtccg    180
gatcgtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcgaagcc tggcaattag cggctctcgt    240
agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgatg aaggtctggg cggttggggt    300
tttgggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtcag                                336

```

<210> 361
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 361

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtagcg gtctgaatga taatgttggt ggcagccocg tgaattggta tcagcagctg    120
cctggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgtccg    180
gatcgtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcgaagcc tggcaattag cggctctcgt    240
agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgatg aaggtagcgg catgtggggt    300
tttgggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtcag                                336

```

<210> 362
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 362

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcga agcggtaac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtagcg gtagcaatag caatattggt agcaatccgg tgaattgga tcagcagctg    120
cctggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgtccg    180
gatcgtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcgaagc tggcaattag cggctctcgt    240
agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgatg agggctctgag cggttggggt    300
tttggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtcag                                336

```

<210> 363
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 363

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcga agcggtaac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtagcg gtagcaatag caatattggt agcaatccgg tgaattgga tcagcagctg    120
cctggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgtccg    180
gatcgtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcgaagc tggcaattag cggctctcgt    240
agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgata ccggtcgcag cggttggggt    300
tttggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtcag                                336

```

<210> 364
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 364

```

cagagcggtc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtagcg gtagcaatag caatattggt agcaatccgg tgaattggta tcagcagctg      120
cctggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgtccg      180
gatcgtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcgaagcc tggcaattag cggctctgcgt      240
agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgata ccggttctag cggttgggtt      300
tttggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtcag                                  336

```

<210> 365
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 365

```

cagagcggtc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtagcg gtagcaatag caatgttggt ggcaaccogg tgaattggta tcagcagctg      120
cctggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgtccg      180
gatcgtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcgaagcc tggcaattag cggctctgcgt      240
agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgata ccggtagcgg cggttgggtt      300
tttggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtcag                                  336

```


<210> 366
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 366

```

cagagcggtc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtagcg gtagcaatag caatattggt agcaatccgg tgaattggta tcagcagctg      120
cctggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgtccg      180
gatcgtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcgaagcc tggcaattag cggctctcgt      240
agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgata ccggtctggg gggttgggtt      300
tttggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtcag                                  336

```

<210> 367
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 367

```

cagagcggtc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtagcg gtagcaatag caatattggt agcaatccgg tgaattggta tcagcagctg      120
cctggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgtccg      180
gatcgtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcgaagcc tggcaattag cggctctcgt      240
agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgata ccggtctgag catgtgggtt      300
tttggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtcag                                  336

```

<210> 368
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 368

```

cagagcggtc tgaccagcc tccgagcgca agcggtaaac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtagcg gtctgaatag caatgttggt ggcagcccgg tgaattggta tcagcagctg      120
cctggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgtccg      180
gatcgtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcgaagcc tggcaattag cgggtctcgt      240
agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgatg aaggtagcgg catgtgggtt      300

tttggtggtg gcaccaaact gaccggttctg ggtcag                                336

```

<210> 369
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 369

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt 60
 agctgtagcg gtctgaatga taatgttggg agcaaccocgg tgaattggta tcagcagctg 120
 cctggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgtccg 180
 gatcgtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcgaagcc tggcaattag cggctctcgt 240
 agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgata ccggtagcag catgtgggtt 300
 ttggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtcag 336

<210> 370

<211> 336

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 370

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt 60
 agctgtagcg gtagcaatag caatattggg agcaatccgg tgaattggta tcagcagctg 120
 cctggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgtccg 180
 gatcgtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcgaagcc tggcaattag cggctctcgt 240
 agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgata ccggtctgag cggttgggtt 300
 ttggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtcag 336

<210> 371

<211> 336

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 371

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt 60
 agctgtagcg gtagcaatag caatattggt agcaatccgg tgaattggta tcagcagctg 120
 cctggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgttccg 180
 gatcggtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcgaagcc tggcaattag cggctctgctg 240
 agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgata ccggtctgag cggttggggtt 300
 tttggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtcag 336

<210> 372

<211> 336

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 372

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt 60
 agctgtagcg gtcttaatag caatattggt agcaatccgg tgaattggta tcagcagctg 120
 cctggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgttccg 180
 gatcggtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcgaagcc tggcaattag cggctctgctg 240
 agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgata ccggtctgag cggttggggtt 300
 tttggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtcag 336

<210> 373

<211> 336

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 373

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcgggtacac cgggtcagcg tgttaccatt	60
agctgtagcg gtagcaatga taatattggt agcaatccgg tgaattggta tcagcagctg	120
cctggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgtccg	180
gatcgtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcaagcc tggcaattag cggctcgcgt	240
agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgata ccggtctgag cggttgggtt	300
tttgggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtcag	336

<210> 374

<211> 336

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 374

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcgggtacac cgggtcagcg tgttaccatt	60
agctgtagcg gtagcaatag caatgtgggt agcaatccgg tgaattggta tcagcagctg	120
cctggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgtccg	180
gatcgtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcaagcc tggcaattag cggctcgcgt	240
agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgata ccggtctgag cggttgggtt	300
tttgggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtcag	336

<210> 375

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 375

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcgccggc tgagcccgta taccaattat      180
gcagatagcg tgaaaggtcg ttttaccatt agcogtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 376

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 376

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcgccggc tgagcccgta taccaattat      180
gcagatagcg tgaaaggtcg ttttaccatt agcogtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 377

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 377

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattgga tgcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat attagcagcg caagcagcta taccaattat      180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 378

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 378

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattgga tgcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat attagcagcg caagcagcta taccaattat      180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 379

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 379

```

gaagttcagc tgctggaag cggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg gtttagcgat atggcacggc tgagcccgta taccaattat      180
gcagatagcg tgaaaggctg tttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 380

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 380

```

gaagttcagc tgctggaag cggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg gtttagcgat atggcaaggc tgagcccgta taccaattat      180
gcagatagcg tgaaaggctg tttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 381

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 381


```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt taccttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcagcaggg caagcccgtata taccaactat      180
gcagatagcg tgaaaggtcg tttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 382

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 382

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt taccttagc agctattgga tgcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat attagcagcg caagcagcta taccaattat      180
gcagatagcg tgaaaggtcg tttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 383

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 383

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg 60
 agctgtgcag caagcgggtt taccttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca 120
 ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcgcaaggc tgagcagcta taccaactat 180
 gcagatagcg tgaaaggctg tttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat 240
 ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg 300
 gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc 354

<210> 384

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 384

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg 60
 agctgtgcag caagcgggtt taccttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca 120
 ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcgcaaggc tgagcccgta taccaattat 180
 gcagatagcg tgaaaggctg tttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat 240
 ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg 300
 gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc 354

<210> 385

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 385

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg 60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca 120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atggcacgcg caagcccgta taccaactat 180
gcagatagcg tgaaggtcg tttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat 240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg 300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc 354

<210> 386

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 386

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg 60
agctgtgcag caagcggttt taaccttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca 120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atgagccgcc tgagcagcta taccaactat 180
gcagatagcg tgaaggtcg tttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat 240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg 300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc 354

<210> 387

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 387

gaagttcagc tgctgaaag cggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg 60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca 120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atgagcaggg caagcagcta taccaactat 180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat 240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg 300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc 354

<210> 388

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 388

gaagttcagc tgctgaaag cggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg 60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattgga tgcattgggt tcgtcaggca 120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat attagcagcg caagcagcta taccaattat 180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat 240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg 300

gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc 354

<210> 389

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 389

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattgga tgcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat attagcagcg caagcagcta taccaattat      180
gcagatagcg tgaaggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 390

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 390

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattgga tgcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat attagcagcg caagcagcta taccaattat      180
gcagatagcg tgaaggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 391

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 391

gaagttcagc tgctgaaaag cggtaggtgt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg	60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattgga tgcattgggt tcgtcaggca	120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat attagcagcg caagcagcta taccaattat	180
gcagatagcg tgaaaggtcg tttaccatt agccgtgata atagcaaaaa tacctgtat	240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg	300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc	354

<210> 392

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 392

gaagttcagc tgctgaaaag cggtaggtgt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg	60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca	120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcgcaaggg caagcccgta taccaactat	180
gcagatagcg tgaaaggtcg tttaccatt agccgtgata atagcaaaaa tacctgtat	240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg	300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc	354

<210> 393

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 393

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttagc agctattggt gccattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcgcaaggg caagcccgta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaaggctc ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 394

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 394

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtggtggc ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttagc agctattggt gccattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcagcagcc tgagcagcta taccggctat      180
gcagatagcg tgaaaggctc ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 395

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 395

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggc ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattggt gccattgggt tcgtcaggca      120
cgggtaaaag gtctggaatg ggttagcgat atcagcagcc tgagcagcta taccggtat      180
gcagatagcg tgaaaggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 396

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 396

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattgga tgcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaaag gtctggaatg ggttagcgat attagcagcg caagcagcta taccaattat      180
gcagatagcg tgaaaggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 397

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 397

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atggcaaggc tgagcagcta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa tacctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 398

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 398

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcagccgcg caagcagcta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa tacctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 399

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 399

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcagcaggc tgagcagcta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agcogtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 400

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 400

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat attagcagcg caagcagcta taccaattat      180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agcogtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 401

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 401

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt taccttttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca     120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcagccgcg caagcagcta taccaactat     180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat     240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg     300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 402

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 402

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt taccttttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca     120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atgagccggc tgagcagcta taccaactat     180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat     240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg     300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 403

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 403

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atgagccggc tgagcccgta taccaattat      180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taacctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 404

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 404

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcagcaggg caagcccgta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taacctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 405

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 405

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca     120
ccgggtaaag gtctggaatg ggttagcgat atcagccgcg caagcagcta taccaactat     180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat     240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg     300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc           354

```

<210> 406

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 406

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca     120
ccgggtaaag gtctggaatg ggttagcgat atgagctggc tgagcagcta taccaactat     180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat     240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg     300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc           354

```

<210> 407

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 407

gaagttcagc tgctggaaag cggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg	60
agctgtgcag caagcggttt tacctttage agctattgga tgcattgggt tcgtcaggca	120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat cgtagcagcg caagcagcta taccaattat	180
gcagatagcg tgaaaggctg tttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat	240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg	300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc	354

<210> 408

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 408

gaagttcagc tgctggaaag cggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg	60
agctgtgcag caagcggttt tacctttage agctattgga tgcattgggt tcgtcaggca	120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atgagcagcg caagcagcta taccaattat	180
gcagatagcg tgaaaggctg tttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat	240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg	300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc	354

<210> 409

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 409

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattgga tgcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagogat attgcgagcg caagcagcta taccaattat      180
gcagatagcg tgaaaggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa tacctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 410

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 410

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattgga tgcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagogat attagctggg caagcagcta taccaattat      180
gcagatagcg tgaaaggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa tacctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 411

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 411

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttagc agctattgga tgcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat attagccgtg caagcagcta taccaattat      180
gcagatagcg tgaaaggtcg tttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 412

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 412

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttagc agctattgga tgcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat attagcagcc tgagcagcta taccaattat      180
gcagatagcg tgaaaggtcg tttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 413

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 413

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattgga tgcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat attagcagcg caagcccgta taccaattat      180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 414

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 414

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattgga tgcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat attagcagcg caagcagcta taccggttat      180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 415

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 415

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggttagcgat atggcaaggc tgagcccgta taccaattat      180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 416

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 416

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggttagcgat atgagccggg caagcagcta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 417

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 417

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg	60
agctgtgcag caagcggttt taccttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca	120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcgcacgcg caagcagcta taccaactat	180
gcagatagcg tgaaaggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat	240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg	300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc	354

<210> 418

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 418

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg	60
agctgtgcag caagcggttt taccttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca	120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atggcacgpc tgagcagcta taccaactat	180
gcagatagcg tgaaaggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat	240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg	300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc	354

<210> 419

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 419

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattgga atcattgggt togtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atgagcagcc tgagcagcta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaaggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 420

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 420

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagt agctattgga atcattgggt togtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atggcacgcy caagcccgta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaaggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 421

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 421

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtagtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca     120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcgcacgcc tgagcagcta taccaactat     180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat     240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg     300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc           354

```

<210> 422

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 422

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtagtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca     120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atgagcagcc tgagcagcta taccaactat     180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat     240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg     300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc           354

```

<210> 423

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 423

```

gaagttcagc tgctggaaag oggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atggcacggg caagcagcta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaaggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 424

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 424

```

gaagttcagc tgctggaaag cggggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atggcacggg caagccogta taccggctat      180
gcagatagcg tgaaaggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 425

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 425

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atgagccggc tgagcagcta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggctctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 426

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 426

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atgcacggg caagcagcta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggctctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 427

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 427

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt taccttttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atgagcaggc tgagcageta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaaggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 428

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 428

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt taccttttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcagccgcg caagcccgta taccggctat      180
gcagatagcg tgaaaggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 429

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 429

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgt ctggttcagc ctggtgtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcgcacgcg caagcagcta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaaggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 430

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 430

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgt ctggttcagc ctggtgtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcagccggc tgagcccgta taccaattat      180
gcagatagcg tgaaaggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 431

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 431

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggttagcgat atggcaagcc tgagcccgta taccggctat      180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300

gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 432

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 432

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggttagcgat atcgcacggg caagcagcta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300

gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 433

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 433

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atgagcagcc tgagcagcta taccggtat      180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 434

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 434

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atggcacggc tgagcagcta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 435

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 435

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgt ctggttcagc ctggtgtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atgagcagcc tgagcagcta taccgctat      180
gcagatagcg tgaaaggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggctctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 436

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 436

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgt ctggttcagc ctggtgtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atgcacggc tgagcccgta taccaattat      180
gcagatagcg tgaaaggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggctctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 437

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 437

```

gaagttcagc tgctggaag cggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggttagcgat atgagccggc tgagcccgta taccaattat      180
gcagatagcg tgaaggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgogc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 438

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 438

```

gaagttcagc tgctggaag cggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggttagcgat atgcacggc tgagcccgta taccggctat      180
gcagatagcg tgaaggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgogc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 439

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 439

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggttagcgat atggcaagcc tgagcagcta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agcctgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgog tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccggtac cagc          354

```

<210> 440

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 440

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggttagcgat atcagccgcc tgagcagcta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agcctgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgog tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccggtac cagc          354

```

<210> 441

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 441

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattggt gccattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcagccggg caagcagcta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgccc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 442

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 442

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcagccggg caagcccgta taccggctat      180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgccc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 443

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 443

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtagtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcgcaagcg caagcagcta taccggctat      180
gcagatagcg tgaaggtcg tttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcbc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 444

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 444

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtagtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcgcaagcg caagcagcta taccggctat      180
gcagatagcg tgaaggtcg tttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcbc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 445

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 445

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggttagcgat atcagccggc tgagcccgta taccaattat      180
gcagatagcg tgaaaggctc ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 446

<211> 354

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 446

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggttagcgat atcagccggg caagcccgta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaaggctc ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 447

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 447

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcga agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgttaata atgtgcgtca gagcgggtgt    180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcga gcctggcaat tagcggctcg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg    300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                             339

```

<210> 448

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 448

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcga agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgttaata atgtgcgtcc gagcgggtgt    180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcga gcctggcaat tagcggctcg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg    300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                             339

```

<210> 449

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 449

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagacac cgggtcagcg tgttaccatt	60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag	120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt taccgtaata atgtgcgtcc gagcgggtgtt	180
ccggatcgtt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcga gcctggcaat tagcggctctg	240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg	300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag	339

<210> 450

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 450

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagacac cgggtcagcg tgttaccatt	60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag	120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt taccgtaata attggcgtcc gagcgggtgtt	180
ccggatcgtt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcga gcctggcaat tagcggctctg	240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg	300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag	339

<210> 451

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 451

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgttaata atcagcgtca gagcgggtgtt      180
ccggatcgtt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg      300

ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                               339

```

<210> 452

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 452

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgttaata atgtgcgtca gagcgggtgtt      180
ccggatcgtt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg      300

ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                               339

```

<210> 453

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 453

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt	60
agctgtaccg gtgtgagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag	120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcgccc gagcgggtgtt	180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcga gcctggcaat tagcgggtctg	240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg	300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag	339

<210> 454

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 454

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt	60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag	120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcgcca gagcgggtgtt	180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcga gcctggcaat tagcgggtctg	240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg	300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag	339

<210> 455

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 455

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcgtcc gagcgggtgtt    180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcga gcctggcaat tagcggctcg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg    300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                            339

```

<210> 456

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 456

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atgtgcgtca gagcgggtgtt    180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcga gcctggcaat tagcggctcg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg    300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                            339

```

<210> 457

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 457

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atgtgcgtcc gagcgggtgtt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcggctctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgacogtt ctgggtcag                               339

```

<210> 458

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 458

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atgtgcgtca gagcgggtgtt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcggctctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgacogtt ctgggtcag                               339

```

<210> 459

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 459

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgc agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgttaata atcagcgtca gagcgggtgtt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcga gcctggcaat tagcgggtctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                               339

```

<210> 460

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 460

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgc agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgttaata atcagcgtcc gagcgggtgtt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcga gcctggcaat tagcgggtctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gagtggttgg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                               339

```

<210> 461

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 461

```

cagagcggtc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcgtcc gagcgggtgtt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gggcgggttg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                               339

```

<210> 462

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 462

```

cagagcggtc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcgtcc gagcgggtgtt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gttcgggttg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                               339

```

<210> 463

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 463

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcgtcc gagecgtggt    180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcggctcg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gttgggttgg    300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                               339

```

<210> 464

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 464

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atgtgcgtca gagecgtggt    180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcggctcg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg    300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                               339

```

<210> 465

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 465

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcga agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt taccgtaata atgtgcgtcc gacggtggt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgaac gcctggcaat tagcggctctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                               339

```

<210> 466

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 466

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcga agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt taccgtaata attggcgtcc gacggtggt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgaac gcctggcaat tagcggctctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                               339

```

<210> 467

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 467

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcga agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt taccgtaata attggcgtcc gagcgggtgt      180
ccggatcgtt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcga gcctggcaat tagcggctctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                               339

```

<210> 468

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 468

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcga agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt taccgtaata atcagcgtcc gagcgggtgt      180
ccggatcgtt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcga gcctggcaat tagcggctctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                               339

```

<210> 469

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 469

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt	60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag	120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tategtaata atgtgcgca gagcgggtgtt	180
ccggatcgtt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcggctctg	240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg	300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag	339

<210> 470

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 470

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt	60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag	120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tategtaata atcagcgtcc gagcgggtgtt	180
ccggatcgtt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcggctctg	240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg	300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag	339

<210> 471

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 471

```

cagagcggtc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgttaata atcagcgtca gagcgggtgtt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                               339

```

<210> 472

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 472

```

cagagcggtc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgttaata atcagcgtcc gagcgggtgtt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                               339

```

<210> 473

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 473

```

cagagcggtc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atgtgcgtcc gagcgggtgt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcggctctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag      339

```

<210> 474

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 474

```

cagagcggtc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atgtgcgtca gagcgggtgt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcggctctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag      339

```

<210> 475

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 475

```

cagagcggtc tgaccagcc tccgagcgca agcggtacac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt taccgtaata atgtgcgtca gagcgggtgt    180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg    300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                               339

```

<210> 476

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 476

```

cagagcggtc tgaccagcc tccgagcgca agcggtacac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt taccgtaata atcagcgtcc gagcgggtgt    180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg    300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                               339

```

<210> 477

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 477

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt	60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag	120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtata atcagcgtcc gagcgggtgt	180
ccggatcgtt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcga gcctggcaat tagcggctcg	240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg	300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag	339

<210> 478

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 478

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt	60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag	120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtata atcagcgtca gagcgggtgt	180
ccggatcgtt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcga gcctggcaat tagcggctcg	240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg	300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag	339

<210> 479

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 479

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcacogaa actgctgatt tatcgtaata atcagcgtcc gagcgggtgtt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcga gcctggcaat tagcgggtctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                               339

```

<210> 480

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 480

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcacogaa actgctgatt tatcgtaata atcagcgtcc gagcgggtgtt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcga gcctggcaat tagcgggtctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                               339

```

<210> 481

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 481

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgttaata atcagcgtcc gagcgggtgtt    180
ccggatcgtt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcggctctg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg    300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                               339

```

<210> 482

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 482

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgttaata atcagcgtcc gagcgggtgtt    180
ccggatcgtt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcggctctg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg    300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                               339

```

<210> 483

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 483

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgc aagcgttac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt taccgtaata atcagcgtcc gagcgggtgtt    180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcga gcctggcaat tagcgggtctg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg    300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                             339

```

<210> 484

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 484

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgc aagcgttac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt taccgtaata atcagcgtcc gagcgggtgtt    180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcga gcctggcaat tagcgggtctg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg    300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                             339

```

<210> 485

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 485

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt 60
 agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag 120
 ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt taccgtaata atcagcgtcc gagcgggtgtt 180
 ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcga gcctggcaat tagcggctctg 240
 cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg 300
 ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag 339

<210> 486

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 486

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt 60
 agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag 120
 ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt taccgtaata atcagcgtcc gagcgggtgtt 180
 ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcga gcctggcaat tagcggctctg 240
 cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg 300
 ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag 339

<210> 487

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 487

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgc agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatecgaata atcagcgtcc gagcgggtgtt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcga gcctggcaat tagcgggtctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag      339

```

<210> 488

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 488

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgc agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtcagagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatecgaata atcagcgtcc gagcgggtgtt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcga gcctggcaat tagcgggtctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag      339

```

<210> 489

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 489

cagagcggtc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt	60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag	120
ctgcctggta cagcaaccgaa actgctgatt tatcgttaata attggcgtca gagcgggtgtt	180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg	240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg	300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag	339

<210> 490

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 490

cagagcggtc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt	60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag	120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgttaata atgtgcgtca gagcgggtgtt	180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg	240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg	300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag	339

<210> 491

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 491

cagagcggtc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt	60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag	120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tategtaata atgtgctcc gagcgggtgtt	180
ccggatcgtt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcga gcctggcaat tagcgggtctg	240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg	300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag	339

<210> 492

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 492

cagagcggtc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt	60
agctgtaccg ggagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag	120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tategtaata atgtgctca gagcgggtgtt	180
ccggatcgtt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcga gcctggcaat tagcgggtctg	240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg	300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag	339

<210> 493

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 493

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgc agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tategtaata attggcgtcc gagcgggtgtt    180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcga gcctggcaat tagcgggtctg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg    300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                               339

```

<210> 494

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 494

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgc agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tategtaata attggcgtcc gagcgggtgtt    180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcga gcctggcaat tagcgggtctg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg    300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                               339

```

<210> 495

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 495

```

cagagcggtc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctacctggtg cagcaacgaa actgctgatt tatcgttaata atgtgcgtca gagcgggtgtt    180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg    300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag    339

```

<210> 496

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 496

```

cagagcggtc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggtg cagcacgaa actgctgatt tatcgttaata attggcgtcc gagcgggtgtt    180
ccggatcggt ttagtggttag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg    300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag    339

```

<210> 497

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 497

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt	60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag	120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atgtgcgtca gagcgggtgtt	180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcggctctg	240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg	300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag	339

<210> 498

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 498

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt	60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag	120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata attggcgtcc gagcgggtgtt	180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcggctctg	240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg	300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag	339

<210> 499

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 499

```

cagagcggtc tgaccagcc tccgagcgc agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tategtaata atcagcgtca gagcgggtgtt    180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcga gcctggcaat tagcgggtctg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg    300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                            339

```

<210> 500

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 500

```

cagagcggtc tgaccagcc tccgagcgc agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagctcgag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tategtaata attggcgtcc gagcgggtgtt    180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcga gcctggcaat tagcgggtctg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg    300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                            339

```

<210> 501

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 501

```

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcgggtacac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata attggcgtcc gagcgggtgtt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag      339

```

<210> 502

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 502

```

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcgggtacac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcgta gagcgggtgtt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag      339

```

<210> 503

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 503

```

cagagcggtc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcgtca gagcgggtgtt    180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcga gcctggcaat tagcgggtctg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg    300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                               339

```

<210> 504

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 504

```

cagagcggtc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata attggcgtcc gagcgggtgtt    180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcga gcctggcaat tagcgggtctg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg    300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                               339

```

<210> 505

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 505

cagagcggtc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt	60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag	120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt taticgtaata atgtgcgtca gagcgggtgt	180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg	240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttg	300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag	339

<210> 506

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 506

cagagcggtc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt	60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag	120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt taticgtaata atgtgcgtca gagcgggtgt	180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg	240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttg	300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag	339

<210> 507

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 507

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt	60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag	120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata attggcgtca gagcgggtgtt	180
ccggatcgtt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcggctctg	240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg	300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag	339

<210> 508

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 508

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt	60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag	120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata attggcgtca gagcgggtgtt	180
ccggatcgtt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcggctctg	240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg	300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag	339

<210> 509

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 509

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgc agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt taccgtaata atgtgcgtca gagcgggtgtt    180
ccggatcgtt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcga gcctggcaat tagcgggtctg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg    300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                            339

```

<210> 510

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 510

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgc agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt taccgtaata atgtgcgtca gagcgggtgtt    180
ccggatcgtt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcga gcctggcaat tagcgggtctg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg    300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                            339

```

<210> 511

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 511

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgcg agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgttaata attggcgtca gagcgggtgt      180
ccggatcgtt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcga gcctggcaat tagcggctctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag                                339

```

<210> 512

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 512

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgcg agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgttaata attggcgtcc gagcgggtgt      180
ccggatcgtt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcga gcctggcaat tagcggctctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag                                339

```

<210> 513

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 513

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata attggcgtcc gagcgggtgt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcggctcg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                                339

```

<210> 514

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 514

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcgta gagcgggtgt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcggctcg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                                339

```

<210> 515

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 515

```

cagagcggtc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata attggcgtca gagcgggtgtt    180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg    300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                               339

```

<210> 516

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 516

```

cagagcggtc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata attggcgtca gagcgggtgtt    180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg    300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                               339

```

<210> 517

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 517

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgttaata attggcgtcc gagcgggtgtt    180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcggctctg    240

cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttg     300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                             339

```

<210> 518

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Anticorpo PRLR maduro

<400> 518

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgttaata atcagcgtca gagcgggtgtt    180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcggctctg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttg     300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                             339

```

DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

Documentos de patente referidos na descrição

- EP 2025683 A [0005]
- WO 2008022295 A, Novartis [0009]
- US 7422899 B, Biogen [0009]
- US 5168062 A, Stinski [0057]
- US 4510245 A, Bell [0057]
- US 4968615 A, Schaffner [0057]
- US 4399216 A [0057]
- US 4634665 A [0057]
- US 5179017 A, Axel [0057]
- US 4816567 A [0116] [0130]
- US 6989250 B [0128] [0133]
- US 5766886 A, Studnicka [0131]
- WO 08022295 A [0131] [0133] [0134] [0160]
- US 6300064 B [0133]
- US 4657760 A [0156]
- US 5206344 A [0156]
- US 5225212 A [0156]
- WO 200822295 A [0159]
- EP 09075546 A [0203]

Documentos de não patente citados na descrição

- *BioEssays*, 2006, vol. 28, 1051-1055 [0003]
- *Endocrine Reviews*, 1998, vol. 19, 225-268 [0003] [0004]
- *Annu. Rev. Physiol.*, 2002, vol. 64, 47-67 [0003]
- *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism*, 2006, vol. 2 (10), 571-581 [0004]

- *Breast Cancer Res. Treat.*, 1989, vol. 14, 289-29 [0004]
- *Lupus*, 1998, vol. 7, 414-419 [0004]
- *Acta Obstetrica and Gynecologica Scandinavia*, 2002, vol. 81 (1), 5-10 [0005]
- *Endocrinology Society*, 1978, vol. 102 (6), 1657-1661 [0005]
- *American Journal of Pathology. American Society for Investigative Pathology*, 1988, vol. 133 (3), 589-595 [0005]
- *Inst Nat Sante Rech Med*, 2009 [0005]
- *Aktuelle Dermatologie*, vol. 31 (3), 109-116 [0005]
- *PNAS*, 2008, vol. 105 (38), 14533 [0013]
- *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010, vol. 95 (1), 271 [0013]
- **SÖDERLIND et al.** *Nature BioTechnology*, 2000, vol. 18, 852-856 [0026]
- **VIRNEKÄS, B. ; GE, L. ; PLÜCKTHUN, A. ; SCHNEIDER, K.C. ; WELLNHOFER, G. ; MORONEY S.E.** Trinucleotide phosphoramidites: ideal reagents for the synthesis of mixed oligonucleotides for random mutagenesis. *Nucl. Acids Res.*, 1994, vol. 22, 5600 [0034]
- **SAMBROOK, J. ; FRITSCH, E. F. ; MANIATIS, T.** *Molecular Cloning: A laboratory manual.* Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989 [0039]
- *Current Protocols in Molecular Biology.* New York: John Wiley and Sons, 1995 [0039]
- **KHORANA et al.** *J. Mol. Biol.*, 1971, vol. 72, 209-217 [0048]
- **OLIGONUCLEOTIDE SYNTHESIS.** IRL Press, Oxford, 1984 [0051]
- **URLAUB ; CHASIN.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980, vol. 77, 4216-4220 [0059]
- **R. J. KAUFMAN ; P. A. SHARP.** *Mol. Biol.*, 1982, vol. 159, 601-621 [0059]
- **COLLIGAN.** *Current Protocols in Immunology, or Current Protocols in Protein Science.* John Wiley & Sons, 1997 [0060]

- *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.*, 1997, vol. 24, 235-238
[0065]
- *Hum. Reprod.*, 2002, vol. 17 (19), 2715-2724 [0065]
- *Obstet. Gynecol.*, 1984, vol. 64, 151-154 [0065]
- *Fertil. Steril.*, 1998, vol. 69, 1042-1047 [0065]
- *British Journal of Pharmacology*, 2006, vol. 149, 133-135
[0065]
- *Hum. Reprod.*, 2002, vol. 17 (19), 2002, , 2715-2724
[0065]
- *Life Sciences*, 1992, vol. 51, 1119-1125 [0069]
- *Genes Dev*, 1997, vol. 11, 167-178 [0073]
- **BOHNET HG et al.** Lisuride and other dopamine agonists.
Raven Press, New York, 1983 [0073]
- *Human Reprod.*, 2004, vol. 19, 1911-1916 [0073]
- *Human Reprod.*, 2003, vol. 18, 2672-2677 [0073]
- *Epidemiol Rev*, 1997, vol. 19, 310-327 [0078]
- *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2005, vol. 10, 325-335
[0078]
- *Zentralbl Gynäkol*, 1997, vol. 119, 54-58 [0078]
- *Am J Obstet Gynecol*, 1986, vol. 154, 161-179 [0078]
- *Am J Obstet*, 1986, vol. 154, 161-179 [0079]
- *Clin Endocrinol*, 1985, vol. 23, 699-704 [0079]
- **PAUL KELLY.** *Breast Congress Turin*, 2007 [0085]
- *Proc Natl Acad Sci*, 2008, vol. 105, 14533-14538 [0085]
- *Methods in Mammary gland Biology and Breast Cancer
Research*, 2000, 101-107 [0087]
- **FRONTIERS.** *Neuroendocrinology*, 2001, vol. 22, 140-145
[0089]
- *J. Clin. Invest.*, 1997, vol. 99, 618 [0095]
- *Endocrinology*, 1997, vol. 138, 4410 [0096]
- *Endocrinology*, 2003, vol. 144, 2269 [0096]
- *Cleveland clinic journal of medicine*, 2009, vol. 76, 361-
367 [0099]
- *British Journal of dermatology*, 2008, vol. 159, 300-305
[0100]

- *JAMA*, 2002, vol. 233, 321-333 [0102]
- *Endocrinology*, 2008, vol. 149, 3952-3959 [0104] [0194]
- **PAUL KELLY**. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 2008, vol. 105 (38), 14533-14538 [0108]
- *oral communication Turin*, 2007 [0108]
- **SCATCHARD et al.** *Ann N.Y. Acad. ScL*, 1949, vol. 51, 660 [0111]
- **LABRIJN et al.** *Current opinion in Immunology*, 2008, vol. 20, 479-485 [0114]
- **SAZINSKY et al.** *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 2008, vol. 105 (51), 20169 [0114]
- **SIMMONS et al.** *J. of Immunological Methods*, 2002, vol. 263, 133-147 [0114]
- **HEZAREH et al.** *J. of Virology*, 2001, vol. 75 (24), 12161-12168 [0114]
- **SCHUURMAN, J. et al.** *Immunology*, 1999, vol. 97, 693-698 [0114]
- **ALLEN et al.** *Biochemistry*, 2009, vol. 48 (17), 3755-3766 [0114]
- **AN et al.** *mAbs*, 2009, vol. 1 (6 [0114]
- **KOHLER et al.** *Nature*, 1975, vol. 256, 495 [0116]
- *Fundamental Immunology*. Raven Press, N.Y, 1989 [0117]
- **JOHNSON ; WU.** *Nucleic Acids Res.*, 2000, vol. 28, 214-218 [0117] [0159]
- **CHOTHIA et al.** *J. Mol.Biol.*, 1987, vol. 196, 901-917 [0118]
- **ZAPATA et al.** *Protein Eng.*, 1995, vol. 8 (10), 1057-1062 [0119]
- *Antibody Engineering (Breakthroughs in Molecular Biology)*. Oxford University Press, 1995 [0119]
- *Antibody Engineering*. Springer Verlag, 2001 [0119]
- **PLUCKTHUN.** *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*. Springer-Verlag, New York, 1994, vol. 113, 269-315 [0121]
- **CARLSSON ; SÖDERLIND.** *Exp. Rev. Mol. Diagn.*, 2001, vol. 1 (1), 102-108 [0128] [0133]

- SÖDERLIN et al. *Nat. Biotech.*, 2000, vol. 18, 852-856 [0128] [0133]
- KNAPPIK et al. *J. Mol. Biol.*, 2000, vol. 296, 57 [0133]
- KREBS et al. *J. Immunol. Methods.*, 2001, vol. 254, 67 [0133]
- REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES. Easton, Pa.: Mack Pub. Co, 1990, 484-528 [0141]
- Remington's Pharmaceutical Sciences [0143]
- RIVA et al. *Clin. Cancer Res.*, 1999, vol. 5, 3275s-3280s [0156]
- WONG et al. *Clin. Cancer Res.*, 2000, vol. 6, 3855-3863 [0156]
- WAGNER et al. *J. Nuclear Med.*, 2002, vol. 43, 267-272 [0156]
- SAMBROOK et al. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989 [0158]
- MARKS et al. *Methods Mol Biol.*, 2004, vol. 248, 161-76 [0161]
- *Methods Mol Biol.*, 2004, vol. 248, 161-76 [0161]
- *Endocrinology*, 2008, vol. 149 (8), 3952-3959 [0164]
- *Endocrinology*, 2009, vol. 149 (8), 3952-3959 [0186]
- *British Journal of Dermatology*, 2008, vol. 159, 300-305 [0190]
- *Acta anat.*, 1983, vol. 116, 46-54 [0198]
- *Laboratory Animal Science*, 1998, vol. 48, 64-68 [0198]
- *BMC Biotechnology*, 2007, vol. 7, 65 [0201]

REIVINDICAÇÕES

1. Anticorpo 006-H08 ou variantes maturadas definidas do mesmo de acordo com o quadro 5 ou fragmentos de ligação a antigénio do mesmo que antagonizam a sinalização mediada por recetor de prolactina e que ligam a epítomos do domínio extracelular do recetor de prolactina e variantes polimórficas humanas dos mesmos, no qual a sequência de aminoácidos do domínio extracelular do recetor de prolactina corresponde à SEQ ID NO: 70, e a sequência de ácidos nucleicos corresponde à SEQ ID NO: 71, em que a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 7 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 18 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 29 corresponde a LCDR3, ou no qual

a. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 74 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 78 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 90 corresponde a LCDR3; ou

b. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 75 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 82 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 91 corresponde a LCDR3; ou

c. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 7 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 82 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 29 corresponde a LCDR3; ou

d. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 7 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 86 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde

a LCDR2 e a SEQ ID NO: 29 corresponde a LCDR3; ou

e. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 74 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 87 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 100 corresponde a LCDR3; ou

f. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 74 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 87 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 92 corresponde a LCDR3; ou

g. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 74 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 89 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 93 corresponde a LCDR3; ou

h. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 74 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 79 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 101 corresponde a LCDR3, ou

i. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 76 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 89 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 90 corresponde a LCDR3; ou

j. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 7 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 18 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 100 corresponde a LCDR3; ou

k. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 7 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 18 da cadeia leve variável corresponde a LCDR 1, a SEQ ID NO: 24

corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 97 corresponde a LCDR3; ou

l. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 7 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 18 da cadeia leve variável corresponde a LCDR 1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 98 corresponde a LCDR3; ou

m. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 74 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 83 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 99 corresponde a LCDR3; ou

n. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 7 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 18 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 96 corresponde a LCDR3; ou

o. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 7 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 18 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 94 corresponde a LCDR3; ou

p. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 74 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 88 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 90 corresponde a LCDR3; ou

q. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 74 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 81 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 95 corresponde a LCDR3; ou

r. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 75 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO:

13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 18 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 29 corresponde a LCDR3; ou

s. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 77 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 18 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 29 corresponde a LCDR3; ou

t. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 7 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 80 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 29 corresponde a LCDR3; ou

u. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 7 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 85 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 29 corresponde a LCDR3 9; ou

v. a SEQ ID NO: 1 da cadeia pesada variável corresponde a HCDR1, a SEQ ID NO: 7 corresponde a HCDR2, a SEQ ID NO: 13 corresponde a HCDR3, e a SEQ ID NO: 84 da cadeia leve variável corresponde a LCDR1, a SEQ ID NO: 24 corresponde a LCDR2 e a SEQ ID NO: 29 corresponde a LCDR3.

2. Anticorpo ou fragmento de ligação a antigénio de acordo com a reivindicação 1, no qual o anticorpo

- a. 006-H08 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 46, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 34, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 52, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 40,
- b. 006-H08-12-2 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos

de acordo com a SEQ ID NO: 331, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 143, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 353, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 165,

c. 006-H08-13-2 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 332, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 144, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 354, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 166,

d. 006-H08-13-6-1 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 333, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 145, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 355, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 167,

e. 006-H08-14-6-0 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 334, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 146, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 356, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 168,

f. 006-H08-15-5 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 335, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 147, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 357, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 169,

g. 006-H08-19-1 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos

de acordo com a SEQ ID NO: 336, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 148, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 358, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 170,

h. 006-H08-29-1 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 337, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 149, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 359, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 171,

i. 006-H08-32-2 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 338, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 150, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 360, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 172,

j. 006-H08-33-0 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 339, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 151, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 361, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 173,

k. 006-H08-33-16-0 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 340, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 152, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 362, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 174,

l. 006-H08-35-17-1 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos

nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 341, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 153, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 363, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 175, m. 006-H08-35-17-4 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 342, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 154, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 364, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 176, n. 006-H08-35-1 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 343, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 155, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 365, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 177, o. 006-H08-36-17-0 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 344, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 156, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 366, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 178, p. 006-H08-37-19-0 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 345, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 157, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 367, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 179, q. 006-H08-39-7 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos

de acordo com a SEQ ID NO: 346, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 158, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 368, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 180,

r. 006-H08-48-5 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 347, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 159, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 369, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 181,

s. 006-H08-53-27-0 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 348, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 160, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 370, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 182,

t. 006-H08-59-30-0 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 349, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 161, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 371, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 183,

u. 006-H08-63-32-4 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 350, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 162, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 372, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 184,

v. 006-H08-65-33-2 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos

nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 351, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 163, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 373, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 185, w. 006-H08-68-35-2 compreende um domínio variável de cadeia pesada correspondendo a uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 352, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 164, e um domínio variável de cadeia leve com uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a SEQ ID NO: 374, e uma sequência de aminoácidos de acordo com a SEQ ID NO: 186.

3. Anticorpo de acordo com a reivindicação 1 a 2, no qual o anticorpo consiste numa região de ligação a antígeno que liga especificamente a ou tem uma afinidade elevada por uma ou mais regiões de PRLR, cuja sequência de aminoácidos é ilustrada pela SEQ ID NO: 70 e variantes polimórficas humanas da SEQ ID NO: 70, posição de aminoácidos 1 a 210, no qual a afinidade é pelo menos 100 nM, preferivelmente menos de cerca de 100 nM, mais preferivelmente menos que cerca de 30 uM, ainda mais preferivelmente com uma afinidade de menos de cerca de 10 nM, ou ainda mais preferivelmente com uma afinidade de menos de 1 nM.

4. Anticorpo de acordo com a reivindicação 1 a 3 em que a constante pesada é uma IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4 modificada ou não modificada.

5. Uma sequência de ácidos nucleicos isolada codificando um anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4.

6. Vetor de expressão compreendendo uma sequência de ácidos nucleicos de acordo com a reivindicação 5.
7. Célula hospedeira compreendendo o vetor de acordo com a reivindicação 6 ou uma molécula de ácidos nucleicos de acordo com a reivindicação 5, em que a célula hospedeira pode ser uma célula hospedeira eucariótica superior, tal como uma célula de mamífero, uma célula eucariótica inferior, tal como uma célula de levedura, e pode ser uma célula procariótica, tal como uma célula bacteriana.
8. Um método de utilização da célula hospedeira de acordo com a reivindicação 7 para produzir um anticorpo ou fragmento de ligação a antigénio, compreendendo cultivar a célula hospedeira de acordo com a reivindicação 7 sob condições adequadas e recuperar o dito anticorpo.
9. Um anticorpo ou fragmento de ligação a antigénio de qualquer das reivindicações 1 a 4 que é purificado até pelo menos 95% de homogeneidade em peso.
10. Utilização de um anticorpo ou fragmento de ligação a antigénio de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4 como um medicamento.
11. Uma composição farmacêutica compreendendo o anticorpo ou fragmento de ligação a antigénio de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4 e um portador farmacêuticamente aceitável compreendendo excipientes e auxiliares.
12. *Kits* compreendendo um anticorpo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4 compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de anticorpo 006-H08 ou variantes maturadas do mesmo, embalado num recipiente, o dito *kit* opcionalmente contendo um segundo agente terapêutico.

13. Anticorpo ou fragmento de ligação a antigénio de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4 para utilização como um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de endometriose e adenomiose (endometriose interna).

14. Anticorpo ou fragmento de ligação a antigénio de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4 para utilização como um medicamento para o tratamento de doença da mama benigna e mastalgia.

15. Anticorpo ou fragmento de ligação a antigénio de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4 para utilização como um medicamento para a inibição da lactação.

16. Anticorpo ou fragmento de ligação a antigénio de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4 para utilização como um medicamento para o tratamento de hiperplasia benigna da próstata.

17. Anticorpo ou fragmento de ligação a antigénio de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4 para utilização como um medicamento para o tratamento de perda capilar hiper e normoprolactinémica.

18. Utilização dos anticorpos de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4 ou na forma de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 11 compreendendo anticorpos de PRLR ou fragmento de ligação a antigénio de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4 na preparação de uma formulação farmacêutica para administração parentérica, em que métodos de administração parentérica incluem administração tópica, intra-arterial, intramuscular, subcutânea, intramedular, intratecal,

intraventricular, intravenosa, intraperitoneal, intrauterina, vaginal ou intranasal.

19. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 11 compreendendo anticorpos de PRLR ou fragmento de ligação a antigénio de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, em combinação com pelo menos um outro agente.

Figura 1: Expressão de prolactina em endométrio ectópico de pacientes e controles saudáveis e em lesões do endométrio

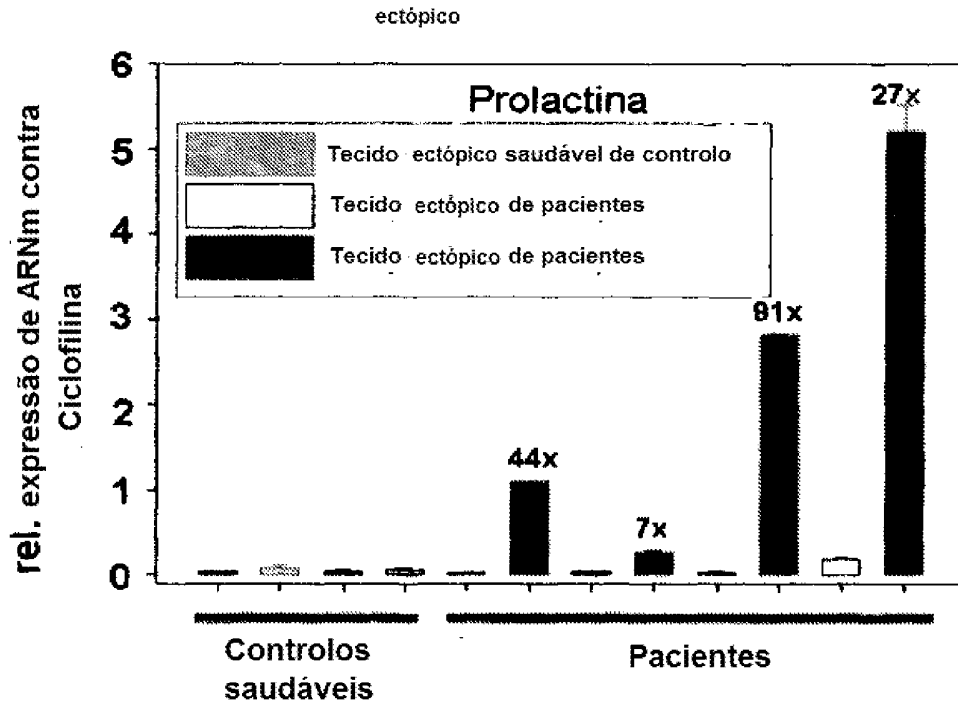


Figura 2: Expressões do receptor de prolactina em endométrio ectópico de pacientes e controles saudáveis e em lesões do endométrio

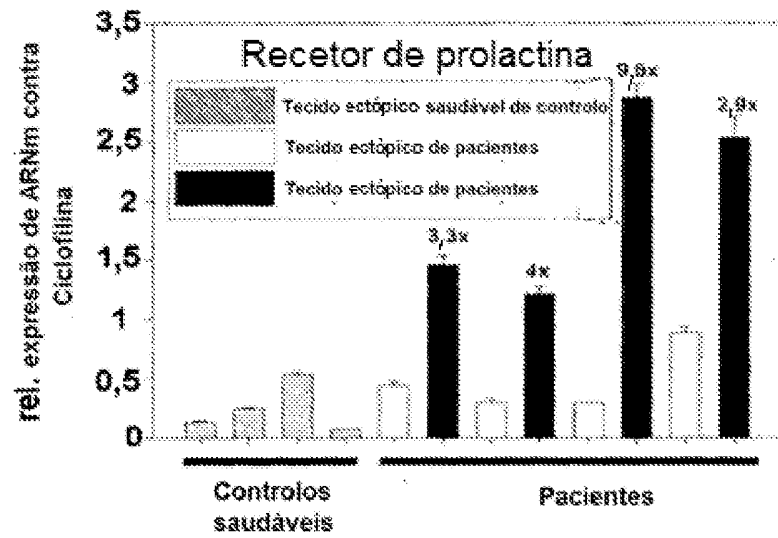


Figura 3: Análise da expressão de ARNm do recetor de prolactina em tecidos de rato através de *Northern blot*

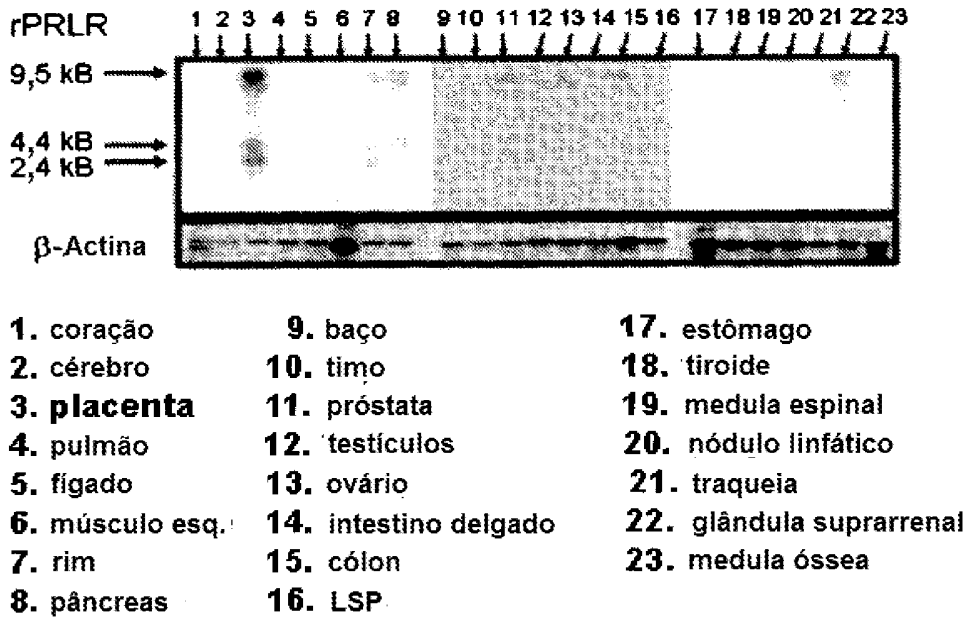


Figura 4: Análise da expressão proteica do recetor de prolactina em próstata de rato a partir de animais castrados (gdx) e a partir de animais intactos tratados com veículo (intacto), diidrotestosterona (DHT) ou estradiol (E2)



Figura 5: Inibição da proliferação de células Baf (células transfetadas estavelmente com hPRLR) por diferentes anticorpos de PRLR neutralizantes

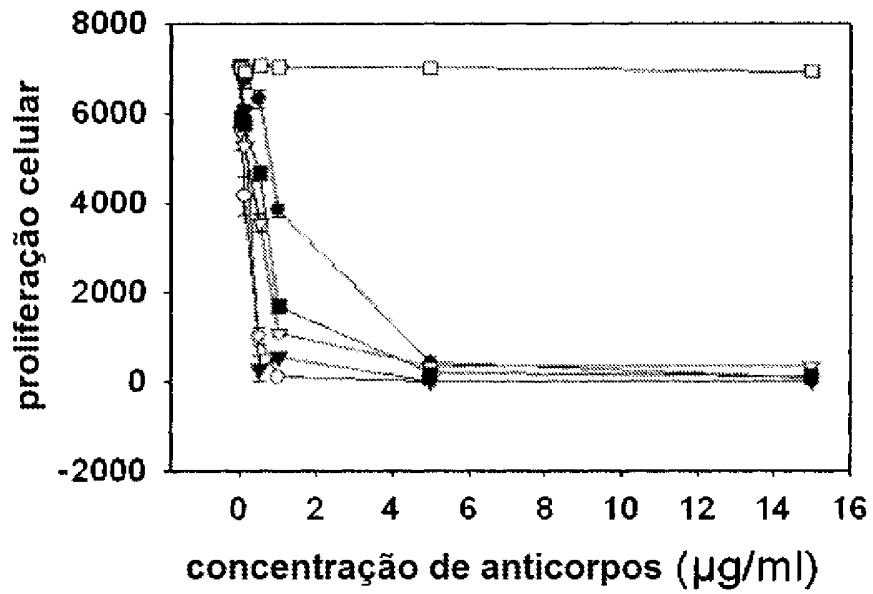


Figura 6: Inibição da proliferação de células de linfoma de rato induzida por prolactina (células NB2) por anticorpos do recetor de prolactina neutralizantes

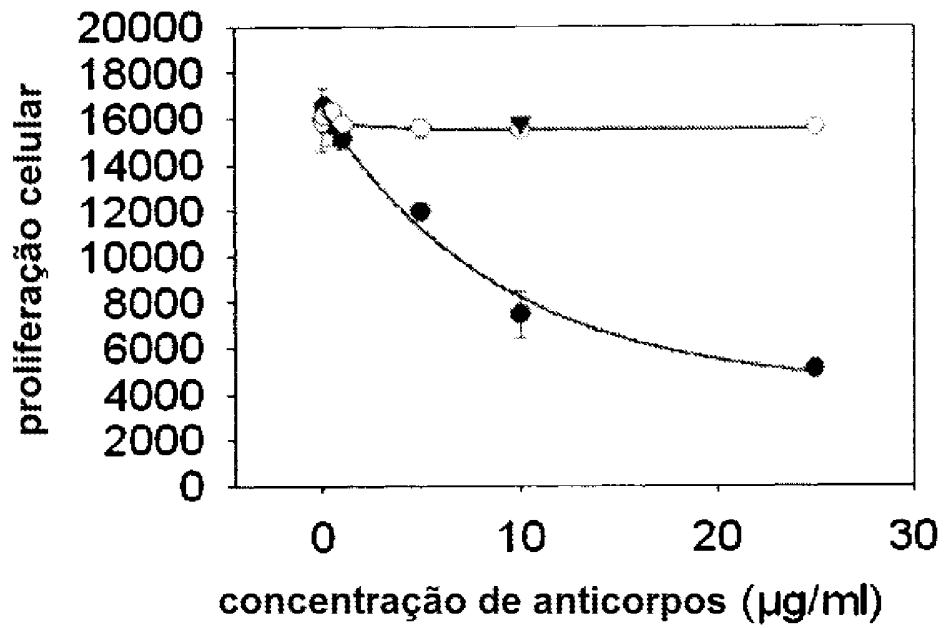


Figura 7: Inibição da fosforilação de STAT5 induzida por prolactina em células T47D por anticorpos do recetor de prolactina neutralizantes e anticorpos de controlo não específicos

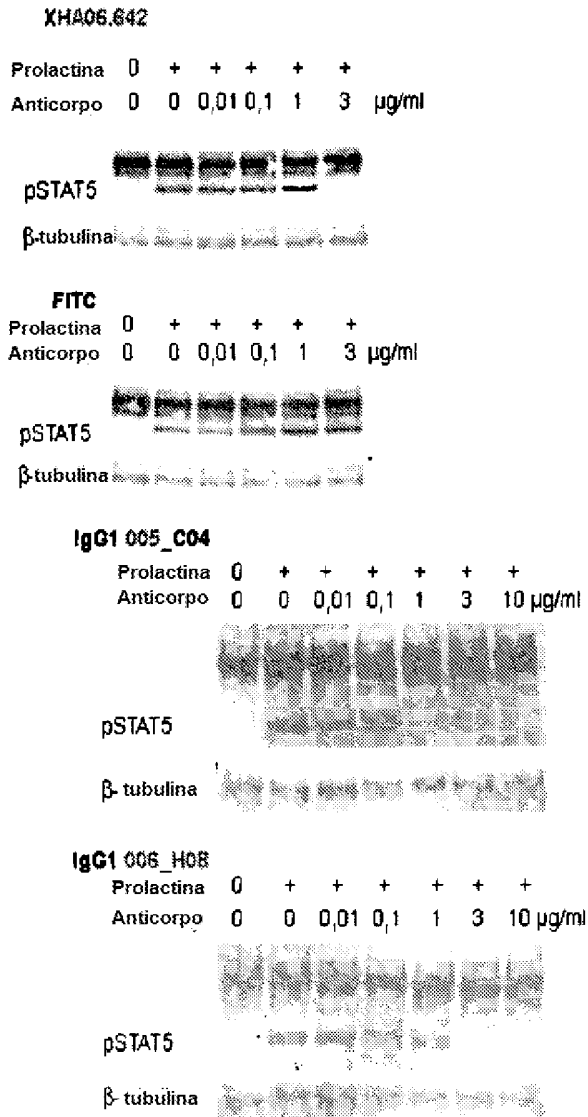


Figura 8: Ensaio de luciferase em células HEK293 transfetadas estavelmente com hPRLR e transitoriamente transfetadas com luciferase sob o controlo de LHREs. Inibição da atividade luciferase por anticorpos específicos e não específicos.

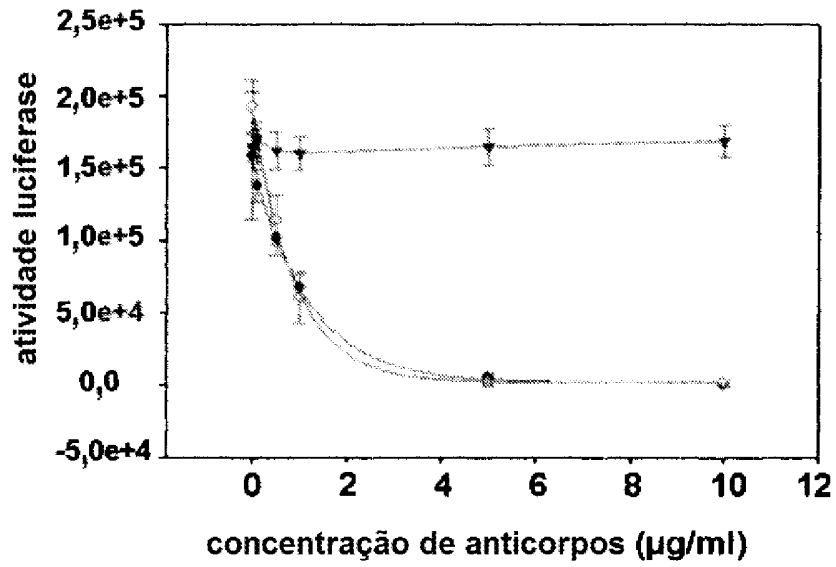


Figura 9: Ensaio de luciferase em células Hek293 transfetadas estavelmente com PRLR de rato e transfetadas transitoriamente com luciferase sob o controle de LHREs - análise da inibição da atividade luciferase por anticorpos específicos e não específicos

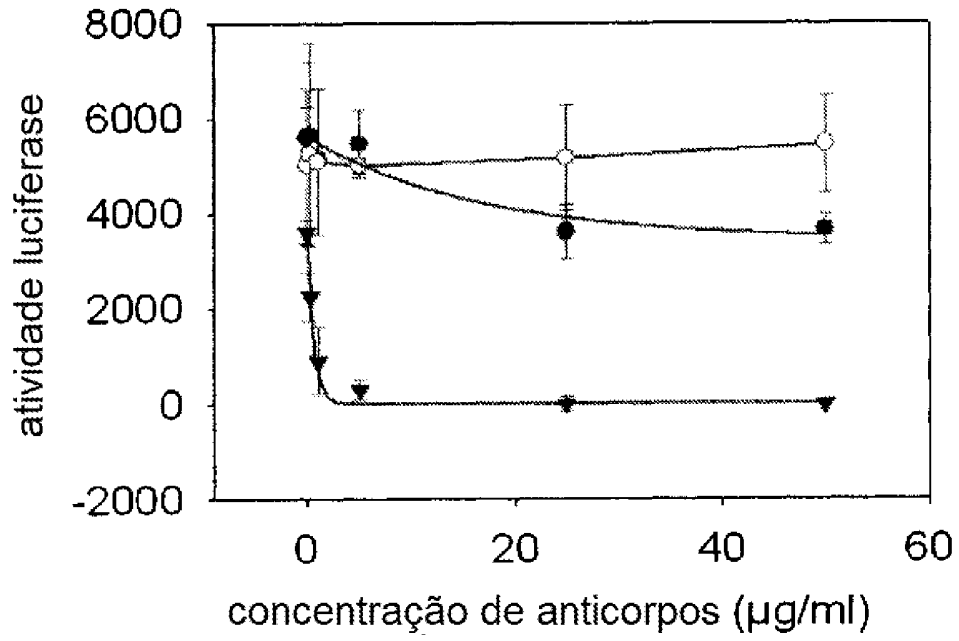


Figura 10: Inibição da proliferação de células Baf (células transfetadas estavelmente) com PRLR de ratinho) por diferentes anticorpos PRLR neutralizantes

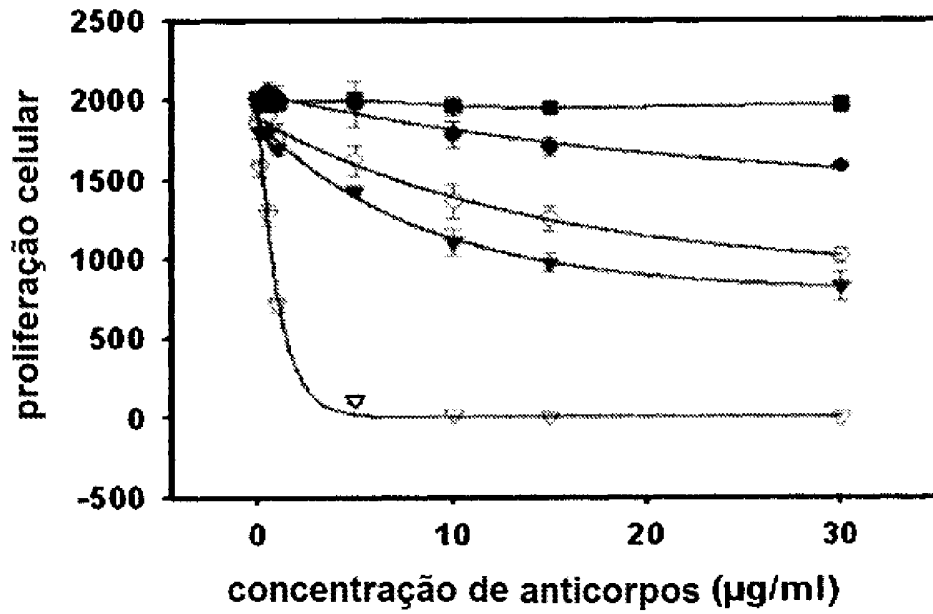


Figura 11: Efeito contraceptivo de anticorpos PRLR neutralizantes em ratinhos

A Taxas de gravidez

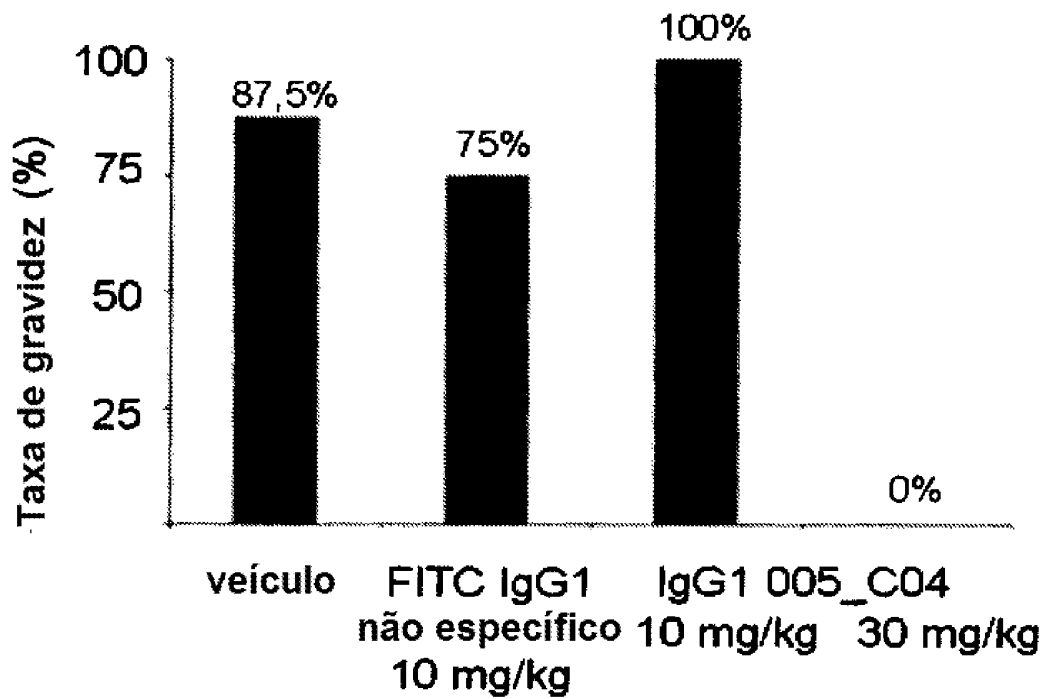


Figura 11: Efeito contraceutivo de anticorpos PRLR neutralizantes em ratinhos

B Tamanho da ninhada

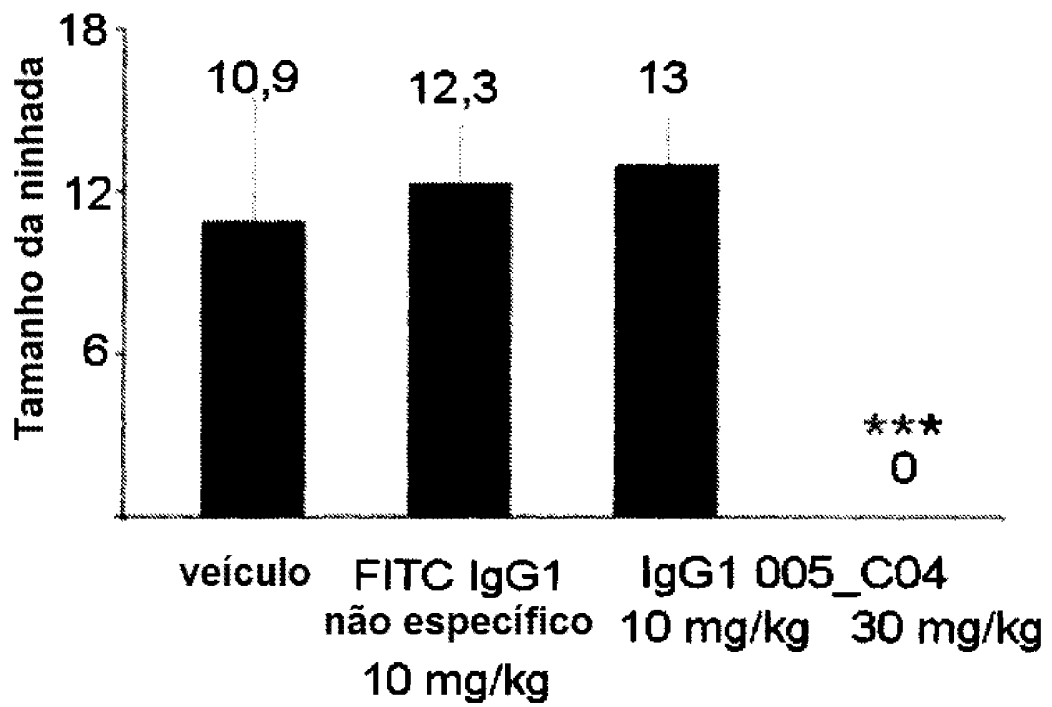


Figura 12: Numeração de Kabat de posições de aminoácidos de acordo com Johnson e Wu (Nucleic Acids Res. 2000, 28, 214-218)

Cadeia VI:

Kabat NO. LFR1	L1 L2 L3 L4 L5 L6 L7 L8 L9 L11 L12 L13 L14 L15 L16 L17 L18 L19 L20 L21 L22 L23 Q/D S/I V L T Q P P S A S G T P G Q R V T I S C
Kabat NO. LCDR1	L24 - L34 (X)n
Kabat NO. LFR2	L35 L36 L37 L38 L39 L40 L41 L42 L43 L44 L45 L46 L47 L48 L49 W Y Q Q L P G T A P K L L I Y
Kabat NO. LCDR2	L50 - L56 (X)n
Kabat NO. LFR3	L57 L58 L59 L60 L61 L62 L63 L64 L65 L66 L67 L68 L69 L70 L71 L72 L73 L74 L75 L76 L77 L78 G V P D R F S G S K S G T S A S L A I S G L
Kabat NO. LFR3	L79 L80 L81 L82 L83 L84 L85 L86 L87 R S E D E A D Y Y
Kabat NO. LCDR3	L88 - L97 (X)n
Kabat NO. LFR4	L98 L99 L100 L101 L102 L103 L104 L105 L106 L107 L108 L109 F G G T K L T V L G Q

Cadeia VH:

Kabat No. HFR1	H1 H2 H3 H4 H5 H6 H7 H8 H9 H10 H11 H12 H13 H14 H15 H16 H17 H18 H19 H20 H21 H22 E/Q V Q/E L L E S G G H8 H9 H10 H11 H12 H13 H14 H15 H16 H17 H18 H19 H20 H21 H22 S C
Kabat No. HFR1	H23 H24 H25 H26 H27 H28 A A S G F T
Kabat No. HCDR1	H29 - H36 (X)n
Kabat No. HFR2	H37 H38 H39 H40 H41 H42 H43 H44 H45 H46 H47 V R Q A P G K G L E W
Kabat No. HCDR2	H48 - H66 (X)n
Kabat No. HFR3	H67 H68 H69 H70 H71 H72 H73 H74 H75 H76 H77 H78 H79 H80 H81 H82 H82A H82B H82C H83 H84 H85 F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E
Kabat No. HFR3	H86 H87 H88 H89 H90 H91 H92 D T A V Y Y C
Kabat No. HCDR3	H93 - H102 (X)n
Kabat No. HFR4	H103 H104 H105 H106 H107 H108 H109 H110 H111 H112 H113 W G Q G T L V T V S S

Figura 13:

FACS com células HEK293 expressando variantes de PRLR

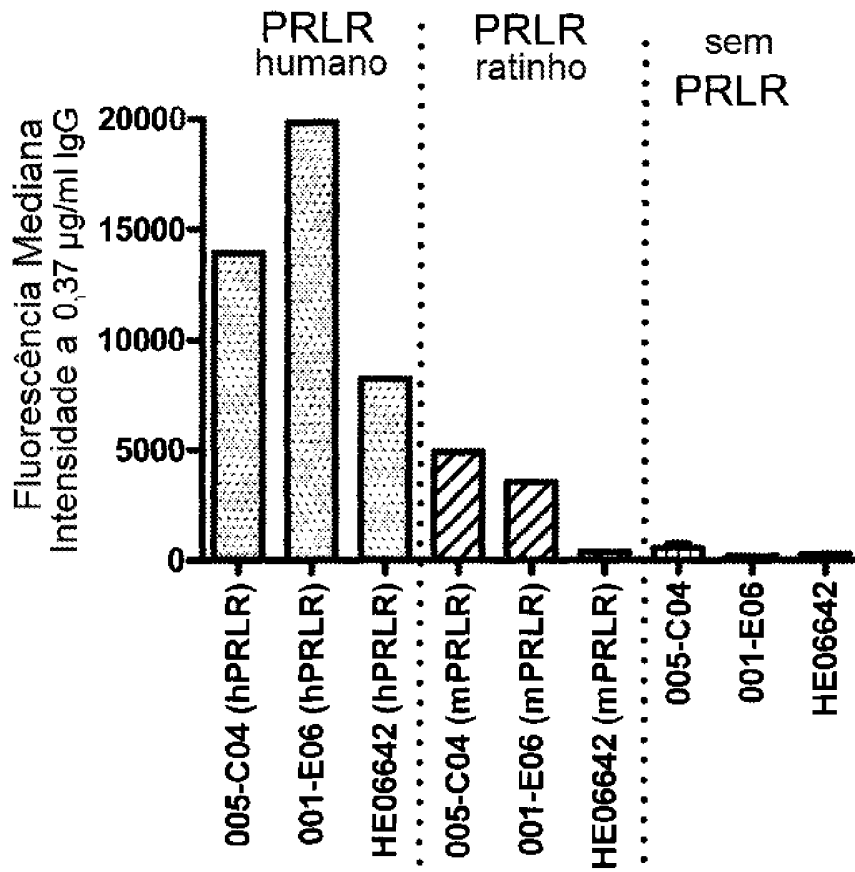


Figura 14: Efeito de anticorpos PRLR neutralizantes sobre a lactação em ratinhos

A Percentagem de aumento de massa da ninhada em comparação com a massa da ninhada no dia 1 após o parto

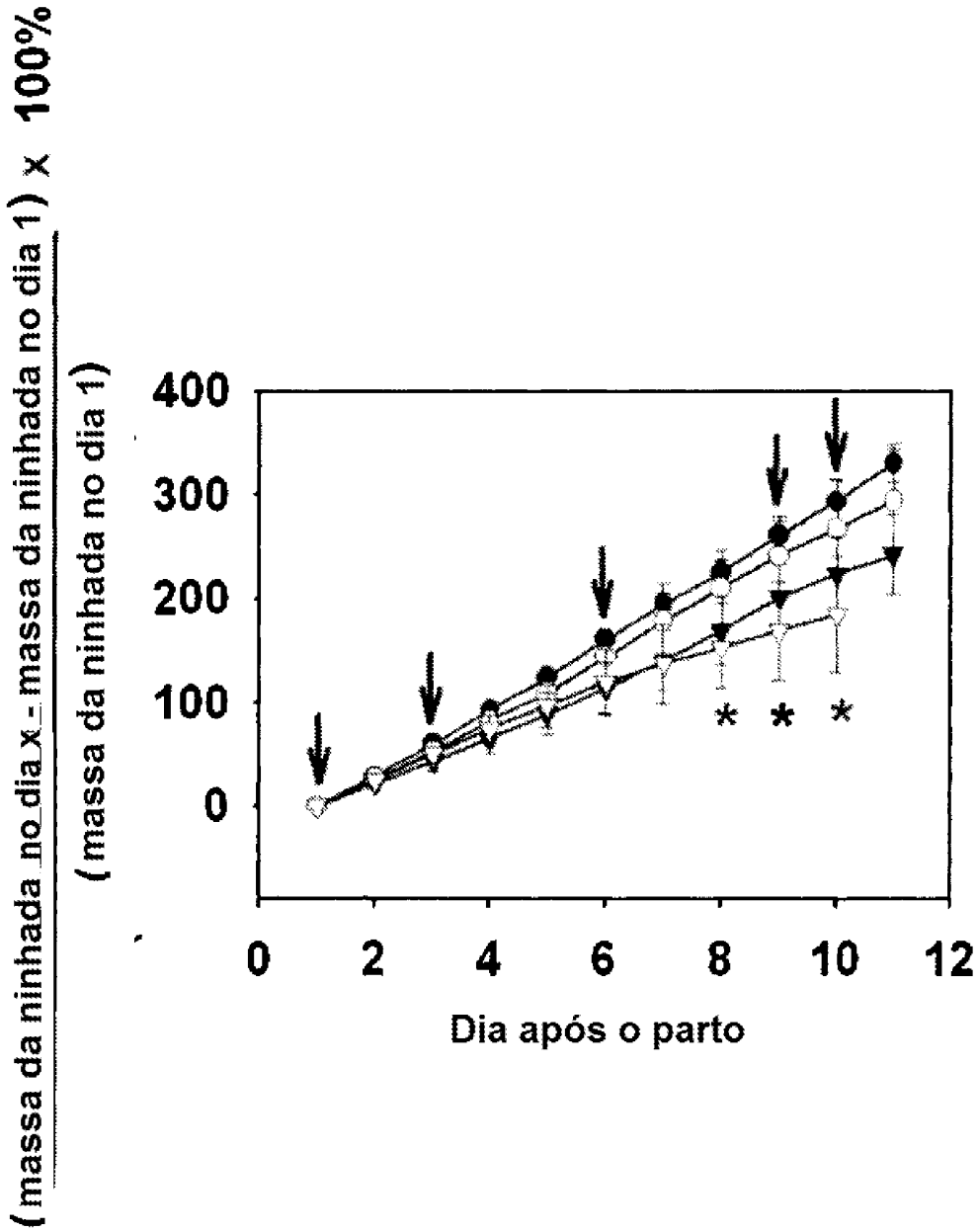


Figura 14: Efeito de anticorpos PRLR neutralizantes sobre a lactação em ratinhos

B Aumento de massa da ninhada cada dia expressa como porcentagem de massa da ninhada no dia 1 após o parto

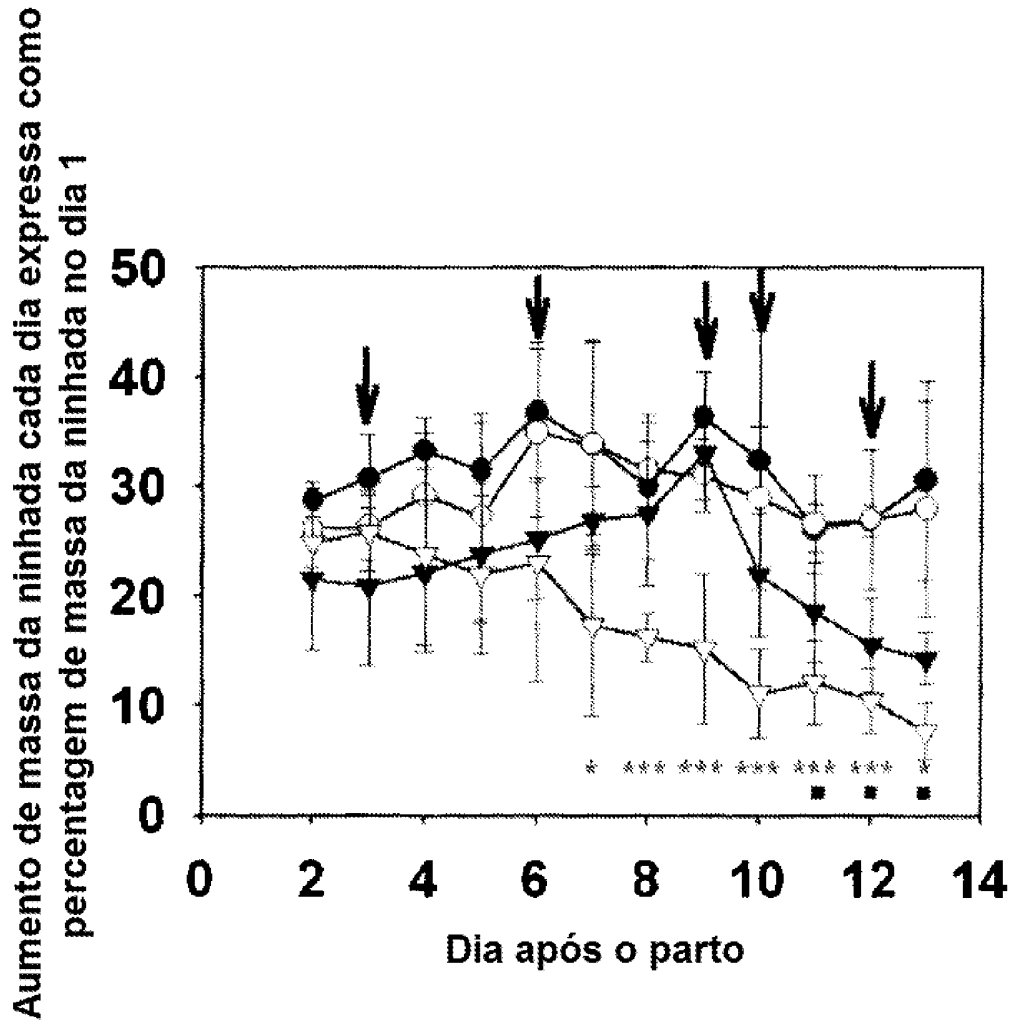


Figura 14: Efeito de anticorpos PRLR neutralizantes sobre a lactação em ratinhos

C Involução das glândulas mamárias em ratinhos lactantes tratados com anticorpos PRLR neutralizantes

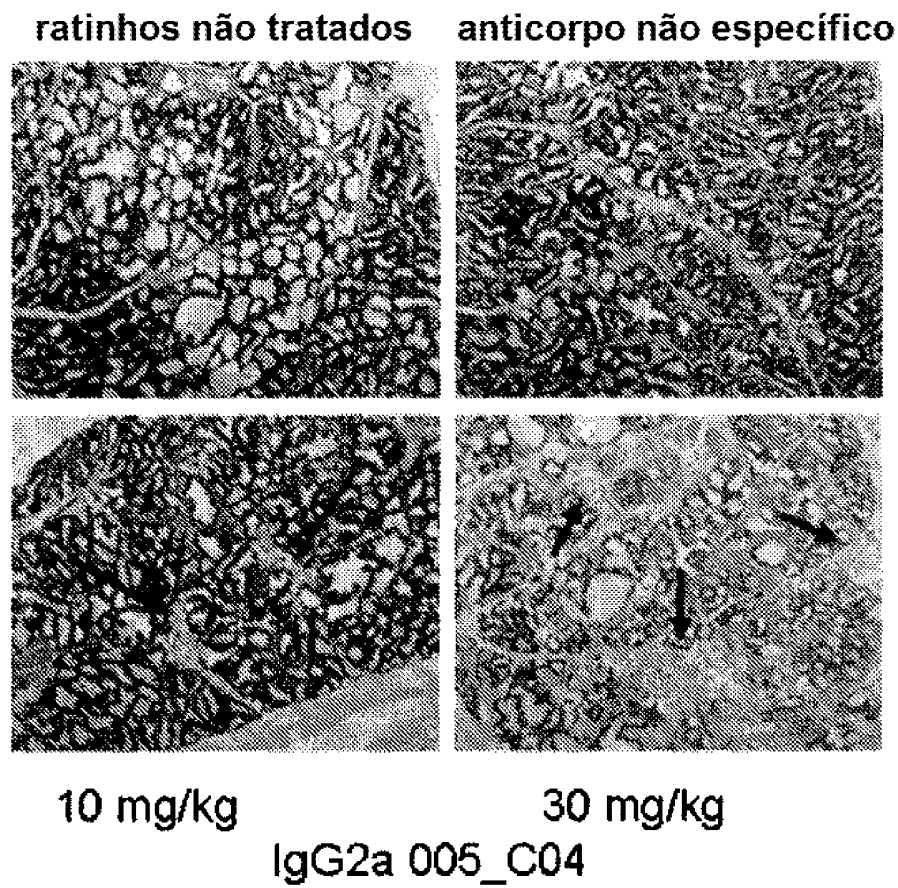


Figura 14: Efeito de anticorpos PRLR neutralizantes sobre a lactação em ratinhos

- D A expressão das proteínas do leite proteína ácida do soro do leite (WAP), IGF1 e beta-caseína (Csn2) é severamente reduzida nas glândulas mamárias de ratinhos lactantes tratados com anticorpos PRLR neutralizantes

Parte 1: Expressão de beta-caseína (snCsn2):

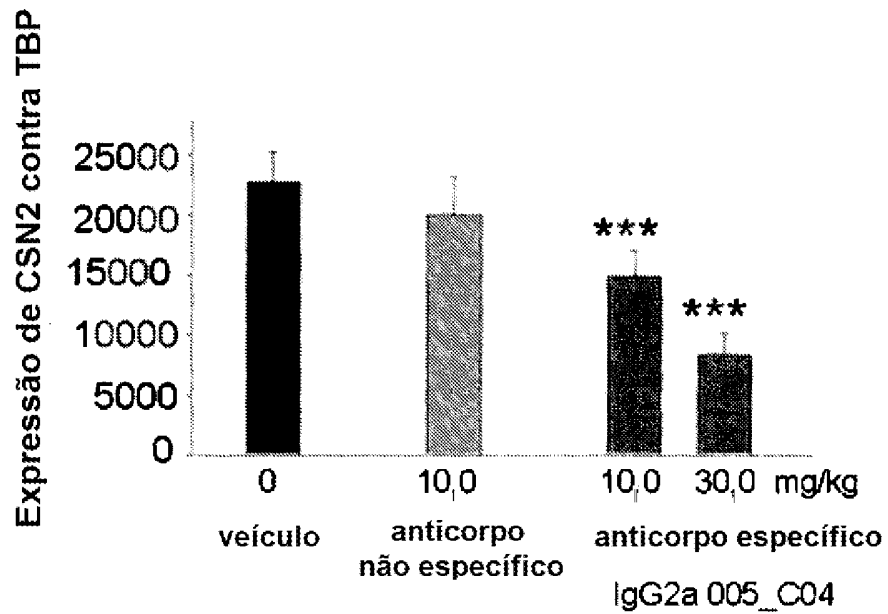


Figura 14: Efeito de anticorpos PRLR neutralizantes sobre a lactação em ratinhos

- D A expressão das proteínas do leite proteína ácida do soro do leite (WAP), IGF1 e beta-caseína (Csn2) é severamente reduzida nas glândulas mamárias de ratinhos lactantes tratados com anticorpos PRLR neutralizantes

Parte 2: Expressão de WAP

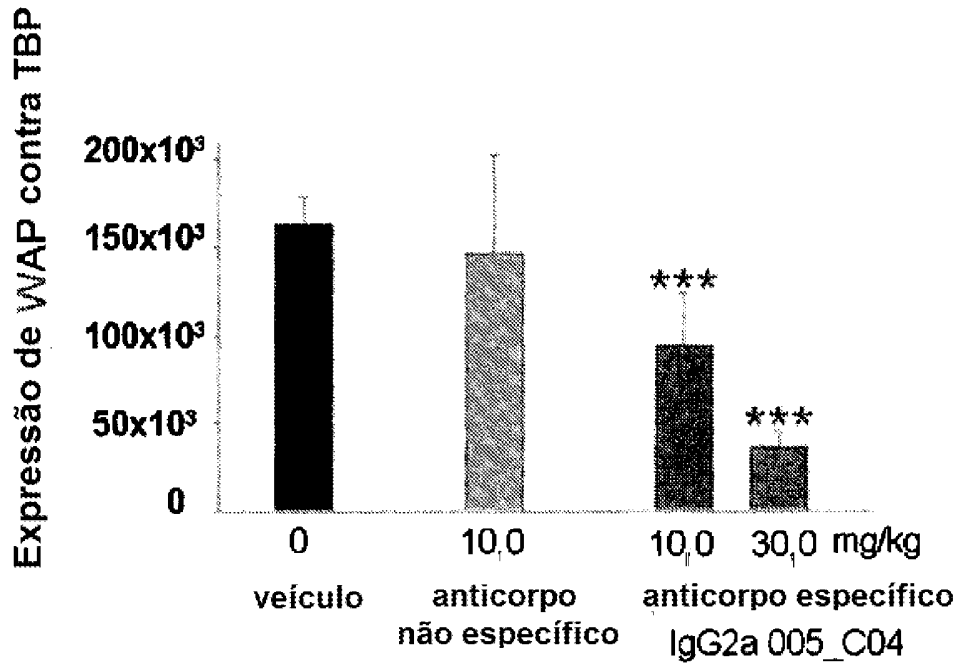


Figura 14: Efeito de anticorpos PRLR neutralizantes sobre a lactação em ratinhos

- D A expressão das proteínas do leite proteína ácida do soro do leite (WAP), IGF1 e beta-caseína (Csn2) é severamente reduzida nas glândulas mamárias de ratinhos lactantes tratados com anticorpos PRLR neutralizantes

Parte 3: Expressão de IGF

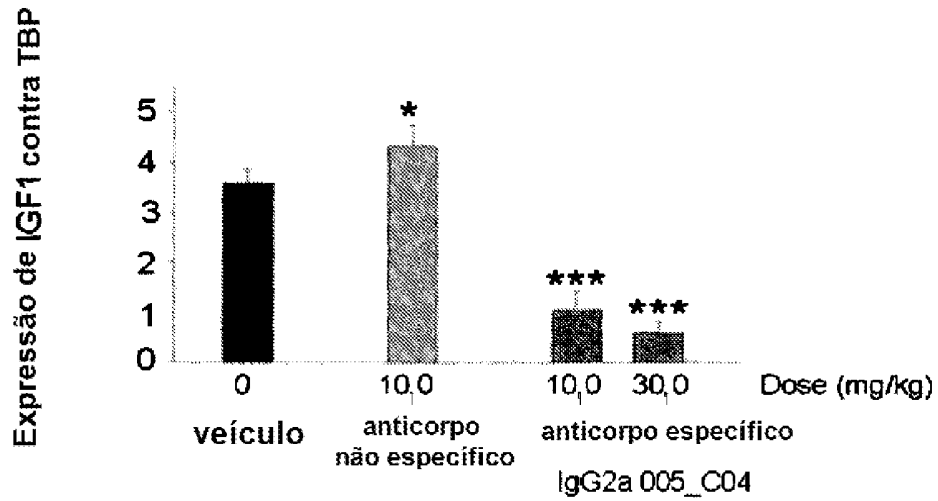


Figura 15: Efeito de anticorpos PRLR neutralizantes sobre a proliferação de células epiteliais das glândulas mamárias e hiperplasia num modelo hiperprolactinêmico de doença mamária benigna

A Inibição da ramificação lateral nas glândulas mamárias por anticorpos PRLR neutralizantes

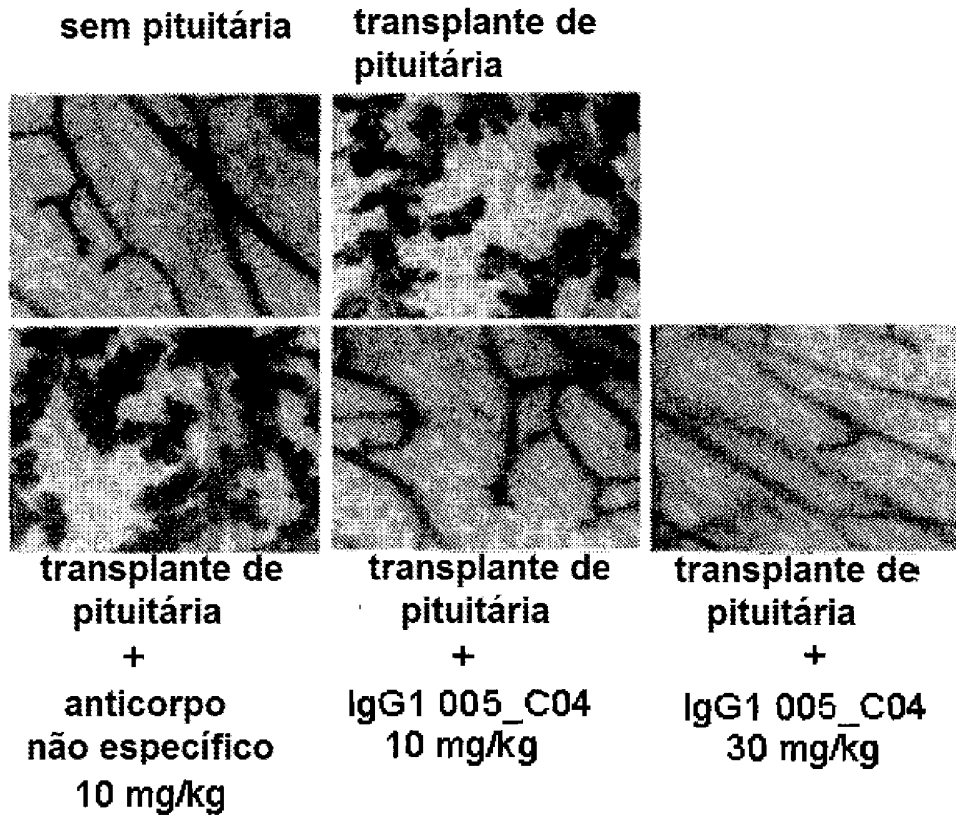


Figura 15: Efeito de anticorpos PRLR neutralizantes sobre a proliferação de células epiteliais das glândulas mamárias e hiperplasia num modelo hiperprolactinêmico de doença mamária benigna

B Inibição da proliferação de células epiteliais mamárias utilizando anticorpos PRLR neutralizantes

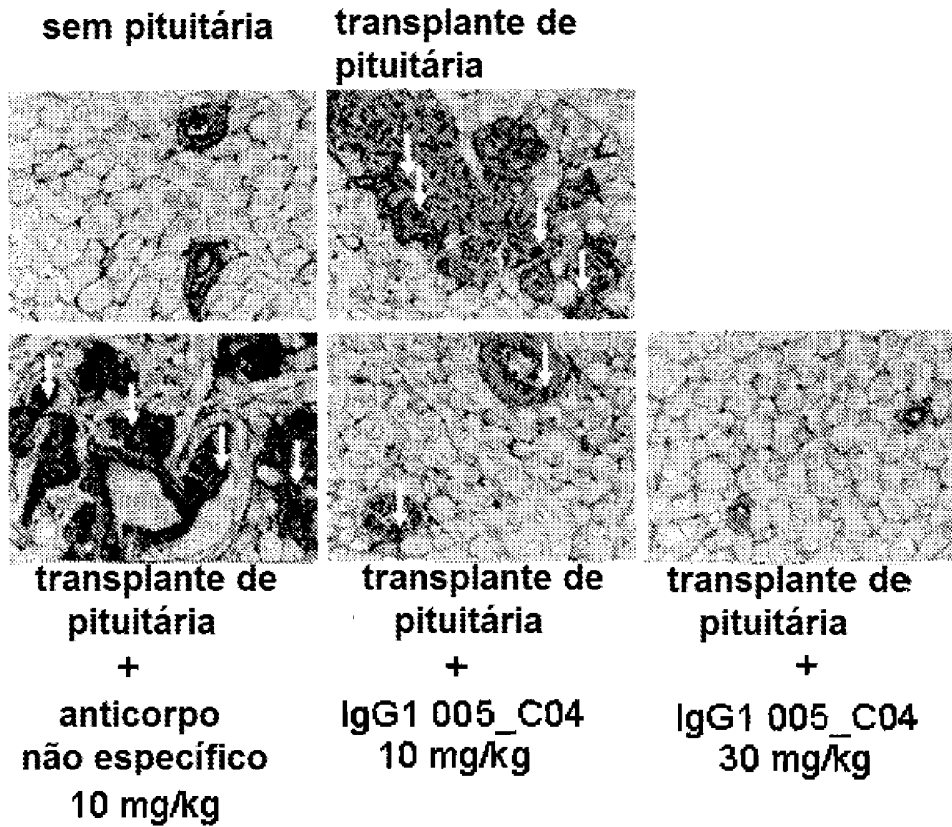


Figura 15: Efeito de anticorpos PRLR neutralizantes sobre a proliferação de células epiteliais das glândulas mamárias e hiperplasia num modelo hiperprolactinêmico de doença mamária benigna

C Inibição da fosforilação de STAT5 em células epiteliais mamárias através da aplicação de anticorpos PRLR neutralizantes

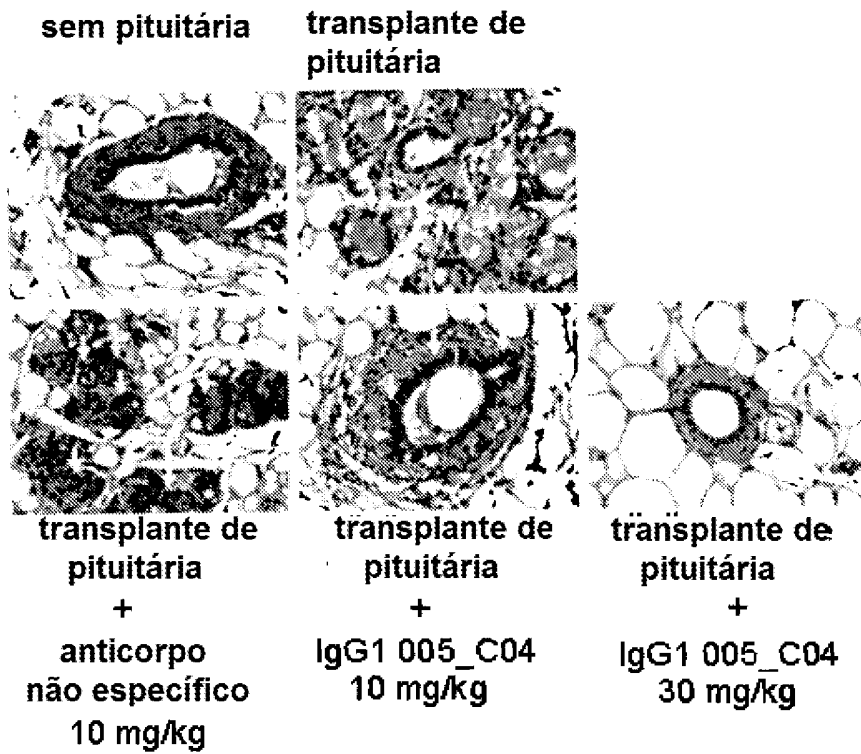


Figura 16: Efeito de PRLR neutralizante sobre a inibição da hiperplasia da próstata

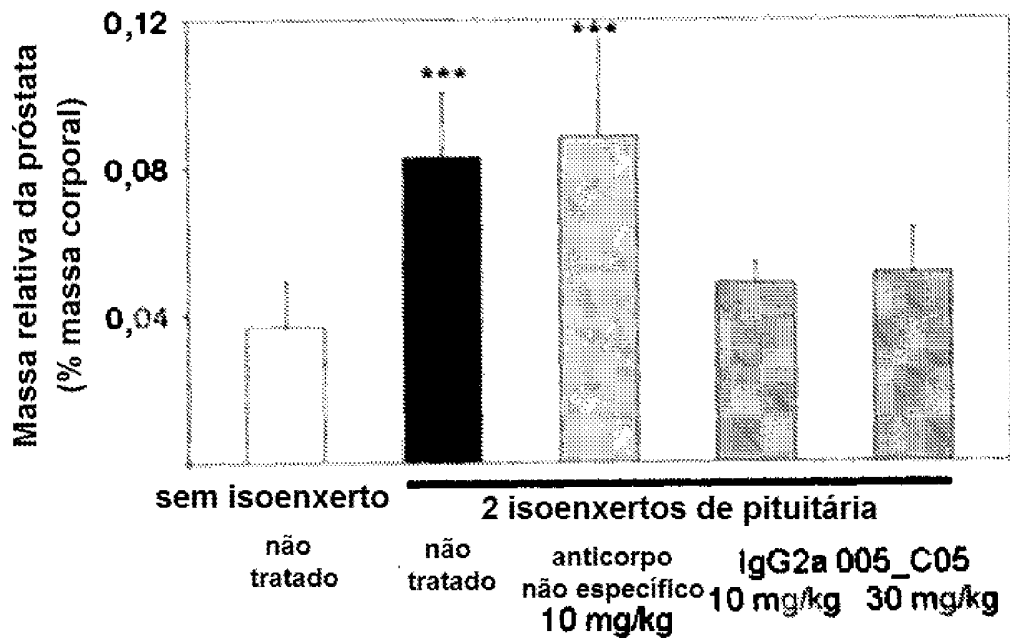


Figura 17: Efeito de anticorpos PRLR neutralizantes sobre o crescimento de pelo na presença de hiperprolactinemia



Sem tratamento

**IgG2a 005_C04
30 mg/kg**



**anticorpo
não específico
10 mg/kg**

**IgG2a 005_C04
10 mg/kg**

Figura 18: Efeito de anticorpos PRLR neutralizantes sobre o recrescimento de pelo em ratinhos macho e fêmea sob condições normo e hiperprolactinêmicas.

A Análise de ratinhos fêmea



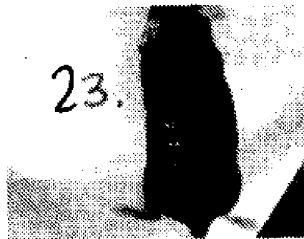
rapado
14 % recuperado



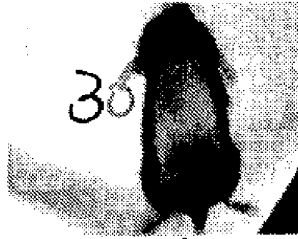
rapado + isoenxerto
de pituitária
0% recuperado



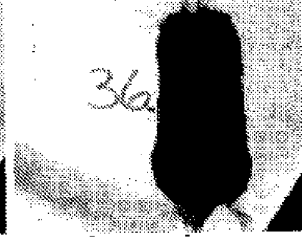
rapado + isoenxerto
de pituitária + anticorpo
não específico
(30 mg/kg)
0% recuperado



rapado + isoenxerto
de pituitária + anticorpo
específico
30 mg/kg
100% recuperado



rapado + anticorpo
não específico
30 mg/kg
19% recuperado



rapado + anticorpo
específico
30 mg/kg
100% recuperado

Figura 18: Efeito da estimulação de anticorpos PRLR neutralizantes sobre o recrescimento de pelo em ratinhos macho e fêmea sob condições normo e hiperprolalinêmicas.

B Análise de ratinhos macho

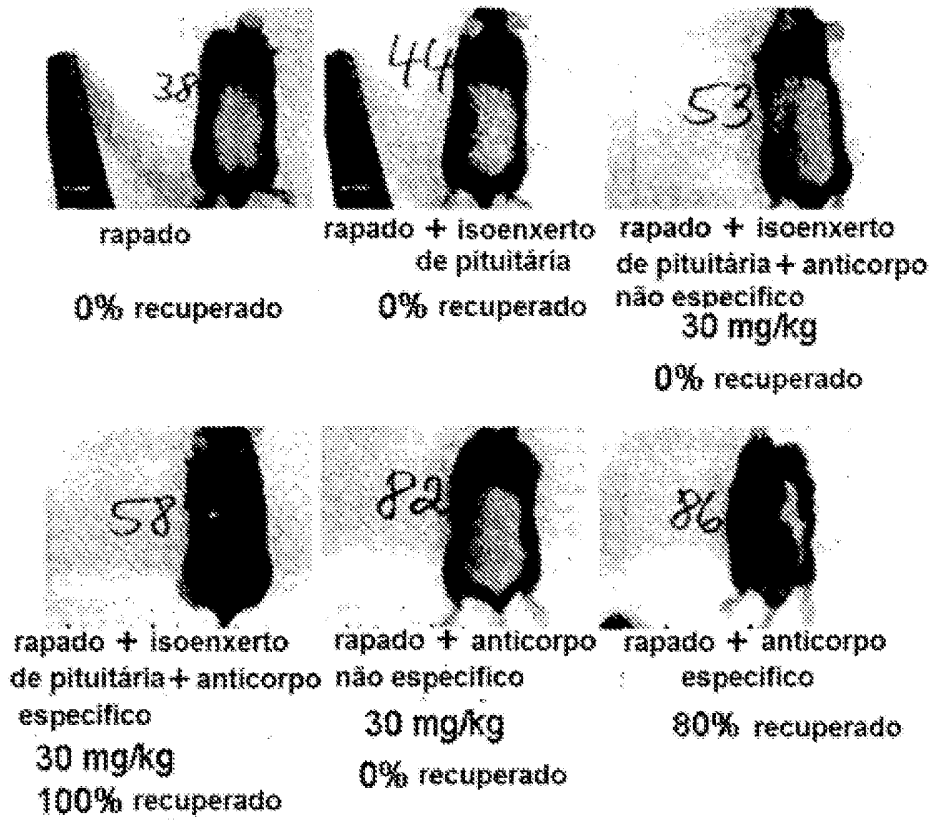
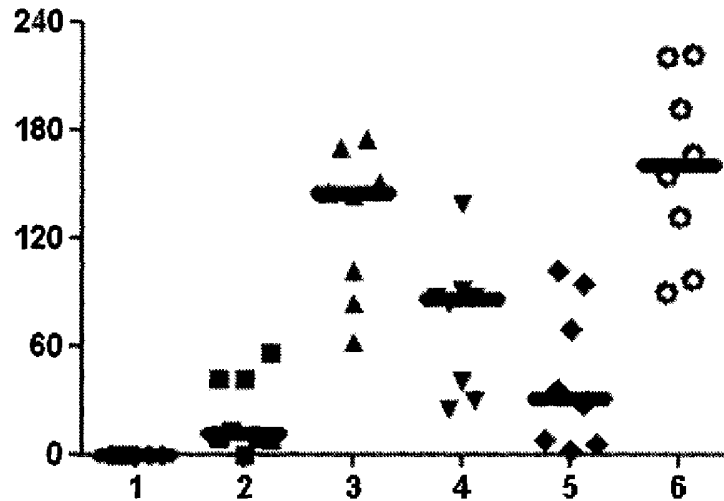


Figura 19: Efeito de anticorpos PRLR neutralizantes sobre a proliferação de células epiteliais na glândula mamária sob terapêutica hormonal combinada de estrogénios mais progestina



grupo 1: ratinhos ovariectomizados tratados com veículo

grupo 2: ratinhos ovariectomizados tratados com 100 ng estradiol

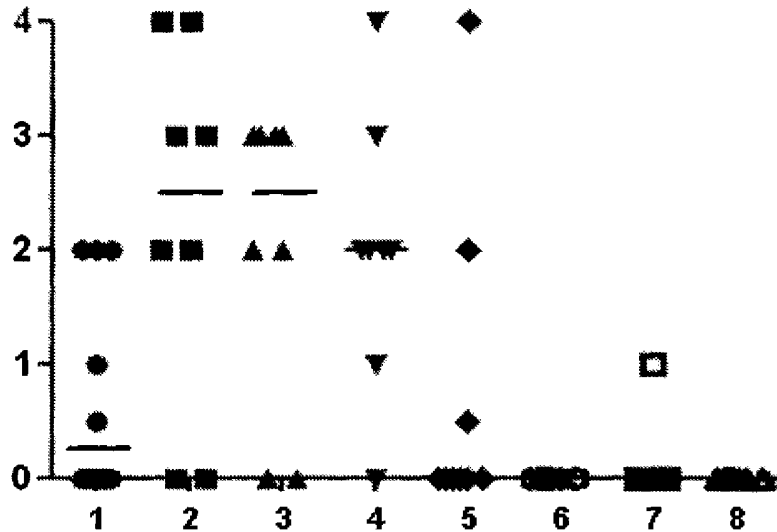
grupo 3: ratinhos ovariectomizados tratados com 100 ng estradiol (E) + 100 mg/kg progesterona (P)

grupo 4: ratinhos ovariectomizados tratados com E + P e anticorpo específico 005_C04 a uma dose de 10 mg/kg uma vez por semana

grupo 5: ratinhos ovariectomizados tratados com E + P e anticorpo específico 005_C04 a uma dose de 30 mg/kg uma vez por semana

grupo 6: ratinhos ovariectomizados tratados com E + P e anticorpo não específico de controlo a uma dose de 30 mg/kg uma vez por semana

Figura 20: Efeito de anticorpos PRLR neutralizantes sobre a endometriose interna (adenomiose uterina)



grupo 1: sem isoenxerto de pituitária

grupo 2: isoenxerto de pituitária

grupo 3: isoenxerto de pituitária + anticorpo não específico 30 mg/kg uma vez por semana

grupo 4: isoenxerto de pituitária + anticorpo não específico 30 mg/kg duas vezes por semana

grupo 5: isoenxerto de pituitária + anticorpo específico 005_C04 10 mg/kg uma vez por semana

grupo 6: isoenxerto de pituitária + anticorpo específico 005_C04 10 mg/kg duas vezes por semana

grupo 7: isoenxerto de pituitária + anticorpo específico 005_C04 30 mg/kg uma vez por semana

grupo 8: isoenxerto de pituitária + anticorpo específico 005_C04 30 mg/kg duas vezes por semana

Figura 21: Estudos de ligação com variantes de 006-H08 maturadas (Fabs a partir de sobrenadantes de *E. coli*). Ensaios HTRF medidos em diferentes pontos de tempo utilizando o domínio extracelular de PRLR humano.

