



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 830**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

G01N 33/68 (2006.01)

G01N 33/577 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

C12Q 1/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05852441 .4**

96 Fecha de presentación : **30.11.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1828249**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.09.2007**

54

Título: **Biomarcadores para preselección de pacientes para terapia de anti-IGF-1R.**

30

Prioridad: **03.12.2004 US 633156 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.04.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.04.2011

73

Titular/es: **SCHERING CORPORATION**
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey 07033, US

72

Inventor/es: **Wang, Yan;**
Pachter, Jonathan A.;
Wang, Yaolin y
Liu, Ming

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 356 830 T3

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

DESCRIPCIÓN

La presente solicitud reivindica las ventajas de la solicitud de patente provisional de EEUU nº 60/633.156; presentada el 3 de Diciembre de 2004.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a procedimientos para la selección de pacientes para terapia anti-cáncer.

Antecedentes de la invención

Los factores de crecimiento del tipo insulina, también conocidos como somatomedinas, incluyen el factor de crecimiento de tipo insulina I (IGF-1) y factor de crecimiento de tipo insulina II (IGF-II) (Klapper, y col., (1983) Endocrinol. 1 12:2215 y Rinderknecht, y col., (1978) Febs.Lett. 89:283). Estos factores de crecimiento ejercen actividad mitogénica en diversos tipos de células, incluyendo células tumorales (Macaulay, (1992) Br. J. Cancer 65:31 1), mediante unión a un receptor común denominado el receptor del factor de crecimiento del tipo insulina I (IGF1 R) (Sepp-Lorenzino, (1998) Breast Cancer Research and Treatment 47:235). La interacción de IGF con IGF1R activa el receptor mediante desencadenamiento de la autofosforilación del receptor en residuos de tirosina (Butler, y col., (1998) Comparative Biochemistry and Physiology 121 :19). Una vez activado, el IGF1 R, a su vez, fosforila dianas intracelulares para activar rutas de señalización celular. Esta activación del receptor es crítica para la estimulación del crecimiento y supervivencia de células tumorales. Por lo tanto, la inhibición de la actividad de IGF1R representa un procedimiento potencialmente valioso para tratar o prevenir el crecimiento de cánceres humanos y otras enfermedades proliferativas.

20 Diversas líneas de evidencia indican que IGF-I, IGF-II y su receptor IGF1R son mediadores importantes del fenotipo maligno. Se ha encontrado que los niveles en plasma de IGF-1 son la predicción más firme del riesgo de cáncer de próstata (Chan, y col., (1998) Science 279:563) y estudios epidemiológicos similares relacionan estrechamente niveles en plasma de IGF-I con riesgo de cáncer de mama, colon y pulmón.

25 La sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento de tipo insulina I se ha demostrado en diversas líneas de células de cáncer y tejidos de tumor. El IGF1R se sobreexpresa en el 40% de todas las líneas celulares de cáncer de mama (Pandini, y col., (1999) Cancer Res. 5:1935) y en el 15% de las líneas de células de pulmón. En el tejido de tumor de cáncer de mama se sobreexpresa IGF1R de 6 a 14 veces e IGF1R muestra de 2-4 veces más actividad de quinasa en comparación con el tejido normal (Webster, y col., (1996) Cancer Res. 56:2781 y Pekonen, y col., (1998) Cancer Res. 48:1343).

30 El noventa por ciento de las biopsias de tejido de cáncer colorrectal mostró niveles de IGF1R elevados en los que la extensión de la expresión de IGF1R se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. El análisis de cultivos de células de cáncer de cuello uterino primario y líneas celulares de cáncer de cuello uterino reveló sobreexpresión de 3 y 5 veces de IGF1R, respectivamente, en comparación con células ectocervicales normales (Steller, y col., (1996) Cancer Res. 56:1762). La expresión de IGF1R en células de sarcoma sinovial también se correlaciona con un fenotipo agresivo (es decir, metástasis y alta tasa de proliferación; Xie, y col., (1999) Cancer Res. 59:3588).

35 En la actualidad hay varias terapias anti-cáncer conocidas que se dirigen a IGF1R. Por ejemplo, los anticuerpos anti-IGF1R son propiedad de Schering Corp (véase el documento WO 2003/100008); Pfizer (véase el documento WO 2002/53596 o WO 2004/71529); Pierre Fabre medicament (véase el documento WO 2003/59951), Pharmacia Corp. (véase el documento WO 2004/83248), Immunogen, Inc. (véase el documento WO 2003/106621), Hoffman La Roche (véase el documento WO 2004/87756) e Imclone Systems Inc. (IMC- A12; véase Burtrum y col. Cancer Research 63:8912-8921(2003)). Adicionalmente, Novartis es propietaria de un inhibidor de IGFR de molécula pequeña, NVP-ADW-742 (véase el documento WO 2002/92599) como también Biotech Research Ventures PTE Ltd (véase el documento WO 2003/39538). Antisense Therapeutics Ltd. también es propietaria de una terapia antisentido que inhibe la expresión de IGF1R, ATL-1101.

45 Agentes que reducen la función y/o expresión de IGF1R son efectivos en el tratamiento de algunos pacientes de cáncer. Sin embargo se espera que una parte de los pacientes con cáncer no puedan responder a tales tratamientos. Por lo tanto, persiste una necesidad en la técnica de un procedimiento para identificar poblaciones de cáncer específico y/o pacientes de cáncer específico que lo más probablemente respondan a una o más terapias anti-cáncer que se dirigen a IGF1R.

Sumario de la invención

50 La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para tratamiento de un tumor en un paciente mamífero con cáncer, en la que la composición comprende un agente inhibidor de IGF1 R y en el que el tratamiento comprende

(a) seleccionar un paciente mamífero que presenta un tumor que expresa uno o más de los siguientes:

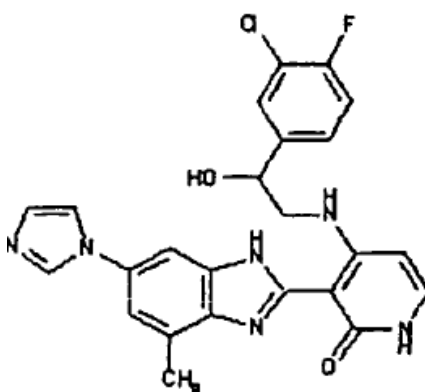
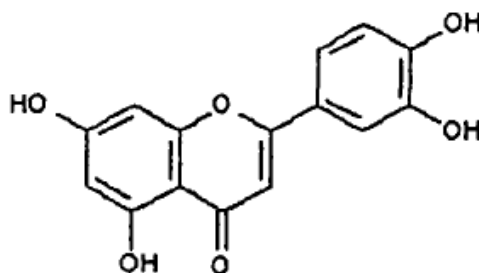
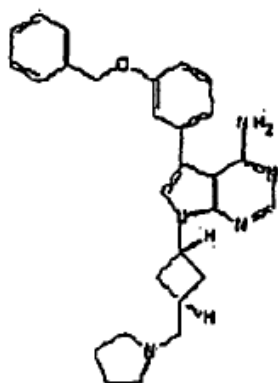
- (i) fosforilación del sustrato-1 del receptor de la insulina (IRS-1) en tirosina 896;
- (ii) fosforilación de IRS-1 en tirosina 612; o
- (iii) fosforilación de IRS-1 en cualquier tirosina; y

(b) administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente inhibidor de IGF1 R; en el que el agente inhibidor es:

(i) un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une de forma específica a IGF1 R humano que comprende tres CDR de una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos 20-128 de nº ID SEC: 8 y tres CDR de una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos 20-137 de nº ID SEC: 10;

(ii) un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une de forma específica a IGF1 R humano que comprende tres CDR de una inmunoglobulina de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de nº ID SEC: 2, 4, 6, 8, 19-28, 35-38, 43, 45 o 73-98; y tres CDR de una inmunoglobulina de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de nº ID SEC: 10, 12-18, 29-34, 39, 40, 41, 42, 44 o 58-72; o un anticuerpo de cadena simple aislado que se une de forma específica a IGF1 R humano que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en nº ID SEC: 46-51; o

(iii)



5'-ATCTCTCCGCTTCCTTTC-3' (nº ID SEC: 99);

5'-ATCTCTCCGCTTCCTTTC-3' (nº ID SEC: 100) o

5'-ATCTCTCCGCTTCCTTTC-3' (nº ID SEC: 101).

El cáncer se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en cáncer de vejiga, cáncer de Wilm, cáncer de huesos, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de colon,

cáncer de recto, cáncer colorrectal, cáncer del endometrio, mieloma múltiple, cáncer de mama del receptor de estrógeno positivo, cáncer de mama del receptor de estrógeno negativo, cáncer de cuello uterino, sarcoma sinovial, cáncer de ovarios, cáncer de páncreas, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, osteosarcoma y tumores de secreción de péptidos intestinales vasoactivos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona procedimientos *in vitro* para la selección de una terapia para un paciente mamífero con un tumor, que comprende:

(a) determinación de si el tumor del paciente expresa uno o más de los siguientes:

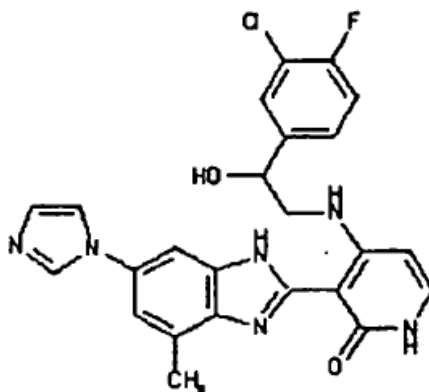
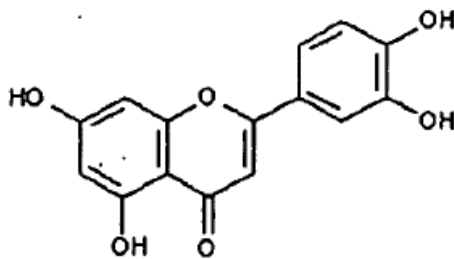
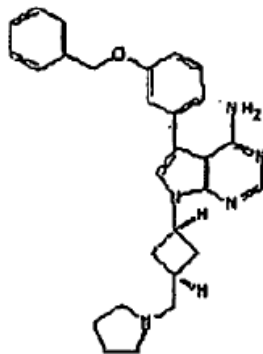
- (i) fosforilación de IRS-1 en tirosina 896;
- (ii) fosforilación de IRS-1 en tirosina 612; o
- (iii) fosforilación de IRS-1 en cualquier tirosina; y

(b) selección de un agente inhibidor de IGF1 R como la terapia, si se determina que el tumor del paciente expresa uno o más de (i)-(iii); en el que el agente inhibidor es:

(i) un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une de forma específica a IGF1 R humano que comprende tres CDR de una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos 20-128 de nº ID SEC: 8 y tres CDR de una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos 20-137 de nº ID SEC: 10;

(ii) un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une de forma específica a IGF1 R humano que comprende tres CDR de una inmunoglobulina de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de nº ID SEC: 2, 4, 6, 8, 19-28, 35-38, 43, 45 o 73-98; y tres CDR de una inmunoglobulina de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de nº ID SEC: 10, 12-18, 29-34, 40, 41, 42, 44 o 58-72; o un anticuerpo de cadena simple aislado que se une de forma específica a IGF1 R humano que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en nº ID SEC: 46-51; o

(iii)



5'-ATCTCTCCGCTTCCTTTC-3' (n° ID SEC: 99);

5'-ATCTCTCCGCTTCCTTTC-3' (n° ID SEC: 100) o

5'-ATCTCTCCGCTTCCTTTC-3' (n° ID SEC: 101).

- 5 En una realización relacionada la invención proporciona procedimientos *in vitro* para la identificación de un paciente mamífero cuyo tumor es susceptible de responder a un agente inhibidor de IGF1 R que comprenden la determinación de si el paciente presenta un tumor que expresa uno o más de los siguientes:

(i) fosforilación de IRS-1 en tirosina 896;

(ii) fosforilación de IRS-1 en tirosina 612; o

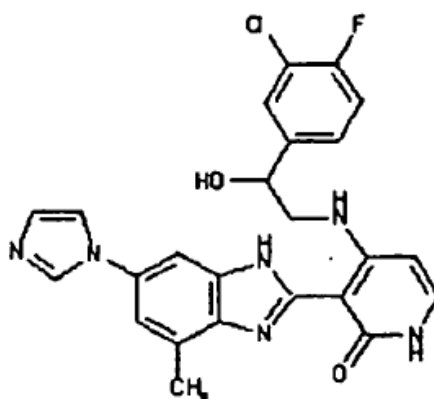
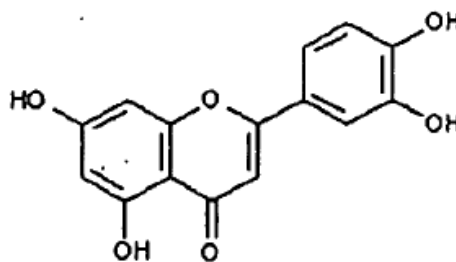
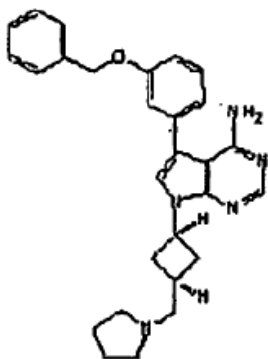
(iii) fosforilación de IRS-1 en cualquier tirosina; y

- 10 en el que el paciente es identificado si se determina que el tumor expresa cualquiera de (i)-(iii); en el que el agente inhibidor es:

- 15 (i) un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une de forma específica a IGF1 R humano que comprende tres CDR de una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos 20-128 de n° ID SEC: 8 y tres CDR de una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos 20-137 de n° ID SEC: 10;

- 20 (ii) un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une de forma específica a IGF1 R humano que comprende tres CDR de una inmunoglobulina de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de n° ID SEC: 2, 4, 6, 8, 19-28, 35-38, 43, 45 o 73-98; y tres CDR de una inmunoglobulina de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de n° ID SEC: 10, 12-18, 29-34, 40, 41, 42, 44 o 58-72; o un anticuerpo de cadena simple aislado que se une de forma específica a IGF1 R humano que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionados del grupos que consiste en n° ID SEC: 46-51; o

(iii)



5'-ATCTCTCCGCTTCCTTTC-3' (nº ID SEC: 99);

5'-ATCTCTCCGCTTCCTTTC-3' (nº ID SEC: 100) o

5'-ATCTCTCCGCTTCCTTTC-3' (nº ID SEC: 101).

En todos los aspectos de la presente invención, el paciente es preferiblemente un ser humano.

5 **Breve descripción de las figuras**

Figura 1. La fosforilación de IRS-1 es mayor en tumor de pulmón humano que en muestras de tejido normal. Resultados de análisis Western blot para muestras de tejido normal y tumoral de cuatro pacientes diferentes. Las líneas marcadas con "T" contenían tejido tumoral y las líneas marcadas con "N" contenían tejido normal.

10 **Figura 2.** Anticuerpo 19D12/15H12 LCF/HCA: eficacia *in vivo*. Se indica el nivel de inhibición del crecimiento de tumor observado en ratones de xenoinjerto a los que se administró anticuerpo 19D12/15H12 LCF/HCA junto con el tipo de tumor evaluado y la línea celular usada para establecer cada tumor.

15 **Figura 3.** Eficacia *in vivo* de 19D12/15H12 LCF/HCA, se correlaciona con la sensibilidad de fosforilación de IRS-1 para IGF-I. En las líneas "-" y "+", se muestra la cantidad de IRS-1 fosforilado, en cada línea celular evaluada, en ausencia y presencia de IGF-I, respectivamente. Se indica también el nivel de eficacia *in vivo* de 19D12/15H12 LCF/HCA inhibición del crecimiento de la línea celular indicada (véase la figura 2).

Figura 4. Sobreexpresión de ARNm de IGF-II en muestras de tumor de ovario humano. Se muestra el nivel normalizado de expresión de ARNm de IGF-II observado en cada una de las 20 muestras de tejido de ovario normal y 36 muestras de tejido de ovario canceroso.

20 **Figura 5.** Sobreexpresión de ARNm de IGF-II en muestras de tumor colorrectal humano. Se muestra el nivel normalizado de expresión de ARNm de IGF-II observado en cada una de las 36 muestras de tejido de ovario normal y 36 muestras de tejido colorrectal canceroso.

Descripción detallada de la invención

25 La presente invención proporciona composiciones para el tratamiento de cáncer y procedimientos para la identificación de pacientes cuyo cáncer es susceptible de responder a un agente inhibidor de IGF1R. El procedimiento es útil, entre otros, para el aumento de la probabilidad de que sea eficaz la administración de una terapia anticáncer inhibidora de IGF1 R en un paciente.

30 Las expresiones "IGF1R", "IGFR1", "receptor del factor de crecimiento de tipo insulina I" y receptor del factor de crecimiento de tipo insulina, tipo I" son bien conocidos en la técnica. Si bien IGF1R puede ser de cualquier organismo, se prefiere de un animal, más preferiblemente de un mamífero (por ejemplo, ratón, rata, conejo, oveja o perro) y lo más preferiblemente de un ser humano. La secuencia de nucleótidos y aminoácidos de un precursor de IGF1R humano típico tiene en nº de acceso al banco de genes X04434 o NM_000875. La escisión del precursor (por ejemplo, entre aminoácidos 710 y 711) produce una subunidad α y una subunidad β que se asocian para formar un receptor maduro.

35 Las expresiones "IGF-I", "factor de crecimiento de tipo insulina I" y "factor de crecimiento de tipo insulina, tipo I" son bien conocidos en la técnica. Los términos "IGF-II", "factor de crecimiento de tipo insulina II" y "factor de crecimiento de tipo insulina, tipo II" son también bien conocidos en la técnica. Si bien IGF-I o IGF-II pueden ser de cualquier organismo, estos son preferiblemente de un animal, más preferiblemente de un mamífero (por ejemplo, ratón, rata, conejo, oveja o perro) y lo más preferiblemente de un ser humano. La secuencia de ácidos nucleicos y aminoácidos de IGF-I e IGF-II humanos típicos tienen el número de acceso al banco de genes XM_052648 y NM_000612, respectivamente.

Agentes inhibitorios de IGF1R

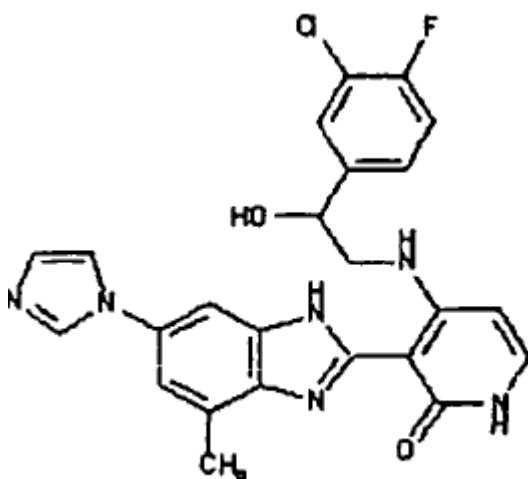
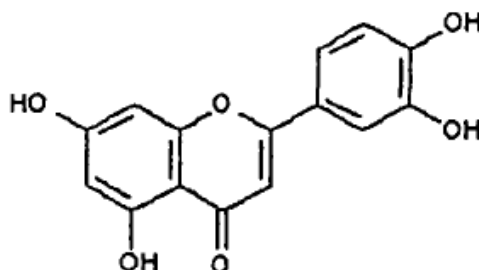
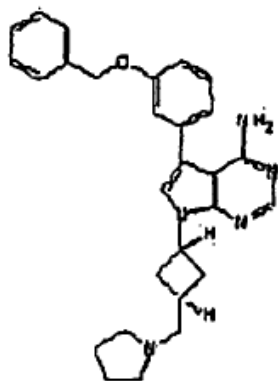
El término "agente inhibidor de IGF1 R" se refiere a

45 (i) un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une de forma específica a IGF1 R humano que comprende tres CDR de una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos 20-128 de nº ID SEC: 8 y tres CDR de una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos 20-137 de nº ID SEC: 10;

50 (ii) un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une de forma específica a IGF1 R humano que comprende tres CDR de una inmunoglobulina de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de nº ID SEC: 2, 4, 6, 8, 19-28, 35-38, 43, 45 o 73-98; y tres CDR de una inmunoglobulina de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de nº ID SEC: 10, 12-18, 29-34, 39, 40, 41, 42, 44 o 58-72; o un anticuerpo de cadena

simple aislado que se une de forma específica a IGF1 R humano que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en nº ID SEC: 46-51; o

(iii)



5

5'-ATCTCTCCGCTTCCTTTC-3' (nº ID SECº: 99);

5'-ATCTCTCCGCTTCCTTTC-3' (nº ID SEC: 100) o

5'-ATCTCTCCGCTTCCTTTC-3' (nº ID SEC: 101).

10

En una realización de la invención, un agente inhibidor de IGF1 R para administración a un paciente en un procedimiento de acuerdo con la invención es un anticuerpo del receptor del factor de crecimiento de tipo anti-insulina 1 (IGF1R) aislado que comprende una cadena ligera C, D, E o F de 19D12/15H12 madura o no procesada y una cadena pesada A o B de 19D12/15H12 madura. En una realización de la invención un agente inhibidor de IGF1R para administración a un paciente es un anticuerpo aislado que se une de forma específica a IGF1 R, que comprende una o más regiones de determinación complementarias (CDR) de cadena ligera F de 19D12/15H12 y/o cadena pesada A de 19D12/15H12 (por ejemplo, 3 CDR de cadena ligera completas y 3 CDR de cadena pesada completas).

15

Se muestran a continuación las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de las cadenas de anticuerpo 19D12/15H12. El subrayado a puntos indica el péptido de señal. El subrayado continuo indica la CDR. Sin subrayar indica las regiones marco. A los fragmentos maduros les falta el péptido de señal.

20

Cadena ligera C de 19D12/15H12 modificado (nº ID SEC: 1)

ATG TCG CCA TCA CAA CTC ATT GGG TTT CTG CTG CTC TGG GTT CCA GCC TCC

AGG GGT GAA ATT GTG CTG ACT CAG AGC CCA GAC TCT CTG TCT GTG ACT CCA

GGC GAG AGA GTC ACC ATC ACC TGC CGG GCC AGT CAG AGC ATT GGT AGT AGC

TTA CAC TGG TAC CAG CAG AAA CCA GGT CAG TCT CCA AAG CTT CTC ATC AAG

TAT GCA TCC CAG TCC CTC TCA GGG GTC CCC TCG AGG TTC AGT GGC AGT GGA

TCT GGG ACA GAT TTC ACC CTC ACC ATC AGT AGC CTC GAG GCT GAA GAT GCT

GCA GCG TAT TAC TGT CAT CAG AGT AGT CGT TTA CCT CAC ACT TTC GGC CAA

GGG ACC AAG GTG GAG ATC AAA CGT ACG

(nº ID SEC: 2)

M	S	P	S	Q	L	I	G	F	L	L	L	W	V	P	A	S
R	G	E	I	V	L	T	Q	S	P	D	S	L	S	V	T	P
G	E	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q	S	I	G	S	S
L	H	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	S	P	K	L	L	I	K
Y	A	S	Q	S	L	S	G	V	P	S	R	F	S	G	S	G
S	G	T	D	F	T	L	T	I	S	S	L	E	A	E	D	A
A	A	Y	Y	C	H	Q	S	S	R	L	P	H	T	F	G	Q
G	T	K	V	E	I	K	R	T								

Cadena ligera D de 19D12/15H12 modificado (nº ID SEC: 3)

ATG TCG CCA TCA CAA CTC ATT GGG TTT CTG CTG CTC TGG GTT CCA GCC TCC

AGG GGT GAA ATT GTG CTG ACT CAG AGC CCA GAC TCT CTG TCT GTG ACT CCA

GGC GAG AGA GTC ACC ATC ACC TGC CGG GCC AGT CAG AGC ATT GGT AGT AGC

TTA CAC TGG TAC CAG CAG AAA CCA GGT CAG TCT CCA AAG CTT CTC ATC AAG

TAT GCA TCC CAG TCC CTC TCA GGG GTC CCC TCG AGG TTC AGT GGC AGT GGA

TCT GGG ACA GAT TTC ACC CTC ACC ATC AGT AGC CTC GAG GCT GAA GAT TTC

GCA GTG TAT TAC TGT CAT CAG AGT AGT CGT TTA CCT CAC ACT TTC GGC CAA

GGG ACC AAG GTG GAG ATC AAA CGT ACG

(nº ID SEC: 4)

M S P S Q L I G F L L L W V P A S
R G E I V L T Q S P D S L S V T P

 G E R V T I T C R A S Q S I G S S
L H W Y Q Q K P G Q S P K L L I K
Y A S Q S L S G V P S R F S G S G
 S G T D F T L T I S S L E A E D F
 A V Y Y C H Q S S R L P H T F G Q
 G T K V E I K R T

Cadena ligera E de 19D12/15H12 modificado (nº ID SEC: 5)

ATG TCG CCA TCA CAA CTC ATT GGG TTT CTG CTG CTC TGG GTT CCA GCC TCC
AGG GGT GAA ATT GTG CTG ACT CAG AGC CCA GGT ACC CTG TCT GTG TCT CCA
 GGC GAG AGA GCC ACC CTC TCC TGC CGG GCC AGT CAG AGC ATT GGT AGT AGC
TTA CAC TGG TAC CAG CAG AAA CCA GGT CAG GCT CCA AGG CTT CTC ATC AAG
TAT GCA TCC CAG TCC CTC TCA GGG ATC CCC GAT AGG TTC AGT GGC AGT GGA
 TCT GGG ACA GAT TTC ACC CTC ACC ATC AGT AGA CTG GAG CCT GAA GAT GCT
 GCA GCG TAT TAC TGT CAT CAG AGT AGT CGT TTA CCT CAC ACT TTC GGC CAA
 GGG ACC AAG GTG GAG ATC AAA CGT ACA

(nº ID SEC: 6)

M S P S Q L I G F L L L W V P A S
R G E I V L T Q S P G T L S V S P
 G E R A T L S C R A S Q S I G S S
L H W Y Q Q K P G Q A P R L L I K
Y A S Q S L S G I P D R F S G S G
 S G T D F T L T I S R L E P E D A
 A A Y Y C H Q S S R L P H T F G Q
 G T K V E I K R T

Cadena ligera F de 19D12/15H12 (nº ID SEC: 7)

ATG TCG CCA TCA CAA CTC ATT GGG TTT CTG CTG CTC TGG GTT CCA GCC TCC
AGG GGT GAA ATT GTG CTG ACT CAG AGC CCA GGT ACC CTG TCT GTG TCT CCA
GGC GAG AGA GCC ACC CTC TCC TGC CGG GCC AGT CAG AGC ATT GGT AGT AGC
TTA CAC TGG TAC CAG CAG AAA CCA GGT CAG GCT CCA AGG CTT CTC ATC AAG
TAT GCA TCC CAG TCC CTC TCA GGG ATC CCC GAT AGG TTC AGT GGC AGT GGA
 TCT GGG ACA GAT TTC ACC CTC ACC ATC AGT AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTC
 GCA GTG TAT TAC TGT CAT CAG AGT AGT CGT TTA CCT CAC ACT TTC GGC CAA
 GGG ACC AAG GTG GAG ATC AAA CGT ACA

(nº ID SEC: 8)

M S P S Q L I G F L L L W V P A S
 R G E I V L T Q S P G T L S V S P
 G E R A T L S C R A S Q S I G S S
L H W Y Q Q K P G Q A P R L L I K
Y A S Q S L S G I P D R F S G S G
 S G T D F T L T I S R L E P E D F
 A V Y Y C H Q S S R L P H T F G Q
 G T K V E I K R T

Cadena pesada A de 19D12/15H12 (nº ID SEC: 9)

ATG GAG TTT GGG CTG AGC TGG GTT TTC CTT GTT GCT ATA TTA AAA GGT GTC
CAG TGT GAG GTT CAG CTG GTG CAG TCT GGG GGA GGC TTG GTA AAG CCT GGG
 GGG TCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT AGC TTT
GCT ATG CAC TGG GTT CGC CAG GCT CCA GGA AAA GGT CTG GAG TGG ATA TCA
GTT ATT GAT ACT CGT GGT GCC ACA TAC TAT GCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA
 TTC ACC ATC TCC AGA GAC AAT GCC AAG AAC TCC TTG TAT CTT CAA ATG AAC
 AGC CTG AGA GCC GAG GAC ACT GCT GTG TAT TAC TGT GCA AGA CTG GGG AAC
TTC TAC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC
 TCA

(nº ID SEC: 10)

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly Val
Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly
 Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ser
Val Ile Asp Thr Arg Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn
 Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Asn
Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 Ser

Cadena pesada B de 19D12/15H12 modificado (nº ID SEC: 11)

ATG GAG TTT GGG CTG AGC TGG GTT TTC CTT GTT GCT ATA TTA AAA GGT GTC
CAG TGT GAG GTT CAG CTG GTG CAG TCT GGG GGA GGC TTG GTA CAG CCC GGG
 GGG TCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT AGC TTT
GCT ATG CAC TGG GTT CGC CAG GCT CCA GGA AAA GGT CTG GAG TGG ATA TCA
GTT ATT GAT ACT CGT GGT GCC ACA TAC TAT GCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA
 TTC ACC ATC TCC AGA GAC AAT GCC AAG AAC TCC TTG TAT CTT CAA ATG AAC
 AGC CTG AGA GCC GAG GAC ACT GCT GTG TAT TAC TGT GCA AGA CTG GGG AAC
TTC TAC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC
 TCA

(nº ID SEC: 12)

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly Val
Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
 Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ser
Val Ile Asp Thr Arg Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn
 Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Asn
Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 Ser

Se han registrado plásmidos que comprenden un promotor de CMV unidos de forma operativa a 15H12/19D12, LCC, LCD, LCE, LCF o al 15H12/19D12 HCA o HCB en la American Type Culture Collection (ATCC); 10801 University Boulevard; Manassas, Virginia 20110-2209 el 21 de Mayo de 2003. Los nombres del registro y los números de acceso ATCC para los plásmidos se indican a continuación:

- 5 (1) promotor de CMV 15H12/19D12 HCA (γ 4)- nombre del registro: "15H12/19D12 HCA (γ 4)". Número de acceso ATCC: PTA-5214
- (2) promotor de CMV 15H12/19D12 HCB (γ 4)- nombre del registro: "15H12/19D12 HCB (γ 4)". Número de acceso ATCC: PTA-5215
- 10 (3) promotor de CMV 15H12/19D12 HCA (γ 1)- nombre del registro: "15H12/19D12 HCA (γ 1)". Número de acceso ATCC: PTA-5216
- (4) promotor de CMV 15H12/19D12 LCC (κ)- nombre del registro: "15H12/19D12 LCC (κ)". Número de acceso ATCC: PTA-5217
- (5) promotor de CMV 15H12/19D12 LCD (κ)- nombre del registro: "15H12/19D12 LCD (κ)". Número de acceso ATCC: PTA-5218
- 15 (6) promotor de CMV 15H12/19D12 LCE (κ)- nombre del registro: "15H12/19D12 LCE (κ)". Número de acceso ATCC: PTA-5219
- (7) promotor de CMV 15H12/19D12 LCF (κ)- nombre del registro: "15H12/19D12 LCF (κ)". Número de acceso ATCC: PTA-5220

20 Todas las restricciones de acceso a los plásmidos registrados en ATCC se eliminarán tras otorgamiento de una patente. En una realización de la presente invención un anticuerpo anti-IGF1R o fragmento de unión al antígeno del mismo de la invención comprende cualquiera de las CDR o cadenas pesada o ligera de Ig o regiones variables de las mismas en cualquiera de PTA-5214-PTA-5220. En una realización de la invención el anticuerpo comprende una cadena ligera codificada con el plásmido registrado con el número PTA-5220 y una cadena pesada codificada con el plásmido registrado con el nombre PTA-5214 o PTA-5216.

25 En una realización un anticuerpo que se une "específicamente" a IGF1R humano se une con Kd de aproximadamente $1,28 \times 10^{-10}$ M o menos según medida Biacore o con una Kd de aproximadamente $2,05 \times 10^{-12}$ o menos según medida KinExA.

30 Adicionalmente el alcance de la presente invención comprende el uso anterior de cualquier anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende una o más CDR y/o regiones marco de cualquiera de la inmunoglobulina de cadena ligera o inmunoglobulinas de cadena pesada descritas en los documentos WO 2002/53596; WO 2003/59951; WO 2004/83248; WO 2003/106621 o WO 2004/87756 como se identifica por cualquiera de los procedimientos descritos en Chothia y col., J. Mol. Biol. 186:651-663 (1985); Novotny y Haber, Proc. Natl. Acad. Sci. EEUU 82:4592-4596 (1985) o Kabat, E.A. y col., Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md., (1987)).

35 En una realización de la invención se produce anticuerpo anti-IGF1R mediante un hibridoma que está registrado en la American Type Culture Collection con el nº de registro PTA-2792, PTA-2788, PTA-2790, PTA-2791, PTA-2789 o PTA-2793.

En una realización de la invención un anticuerpo anti-IGF1R comprende una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

40 **1 grlgqawrs lrlscaasgft fsdyymswir qapgkglewv syissgstr**
51 dyadsvkgrf tisdna kns lylqmns lra edtavyy cvr dgvettfyyy
101 yygmdvwgqg ttvtvssast kgpsvfplap csrstsesta algclvkdyf
151 pepvtvswns galtsgvhtf psca

(nº ID SEC: 13)

1 vqllesgggl vqpggslrls ctasgftfss yamnwvrqap gkglewvsai
51 sgsggttfya dsvkgrftis rdnsrttlyl qmns lraedt avyyca kdlg
101 wsdsyyyyyg mdvwgqgttv tvss

(nº ID SEC: 14)

1 gpglvkpset sltctvsgg sisnyywwi rqpagkglew igriytsqsp
 51 nynpslksrv tmsvdtksnq fslklsvta adtavyycav tifgvviifd
 101 ywgqgtltvt ss

(nº ID SEC: 15)

1 evqllesggg lvqpqgslrl scaasgftfs syamswvrqa pgkglewvsa
 51 isgsggityy adsvkgrfti srdnsktly lqmslraed tavyycakdl

101 gygdfyyyyy gmdvwgqgtt vtvss

(nº ID SEC: 16)

1 pglvlpsetl sltctvsggs issyywwir qppgkglewi gyiyysgstn
 51 ynpslksrvt isvdtksnqf slklssvtaa dtavyycart ysssfyyygm
 5 101 dvwgqgttvt vss

(nº ID SEC: 17)

1 evqllesggg lvqpqgslrl scaasgftfs syamswvrqa pgkglewvsg
 51 itgsggstyy adsvkgrfti srdnsktly lqmslraed tavyycakdp
 101 gttvmswfd pwgqgtltvt ss

(nº ID SEC: 18)

10 En una realización de la invención un anticuerpo anti-IGF1R comprende una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

1 asvgdrvtft crasqdirrd lgwyqqkpgk apkrliyaas rlqsgvpsrf
 51 sgsqsgteft ltisslqped fatyyclqhn nyptrfqqgt eveiirtvaa
 101 psvfifppsd eqlksgtasv vcilnnfypr eakvqw

(nº ID SEC: 19)

1 diqmtqfpss lsasvgdrvt itcrasggir ndlgwyqqkp gkapkrliya
 51 asrlhrgvps rfsqsgsgte ftltisslqp edfatyyclq hnsypcsfgq
 101 gtleik

(nº ID SEC: 20)

15 1 sslsasvgdr vtftcrasqd irrdlgwyqq kpgkapkrli yaasrlqsgv
 51 psrfsqsgsg teftltissl qpedfatyyq lqhnnyptrf gqgteveiir

(nº ID SEC: 21)

1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrasggir sdlgwfqqkp gkapkrliya
 51 asklhrvps rfsqsgsgte ftltisrlqp edfatyyclq hnsypltfqg
 101 gtkveik

(nº ID SEC: 22)

1 gdrvtitcra sqsistflnw yqqkpgkapk llihvaslq ggvsprfsgs
 51 gsgtdftlti sslqpedfat yycqqsynap ltfgggtkve ik

(nº ID SEC: 23)

1 ratlscrasq svrgrylawy qqkpgqaprl liygassrat gipdrfsgsg
51 sgtdftltis rlepedfavf ycqqygsspr tfgggtkvei k

(nº ID SEC: 24)

En una realización de la invención el anticuerpo IGF-1R comprende una inmunoglobulina de cadena ligera, o un fragmento maduro del mismo (es decir, falta de secuencia de señal), o región variable del mismo, que comprende la secuencia de aminoácidos de:

1 mdmrvpaql1 gl1llwfpga rcdiqmtqsp ss1sasvgdr vtitcrasqg
51 irndlgwyqg kpgkapkrli yaasslqsgv psrfsgsgsg teftltissl
101 qpedfatyyc lqhnsypwtf gggtkveikr tvaapsvfif ppsdeqlksg
151 tasvvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn sgesvteqds kdstyslsst
201 ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec ;

(nº ID SEC: 25)

1 mdmrvpaql1 gl1llwfpga rcdiqmtqsp ss1sasvgdr vtftcrasqd
51 irrdlgwyqg kpgkapkrli yaasrlqsgv psrfsgsgsg teftltissl

101 qpedfatyyc lqhnnypwtf gggteveeir tvaapsvfif ppsdeqlksg
151 tasvvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn sgesvteqds kdstyslsst
201 ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec ;

(nº ID SEC: 26)

1 mdmrvpaql1 gl1llwfpga rcdiqmtqsp ss1sasvgdr vtitcrasqg
51 irndlgwyqg kpgkapkrli yaasslqsgv psrfsgsgsg teftltissl
101 qpedfatyyc lqhnsypwtf gggtkleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg
151 tasvvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn sgesvteqds kdstyslsst
201 ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec ;

(nº ID SEC: 27)

1 mdmrvpaql1 gl1llwfpga rcdiqmtqfp ss1sasvgdr vtitcrasqg
51 irndlgwyqg kpgkapkrli yaasrlhrgv psrfsgsgsg teftltissl
101 qpedfatyyc lqhnsypcsf gggtkleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg
151 tasvvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn sgesvteqds kdstyslsst
201 ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec

(nº ID SEC: 28). En una realización de la invención la secuencia de señal es aminoácidos 1-22 de nº ID SEC: 25-28. En una realización de la invención la región variable madura está subrayada.

En una realización de la invención el anticuerpo anti-IGF1R comprende una inmunoglobulina de cadena pesada o un fragmento maduro de la misma (es decir, falta de secuencia de señal), o una región variable del mismo, que comprende la secuencia de aminoácidos de:

```

1 mefglswvfl vaiikgvqcq vqlvesgggl vkpggslrls caasgftfss
51 yymswirgap gkglewvsi sssgstiyya dsvkgrftis rdnaknslyl
101 qmnsdraedt avyycarvrl flewllyyy yygmdivwggg ttvtvssast
151 kgpsvflap csrstsesta algclvkdyf pepvtvswns galtsgvhtf
201 pavlqssgly slssvvtvps snfgtqytyc nvdhkpsntk vdkterkcc
251 vecppcpapp vagpsvflp pkpkdtlmis rtpevtcvvv dvshedpevq
301 fnwyvdgvev hnaktkpree qfnstfrvvs vltvvhqdlw ngkeykckvs
351 nkglpapiekt tisktkgqpr epqvytlpps reemtknqvs ltclvkgyfp
401 sdiavewesn gqpennykt ppmlsdsgsf flyskltvdk srwqggnvfs
451 csmhealhn hytqkslsls pdk ;

```

(n° ID SEC: 29)

```

1 mefglswvfl vaiikgvqcq aqlvesgggl vkpggslrls caasgftfss
51 yymswirgap gkglewvsi sssgstirdya dsvkgrftis rdnaknslyl
101 qmnsdraedt avyycvrdqv ettfyyyyyyg mdvwggggttv tvssastkqp
151 svfplapcsr stsestaalg clvkdyfpep vtvswnsal tsgvhtfpav
201 lqssglysls svvtvpssnf gtqtytcnvd hkpsntkvdk tverkcvec
251 ppcpappvag psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvds hedpevqfnw
301 yvdgvevhna ktkpreeqfn stfrvsvlt vvhqdlwngk eykckvsnkg
351 lpapiektis ktkgqprepq vytlppsree mtknqvsltc lvkgfypsdi
401 avewesngqp ennyktppm ldsdgsffly skltvdksrw qggnvfscsv
451 mhealhnhyt qkslslspgk ;

```

(n° ID SEC: 30)

```

1 mefglswlfl vailkgvqce vqllesgggl vqpggslrls caasgftfss
51 yamswvrqap gkglewvsai sgsggstyya dsvkgrftis rdnskntlyl
101 qmnsdraedt avyycaqgys sgwyyyyyyg mdvwggggttv tvssastkqp

```

```

151 svfplapcsr stsestaalg clvkdyfpep vtvswnsal tsgvhtfpav
201 lqssglysls svvtvpssnf gtqtytcnvd hkpsntkvdk tverkcvec
251 ppcpappvag psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvds hedpevqfnw
301 yvdgvevhna ktkpreeqfn stfrvsvlt vvhqdlwngk eykckvsnkg
351 lpapiektis ktkgqprepq vytlppsree mtknqvsltc lvkgfypsdi
401 avewesngqp ennyktppm ldsdgsffly skltvdksrw qggnvfscsv
451 mhealhnhyt qkslslspgk ;

```

(n° ID SEC: 31)

```

1 mefglswlfl vailkgvqce vqllesgggl vqpggslrls ctasgftfss
51 yamswvrqap gkglewvsai sgsgggtfya dsvkgrftis rdnsrttlyl
101 qmnsdraedt avyycakdig wdsyyyyyyg mdvwggggttv tvssastkqp
151 svfplapcsr stsestaalg clvkdyfpep vtvswnsal tsgvhtfpav
201 lqssglysls svvtvpssnf gtqtytcnvd hkpsntkvdk tverkcvec
251 ppcpappvag psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvds hedpevqfnw
301 yvdgvevhna ktkpreeqfn stfrvsvlt vvhqdlwngk eykckvsnkg
351 lpapiektis ktkgqprepq vytlppsree mtknqvsltc lvkgfypsdi
401 avewesngqp ennyktppm ldsdgsffly skltvdksrw qggnvfscsv
451 mhealhnhyt qkslslspgk

```

(nº ID SEC: 32). En una realización de la invención la secuencia de señal es aminoácidos 1-19 de nº ID SEC: 29-32. En una realización de la invención la región variable madura está subrayada.

5 En una realización de la invención el anticuerpo anti-IGF1R comprende una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de nº ID SEC: 19-24 emparejada con una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de nº ID SEC: 13-18, respectivamente. En una realización de la invención, el anticuerpo anti-IGF1R comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de nº ID SEC: 25 ó 26 emparejada con una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de nº ID SEC: 29 ó 30. En una realización de la invención el anticuerpo anti-IGF1R comprende una región variable de cadena ligera madura que comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de nº ID SEC: 27 ó 28 emparejada con una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de nº ID SEC: 31 ó 32.

15 En una realización de la invención un anticuerpo anti-IGF1R comprende una cadena pesada de inmunoglobulina o fragmento maduro o región variable de 2.12.1 fx (nº ID SEC: 33) (en una realización de la invención la secuencia líder está subrayada):

```

1  mefglswvfl vaiikgvqcq vqlvesgggl vkpggslrls caasgftfsd
51 yymswirgap gkglewvsyi sssgstrdya dsvkgrftis rdnaknsllyl
101 qmnsdraedt avyycardgv ettfyyyyyg mdvwgqgttv tvssastkqp
151 svfplapcsr stsestaalg clvkdyfpep vtvswngal tsgvhtfpav
201 lqssglysls svvtvpssnf gtqtytcnvd hkpsntkvdk tverkccvec
251 ppcpappvag psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevqfnw
301 yvdgvevhna ktkpreeqfn stfrvsvlt vvhqdwlngk eykckvsankg
351 lpapiektis ktkgqprepq vytlppsree mtknqvsltc lvkgfypsdi
401 avewesngqp ennykttppm ldsdgsffly skltvdkarw qqgnvfscsv

```

```

451 mhealhnhyt qkslsispgk

```

En una realización de la invención un anticuerpo anti-IGF1R comprende la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina madura 2.12.1 fx (aminoácidos 20-144 o nº ID SEC: 33; nº ID SEC: 34):

```

q vqlvesgggl vkpggslrls caasgftfsd yymswirgap gkglewvsyi sssgstrdya
dsvkgrftis rdnaknsllyl qmnsdraedt avyycardgv ettfyyyyyg mdvwgqgttv tvss

```

20 En una realización de la invención un anticuerpo anti-IGF1R comprende una cadena ligera de inmunoglobulina o fragmento maduro del mismo o región variable 2.12.1 fx (nº ID SEC: 35) (en una realización de la invención la secuencia líder está subrayada):

```

1  mdmrtpagll qllllwfpqa rcdiqmtqsp sslsasvgdr vtitcrasqd
51 irrdlgwyqq kpgkapkrli yaasrlqsgv psrfsgsgsg teftltissl
101 qpedefatyyc lqhnnyptrf gggtkveikr tvaapsvfif ppsdeqlksg
151 tasvvcilln fypreakvqw kvdnalqsgn sgesvteqds kdstyslsst
201 ltlskadyek hkvayacevth qglsspvtkk fnrgec

```

25 En una realización de la invención un anticuerpo anti-IGF1R comprende región variable de cadena ligera de inmunoglobulina madura 2.12.1 fx (aminoácidos 23-130 de nº ID SEC: 35; nº ID SEC: 36):

```

diqmtqsp sslsasvgdr vtitcrasqd irrdlgwyqq kpgkapkrli yaasrlqsgv psrfsgsgsg
teftltissl qpedefatyyc lqhnnyptrf gggtkveikr

```

En una realización de la invención un anticuerpo anti-IGF1R comprende una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina 7C10 humanizada; versión 1 (nº ID SEC: 37):

1 dvvmtqspls lpvtpgepas iscrssqsiv hsnngntylqw ylgkpggspg
 51 lliykvsnrl ygvpdfrfsgs gsgtdftlki srveaedvgv yycfqqgshvp
 101 wtfgggtkve ik

En una realización de la invención un anticuerpo anti-IGF1R comprende una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina 7C10 humanizada; versión 2 (nº ID SEC: 38):

1 divmtqspls lpvtpgepas iscrssqsiv hsnngntylqw ylgkpggspg
 51 lliykvsnrl ygvpdfrfsgs gsgtdftlki srveaedvgv yycfqqgshvp
 101 wtfgggtkve ik

- 5 En una realización de la invención un anticuerpo anti-IGF1R comprende una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina 7C10 humanizada; versión 1 (nº ID SEC: 39):

1 qvqlqesgpg lvkpsetls1 tctvsgysit ggylwnwirq ppgkglewmg
 51 yisydgtyny kpslkdrviti srdtsknqfs lklssvtaad tavyycaryg
 101 rvffdywgqg tlvtvss

En una realización de la invención un anticuerpo anti-IGF1R comprende una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina 7C10 humanizada; versión 2 (nº ID SEC: 40):

1 qvqlqesgpg lvkpsetls1 tctvsgysit ggylwnwirq ppgkglewig
 51 yisydgtyny kpslkdrviti srdtsknqfs lklssvtaad tavyycaryg
 101 rvffdywgqg tlvtvss

- 10 En una realización de la invención un anticuerpo anti-IGF1R comprende una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina 7C10 humanizada; versión 3 (nº ID SEC: 41):

1 qvqlqesgpg lvkpsetls1 tctvsgysis ggylwnwirq ppgkglewig
 51 yisydgtyny kpslkdrviti svdtsknqfs lklssvtaad tavyycaryg
 101 rvffdywgqg tlvtvss

- 15 En una realización de la invención un anticuerpo anti-IGF1R comprende una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina A12 (nº ID SEC: 42):

1 evqlvqsgae vkjkgssvkv sckasggtfs syaiswvrqa pggglewmgg
 51 iipifgtany aqkfqgrviti tadkststay melsslr sed tavyycarap
 101 lrflewstqd hyyyymdvw gkgttvtvss

En una realización de la invención un anticuerpo anti-IGF1R comprende una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina A12 (nº ID SEC: 43):

1 sseltqdpav svalgqtvri tcqgds1rsy yaswyqqkpg qapvlviygk
 51 nnrpsgipdr fsgsssgnta sltitgaqae deadyycnsr dnsdnrlifg
 101 ggtkltvls

- 20 o

(nº ID SEC: 105)

1 sseltqdpav svalgqtvri tcqgds1rsy yatwyqqkpg qapilviyge
 51 nkrpsgipdr fsgsssgnta sltitgaqae deadyycksr dgsqghlvfg
 101 ggtkltvlg

En una realización de la invención un anticuerpo anti-IGF1R comprende región variable de cadena pesada de inmunoglobulina 1A (nº ID SEC: 44):

1 evqlvqsggg lvhpggslrl scagsgftfr nyamywvrqa pgkglewvsa
 51 igsggggtyya dsvkgrftis rdnaknslyl qmnsdraedm avyyicarapn
 101 wgsdafdiwg qgtmvtvsa

de forma opcional incluyendo una o más de las siguientes mutaciones: R30, S30, N31, S31, Y94, H94, D104, E104.

En una realización de la invención un anticuerpo anti-IGF1R comprende región variable de cadena ligera de inmunoglobulina 1A (nº ID SEC: 45):

1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrasggis swlawyqqkp ekapksliya
 51 asslqsgvps rfsqsgsgtd ftltisslqp edfatyyccq ynsypptfgp
 5 101 gtkvdik

de forma opcional incluyendo una o más de las siguientes mutaciones: P96, I96, P100, Q100, R103, K103, V104, L104, D105, E105.

En una realización de la invención un anticuerpo anti-IGF1R comprende anticuerpo (fv) 8A1 de cadena simple (nº ID SEC: 46):

1 evqlvqsgae vkkpgeslti sckgpgynff nywigwvrqm pgkglewmgi
 51 iyptdsdtry spsfggqvti svdksistay lqwsslkasd tamyycarsi
 101 rycpggrcys gyygmdvwgq gtmvtvssgg gsgggsgsgg gsseltqdp
 151 avvalgqtv ritcggdslr syyaswyqqk pgqapvlviy gknrrpsgip
 201 drfsgsssgn tasltitgaq aedeaddyen sdrssgnhvv fgggtkltlv
 10 251 g

En una realización de la invención un anticuerpo anti-IGF1R comprende anticuerpo (fv) 9A2 de cadena simple (nº ID SEC: 47):

1 qvqlvqsgae vrkpgasvkv scktsqytfr nydinwvrqa pgqglewmgr
 51 isghygnthd aqkfqqgrftm tkdtststay melrsltfdd tavyycarsq
 101 wnvdywgrgt lvtvssgggg sggggsgggg salnfmltqp hvsespqgt
 151 vtisctrssg siasnyvqwy qqrpgssptt vifednrrps gvpdrfsgsi
 201 dtssnsaslt isglktedea dyycqsfdst nlvvfgggtk ltvlg

En una realización de la invención un anticuerpo anti-IGF1R comprende anticuerpo (fv) 11A4 de cadena simple (nº ID SEC: 48):

1 evqllesggg lvqpaggslrl scaasgftfs syamswvrqa pgkglewvsa
 51 isgsggstyy adsvkgrfti sdrnsknltly lqmnsdraed tavyycassp
 101 yssrwysfdp wqggtmvtvs sggggsgggg sgggggsalsy eltqppsavs
 151 spgqtatitc sgddlgdkyv swyqqkpgqs pvlviyqdtk rpsgiperfs
 201 gsnsgniatl tisgtqavde adyycqvwdt gtvvfgggtk ltvlg

En una realización de la invención un anticuerpo anti-IGF1R comprende anticuerpo (fv) 7A4 de cadena simple (nº ID SEC: 49):

1 evqlvqsgae vkkpgeslti sckgsgynff nywigwvrqm pgkdlewngi
 51 iyptdsdtry spsfggqvti svdksistay lqwsslkasd tamyycarsi
 101 rycpggrcys gyygmdvwgq gtmvtvssgg gsgggsgsgg gsseltqdp
 151 avvalgqtv ritcrgdslr nyyaswyqqk pgqapvlviy gknrrpsgip
 201 drfsgsssgn tasltitgaq aedeaddyen sdrssgnhmv fgggtkltlv
 20 251 g

En una realización de la invención un anticuerpo anti-IGF1R comprende anticuerpo (fv) 11A1 de cadena simple (nº ID SEC: 50):

1 evqlvesggg vvqpgsrslrl scaasgftfs dfamhwvrqi pgkglewlsg
 51 lrhdgstayy agsvkgrfti srdnsrntvy lqmnslraed tatyycvtgs
 101 gssgphafpv wgkgtlvtvs sggggsgggg sggggsalsy vltqppsasg
 151 tpggrvtisc sgsnsnigty tvnwffqqlpg tapklliysn nqrpsgvpdr
 201 fsqsksgtsa slaisglqse deadyycaaw ddslnpvgf ggtkvtvlg

En una realización de la invención un anticuerpo anti-IGF1R comprende anticuerpo (fv) 7A6 de cadena simple (nº ID SEC: 51):

1 evqlvqsgae vkkpgeslti sckgsgynff nywigwvrqm pgkglewmgi
 51 iypstdsdry spsfqgqvti svdkststay lqwsslkasd tamyycarsi

101 rycpggrcys gyygmdvwgq gtlvtvssgg gsgggggsgg ggsseltqdp
 151 avsvalgqtv ritcggdslr syytnwfqqk pgqapllvy aknkrpsgip
 201 drfsgssgn tasltitgaq aedeaddyen srdssgnhvv fgggtklvtl
 251 g

- 5 En una realización de la invención un anticuerpo anti-IGF1R o un fragmento de unión al antígeno del mismo (por ejemplo, una inmunoglobulina de cadena pesada o de cadena ligera) comprende una o más regiones determinantes complementarias (CDR) seleccionadas del grupo que consiste en:

sywmh (nº ID SEC: 52)

einpsngrtnynefkr (nº ID SEC: 53)

- 10 grpdyygsskwyfdv (nº ID SEC: 54)

rssqsivhsnvntyle (nº ID SEC: 55)

kvenrfs (nº ID SEC: 56); y

fqgshvppt (nº ID SEC: 57)

- 15 En una realización de la invención un anticuerpo anti-IGF1R o un fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una región variable de inmunoglobulina de cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en:

1 qvqlvqsgae vvkpgasvki sckasgytft sywmhvwkqr pgqglewige
 51 inpsngrtny nqkfqqkatl tvdkssstay mqlsslttsed savyyfargr
 101 pdyygsskwy fdvwgqgttv tvs

(nº ID SEC: 58);

1 qvqfqqsgae lvkpgasvkl sckasgytft sylmhwikqr pgrglewigr
 51 idpnnvvtkf nekfkskatl tvdkpsstay melsslttsed savyycarya
 101 ycrpmdywgq gttvtvss

(nº ID SEC: 59);

1 qvqlqqsgae lvkpgasvkl sckasgytft sywmhvwkqr pgqglewige
 51 inpsngrtny nekfkkrkatl tvdkssstay mqlsslttsed savyyfargr
 101 pdyygsskwy fdvwgagttv tvs

- 20

(nº ID SEC: 60);

1 qvqlqqsgae lmkpgasvki sckatgytfs sfwiewvkqr pghglewige
 51 ilpgsggthy nekfkkgkatf tadksstntay mqlsslttsed savyycargh
 101 syyfydgdyw gggtavtvss

(n° ID SEC: 61);

1 qvqlqqpgsv lvrpgasvkl sckasgytft sswihwakqr pgqglewige
 51 ihpnsgrtny nekfkkgkatl tvdtssstay vdlsslttsed savyycarwr
 101 ygspyyfdyw gqgttlvtvss

(n° ID SEC: 62);

1 qvqlqqpgae lvkpgasvkl sckasgytft sywmhwwkqr pgrglewigr
 51 idpnsgrtky nekfkkgkatl tvdkpsstay mqlsslttsed savyycaryd
 101 yygssyfdyw gqgttlvtvss

5 (n° ID SEC: 63);

1 qvqlvqsgae vvkpgasvkl sckasgytft sywmhwwkqr pgqglewige
 51 inpsngrtny nqkfqqkatl tvdkssstay mqlsslttsed savyyfargr
 101 pdyygsskwy fdvwgqgttv tvs

(n° ID SEC: 64);

1 qvqlqqsgae lvkpgasvkl sckasgytft sywmhwwkqr pgqglewige
 51 inpsngrtny nekfkkrkatl tvdkssstay mqlsslttsed savyyfargr
 101 pdyygsskwy fdvwgagttv tvss

(n° ID SEC: 65);

10 1 qvqlvqsgae vvkpgasvkl sckasgytft sywmhwwkqr pgqglewige
 51 inpsngrtny nqkfqqkatl tvdkssstay mqlsslttsed savyyfargr
 101 pdyygsskwy fdvwgqgttv tvss

(n° ID SEC: 66);

1 qvqlqqsgae lvkpgasvkl sckasgytft sywmhwwkqr pgrglewigr
 51 idpnsgrtky nekfkkgkatl tvdkpsstay mqlsslttsed savyycaryd
 101 yygssyfdyw gqgttvtvss

(n° ID SEC: 67);

1 qiqlqqsgpe lvrpgasvki sckasgytft dyyihwwkqr pgeglewigw
 51 iypsgntky nekfkkgkatl tvdtssstay mqlsslttsed savyfcargg
 101 kfamdywgqg tsvtvss

15 (n° ID SEC: 68);

1 qvqlqqsgae lvkpgasvkl sckasgytft sywmhwwkqr pgqglewige
 51 inpsngrtny nekfkkrkatl tvdkssstay mqlsslttsed savyyfargr
 101 pdyygsskwy fdvwgagttv tvss

(n° ID SEC: 69);

1 qiqlqqsgpe lvkpgasvki sckasgytft dyyinwmkqk pgqglewigw
 51 idpsgntky nekfkkgkatl tvdtssstay mqlsslttsed tavyfcarek
 101 tyyyyamdyw gqgtsvtvsa

(n° ID SEC: 70);

1 vqlqqsgael mkpgasvkis ckasgytfsd ywiewvkqrp ghglewigei
 51 lpgsgstnyh erfkgkatft adtssstaym qlnslttseds gvyycclhgy
 101 dfdgwgqggtt ltvss

(nº ID SEC: 71);; y

```

1 qvqllesgae lmkpgasvki sckatgytfs sfwiewvkqr pghglewige
51 ilpgsggthy nekfkkgatf tatkssntay mqlssltsed savyycargh
101 syyfydgdyw gggtsvtvss

```

(nº ID SEC: 72);

y/o una región variable de inmunoglobulina de cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en:

```

1 dvlmtqipvs lpvslgdqas iscrssqiiv hnnngntylew ylkpggspq
51 lliykvsnrfs gvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgi yycfqqshvp
5 101 ftfgsgtkle ikr

```

(nº ID SEC: 73);

```

1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpggspk
51 lliykvsnrfs gvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqqshvp
101 ptfgggtkle ikr

```

(nº ID SEC: 74);

```

1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpggspk
51 lliykvsnrfs gvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqqshvp
101 ptfgggtkle ikr

```

10 (nº ID SEC: 75);

```

1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpggspk
51 lliykvsnrfs gvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqqshvp
101 ptfgggtkle ikr

```

(nº ID SEC: 76);

```

1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpggspk
51 lliykvsnrfs gvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqqshvp
101 ptfgggtkle ikr

```

(nº ID SEC: 77);

```

1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqxiv hsnngntylew ylkpggspk
51 lliykvsnrfs gvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgi yycfqqshvp
15 101 xtfgggtkle ikr

```

(nº ID SEC: 78);

```

1 dvvmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpggspk
51 lliykvsnrfs gvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqqshvp
101 ptfgggtkle ikr

```

(nº ID SEC: 79);

```

1 dvvmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpggspk
51 lliykvsnrfs gvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqqshvp
101 ptfgggtkle ikr

```

20 (nº ID SEC: 80);

```

1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpggspk
51 lliykvsnrfs gvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqqshvp
101 ptfgggtkle ikr

```

(n° ID SEC: 81);

1 dvlmtqipvs lpvslgdqas iscrssqiiv hnngntylew ylkpggspq
51 lliykvsnrfs gvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfggshvp
101 ftfgsgtkle ikr

(n° ID SEC: 82);

1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrfsqsiv hsnngntylew ylksggspk
51 lliykvsnrfs gvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfggshvp
101 rtfggggtkle ikr

5 (n° ID SEC: 83);

1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpggspk
51 lliykvsnrfs gvpdrfsgs gsgtdftlri srveaedlgi yycfggshvp
101 ptfggggtkle ikr

(n° ID SEC: 84);

1 dvvmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpggspk

51 lliykvsnrfs gvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfggshvp
101 ptfggggtkle ikr

(n° ID SEC: 85);

1 elvmtqtpls lpvslgdqas iscrssqtiv hsnngdtyldw flkpggspk
51 lliykvsnrfs gvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfggshvp
101 ptfggggtkle ikr

(n° ID SEC: 86);

1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpggspk
51 lliykvsnrfs gvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfggshvp
101 ptfggggtkle ikr

(n° ID SEC: 87);

1 dvvmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpggspk
51 lliykvsnrfs gvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfggshvp
101 ptfggggtkle ikr

15 (n° ID SEC: 88);

1 dvlmtqtpvs lsvslgdqas iscrssqsiv hstgntylew ylkpggspk
51 lliykisnrfs gvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfgashap
101 rtfggggtkle ikr

(n° ID SEC: 89);

1 dvlmtqtpls lpvslgdqas isckssqsiv hssgntyfew ylkpggspk
51 lliykvsnrfs gvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfggship
101 ftfgsgtkle ikr

(n° ID SEC: 90);

1 dieltqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsnngntylew ylqkpggspk
 51 lliykvsnrfr sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqqgshvp
 101 ytfggggtkle ikr

(nº ID SEC: 91);

1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpggspk
 51 lliykvsnrfr sgvpdrfsgs gsgtdftlri srveaedlgi yycfqqgshvp
 101 ptfggggtkle ikr

(nº ID SEC: 92);

1 dvvmtqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpggspk
 51 lliykvsnrfr sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqqgshvp
 5 101 ptfggggtkle ikr

(nº ID SEC: 93);

1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpggspk
 51 lliykvsnrfr sgvpdrfsgs gsgtdftlri srveaedlgi yycfqqgshvp
 101 ptfggggtkle ikr

(nº ID SEC: 94);

1 dvvmtqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpggspk
 51 lliykvsnrfr sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqqgshvp
 101 ptfggggtkle ikr

10 (nº ID SEC: 95);

1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrsnqtil lsdgdtylew ylqkpggspk
 51 lliykvsnrfr sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqqgshvp

101 ptfggggtkle ikr

(nº ID SEC: 96);

1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqtiv hsnngntylew ylqkpggspk
 51 lliykvtnrfr sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqqgshvp
 101 ytfggggtkle ikr

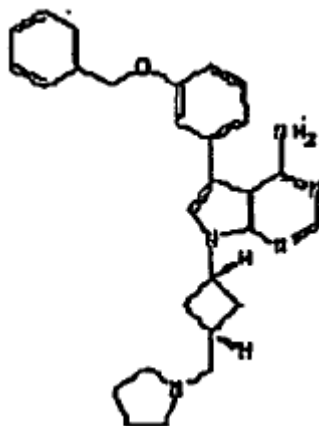
(nº ID SEC: 97); y

1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsnngntylew ylqkpggspk
 51 lliysisrfr sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqqgshvp
 15 101 ytfggggtkle ikr

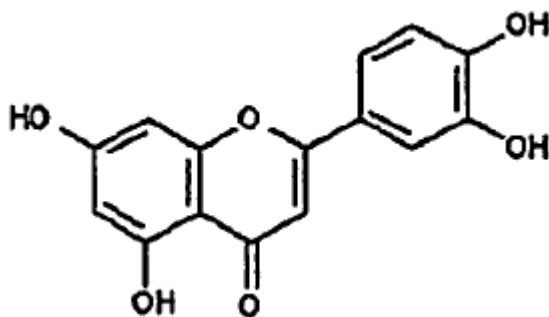
(nº ID SEC: 98).

20 El alcance de la presente invención incluye el uso médico de una composición como se define anteriormente en la que a un paciente se administra un anticuerpo de receptor de factor de crecimiento de tipo antiinsulina 1 (IGF1R) en el que la región variable del anticuerpo está unida a cualquier región constante de inmunoglobulina. En una realización la región variable de cadena ligera está unida a una región constante de cadena κ. En una realización la región variable de cadena pesada está unida a una región constante de cadena γ1, γ2, γ3 o γ4. Cualquiera de las regiones variables de inmunoglobulina descritas en esta invención, en realizaciones de la invención, puede estar unida a cualquiera de las regiones constantes anteriores.

En una realización de la invención, un agente inhibidor de IGF1 R que se pueda administrar a un paciente es AEW-541 (NVP-AEW- 541; NVP-AEW-541-NX-7):



(Novartis; East Hanover, NJ; véase el documento WO 2002/92599); o

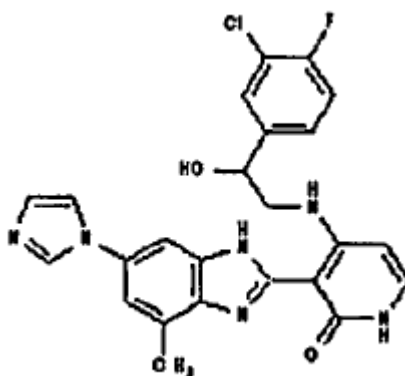


5 (documento WO 2003/39538).

En una realización de la invención un agente inhibidor de IGF1 R para administración a un paciente es cualquier ácido nucleico antisentido de IGF1 R. Por ejemplo, en una realización, el ácido nucleico anti-sentido de IGF1R es ATL-1101 (Antisense Therapeutics Ltd; Australia). En una realización, el ácido nucleico antisentido de IGF1R anti-sentido comprende cualquiera de las siguientes secuencias de nucleótidos: 5'-ATCTCTCCGCTTCCTTTC-3' (nº ID SEC: 99), 5'-ATCTCTCCGCTTCCTTTC-3' (nº ID SEC: 100), 5'-ATCTCTCCGCTTCCTTTC-3' (nº ID SEC: 101) o cualquiera ácido nucleico antisentido de IGF1R descrito en cualquiera de los siguientes documentos: solicitud de patente publicada de Estados Unidos nº US20030096769; solicitud internacional publicada nº WO 2003/100059; Fogarty y col., Antisense Nucleic Acid Drug Dev. 2002 Dec;12(6):369-77; White y col., J Invest Dermatol. 2002 Junio; 118(6):1003-7; White y col., Antisense Nucleic Acid Drug Dev. 2000 Junio;10(3):195-203; o Wraight y col., Nat Biotechnol. 2000 Mayo;18(5):521-6.

En una realización de la invención un agente inhibidor de IGF1R que se puede administrar a un paciente en un procedimiento de acuerdo con la invención es un anticuerpo anti-IGF-I ó II; por ejemplo, cualquier anticuerpo descrito en el documento WO 2003/93317 o EP00492552.

El alcance de la presente invención incluye cualquier compuesto inhibidor de quinasa descrito en las solicitudes internacionales publicadas WO 2004/030627 o WO 2004/030625. En una realización el inhibidor de quinasa es (±)-4-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-[6-(imidazol-1-il)-4-metil-1H-benzimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona:



(de forma opcional en combinación con paclitaxel o con cetuximab).

En una realización de la invención el agente inhibidor de IGF1R es un fragmento soluble de IGF1R (por ejemplo, aminoácidos 30-902 de IGF1R) o ARNsi (ARN de pequeña interferencia) frente a IGF-1R.

5 En una realización IGF1R comprende la secuencia de aminoácidos descrita en el número de acceso al banco de genes: XM_052648 o NM_000612.

La presente invención también incluye realizaciones en las que el paciente recibe un agente inhibidor de IGF1R junto con uno o más agentes anticáncer, incluyendo, pero sin limitarse a estos paclitaxel, talidomida, docetaxel, gefitinib, temozolomida, lonafamib, tipifarnib, letrozol, doxorubicina, cisplatina, oxaliplatina, camptotecán, topotecán, etopósido, vincristina, vinblastina, raloxifén, gemcitabina, ácido retinoico, tamoxifén, trastuzumab, cetuximab u octreotida; o procedimientos terapéuticos anticáncer incluyendo, pero sin limitarse a estos, tumorectomía quirúrgica o terapia de radiación anti-cáncer. La presente invención incluye además realizaciones en las que se administran dos o más agentes inhibitorios de IGF1R en asociación uno con otro.

15 El término “en asociación” indica que los componentes de las combinaciones de la invención se pueden formular en una composición simple para liberación simultánea o formularse por separado en dos o más composiciones (por ejemplo, un kit). Adicionalmente cada componente de una combinación de la invención se puede administrar a un sujeto en un momento diferente a cuando se administra el otro componente; por ejemplo, cada administración se puede aplicar no simultáneamente a distintos intervalos durante un periodo dado de tiempo. Además los componentes separados se pueden administrar a un sujeto por la misma o por diferente ruta (por ejemplo, por vía oral, intravenosa, intratumoral).

Generación de anticuerpos

Se puede usar cualquier procedimiento adecuado para obtener un anticuerpo con las propiedades biológicas deseadas para inhibir IGF1R. Es deseable preparar anticuerpos monoclonales (mAbs) a partir de diversos huéspedes de mamíferos, tales como ratones, roedores, primates, seres humanos, etc. Se puede encontrar la descripción de técnicas para la preparación de tales anticuerpos monoclonales, por ejemplo, en Stites, y col. (eds.) BASIC AND CLINICAL IMMUNOLOGY (4ª edición) Lange Medical Publications, Los Altos, CA, y referencias citadas en la misma; Harlow y Lane (1988) ANTIBODIES: A LABORATORY MANUAL CSH Press; Goding (1986) MONOCLONAL ANTIBODIES: PRINCIPLES AND PRACTICE (2ª ed.) Academic Press, Nueva York, NY. Por tanto, se pueden obtener anticuerpos monoclonales mediante una variedad de técnicas familiares para los investigadores especialistas en la técnica. De forma típica se immortalizan células del bazo de un animal inmunizado con un antígeno deseado, habitualmente mediante fusión con una célula del mieloma. Véase Kohler y Milstein (1976) Eur. J. Immunol. 6:511-519. Procedimientos alternativos de immortalización incluyen transformación con virus Epstein Barr, oncogenes o retrovirus, u otros procedimientos conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Doyle, y col. (ed. 1994 y suplementos periódicos) CELL AND TISSUE CULTURE: LABORATORY PROCEDURES, John Wiley y Sons, Nueva York, NY. Se seleccionan colonias que surgen de células immortalizadas simples para la producción de anticuerpos de la especificidad y afinidad deseadas para el antígeno, y se puede mejorar el rendimiento de los anticuerpos monoclonales producidos por estas células mediante diversas técnicas, incluyendo inyección en la cavidad peritoneal de un huésped vertebrado. De forma alternativa se pueden aislar secuencias de ADN que codifican un anticuerpo monoclonal o un fragmento de unión al mismo seleccionando una biblioteca de ADN de células B humanas de acuerdo, por ejemplo, con el protocolo general descrito por Huse, y col. (1989) Science 246:1275-1281. Se pueden generar anticuerpos modificados, por ejemplo, introduciendo mutaciones en ADN que codifican una cadena de inmunoglobulina, por ejemplo, con uso de técnicas biológicas recombinantes convencionales.

45 Otras técnicas adecuadas implican la selección de bibliotecas de anticuerpos en fagos o vectores similares. Véase, por ejemplo, Huse y col., Science 246:1275-1281 (1989); y Ward y col., Nature 341 :544-546 (1989). Se pueden usar los polipéptidos y anticuerpos de la presente invención con o sin modificación, incluyendo anticuerpos

quiméricos o humanizados. Frecuentemente los polipéptidos y anticuerpos estarán marcados por unión, bien covalente o no covalente, a una sustancia que proporciona una señal detectable. Se conocen una amplia variedad de etiquetas y técnicas de conjugación y se describen de forma extensiva tanto en la bibliografía científica como en patentes. Etiquetas adecuadas incluyen radionúclidos, enzimas, sustratos, cofactores, inhibidores, restos fluorescentes, restos quimioluminiscentes, partículas magnéticas y similares. Patentes que describen el uso de tales etiquetas incluyen las patentes de Estados Unidos nº 3.817.837; 3.850.752; 3.939.350; 3.996.345; 4.277.437; 4.275.149; y 4.366.241. También se pueden producir inmunoglobulinas recombinantes, véase la patente de Estados Unidos de Cabilly nº 4.816.567; y Queen y col. (1989) Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 86:10029- 10033; o prepararse en ratones transgénicos, véase Mendez y col. (1997) Nature Genetics 15:146-156. Son bien conocidos en la técnica procedimientos adicionales para la producción de anticuerpos quiméricos, humanizados y humanos. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos nº 5.530.101, expedida a Queen y col, patente de Estados Unidos nº 5.225.539, expedida a Winter y col, patente de Estados Unidos nº 4.816.397 expedida a Boss y col, todas ellas se incorporan por referencia en su totalidad.

Análisis de tumor

Los procedimientos del presente procedimiento comprenden la determinación de si las células tumorales comprenden uno o más de las siguientes características:

- (i) fosforilación de IRS-1 en tirosina 896;
- (ii) fosforilación de IRS-1 en tirosina 612; o
- (iii) fosforilación de IRS-1 en cualquier tirosina;

Las células tumorales se pueden ensayar para determinar si están presentes algunas de estas características mediante cualquiera de los distintos procedimientos conocidos habitualmente en la técnica. En una realización, se puede determinar la fosforilación de IRS-1 en tirosina mediante análisis western blot con un anticuerpo anti-fosfotirosina. Por ejemplo, se encuentran comercialmente disponibles en PerkinElmer Life y Analytical Sciences, Inc. (Boston, MA) anticuerpos anti-fosfotirosina PY20, PT66 y P-Try-100; y se encuentra comercialmente disponible anticuerpo anti-fosfotirosina 4G10 en Upstate Cell Signaling Solutions (Waltham, MA). El análisis Western blot es un procedimiento convencional que es bien conocido en la técnica. En una realización se puede determinar la fosforilación de IRS-1 en tirosina mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) o inmunoprecipitación.

Se encuentra disponibles muchas referencias que proporcionan directrices para la aplicación de las anteriores técnicas (Kohler y col, Hybridoma Techniques (Cold Spring Harbor Laboratory, Nueva York, 1980); Tijssen, Practice and Theory of Enzyme Immunoassays (Elsevier, Amsterdam, 1985); Campbell, Monoclonal Antibody Technology (Elsevier, Amsterdam, 1984); Hurrell, Monoclonal Hybridoma Antibodies: Techniques and Applications (CRC Press, Boca Raton, FL, 1982); Zola, Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques, páginas 147-158 (CRC Press, Inc., 1987)).

Dosificación

En una realización se administra a un paciente un agente inhibidor de IGF1R a una "dosificación terapéuticamente efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" que inhibe preferiblemente una enfermedad o afección (por ejemplo, crecimiento del tumor) en alguna extensión, preferiblemente en al menos aproximadamente 20%, más preferiblemente en al menos aproximadamente 40%, incluso más preferiblemente en al menos aproximadamente 60%, y todavía más preferiblemente en al menos aproximadamente 80-100% respecto a sujetos no tratados. En una realización de la invención, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" o "dosificación terapéuticamente efectiva" significa aquella cantidad o dosificación de un agente inhibidor de IGF1R (por ejemplo, un anticuerpo anti-IGF1R o fragmento de unión al antígeno del mismo) que dará lugar a una respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, sujeto o huésped que se pretenda por parte del administrador (tal como un investigador, doctor o veterinario) que incluya cualquier alivio medible de los signos, síntomas y/o indicios clínicos de cáncer (por ejemplo, crecimiento del tumor) y/o la prevención, ralentización o retención del progreso o metástasis de cáncer en cualquier grado. La capacidad de un agente inhibidor de IGF1R para inhibir el cáncer se puede evaluar en una sistema de modelo animal predictivo de la eficacia en tumores humanos. De forma alternativa, la eficacia se puede evaluar mediante examen de la capacidad de un tratamiento de la invención o cualquier componente del mismo para inhibir el crecimiento de células tumorales *in vitro* mediante ensayos bien conocidos por el facultativo especialista. Un especialista en la técnica sería capaz de determinar tales cantidades en base a factores tales como el tamaño del sujeto, la gravedad de los síntomas del sujeto y la composición particular o ruta de administración seleccionada.

Un facultativo puede usar cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica para medir la efectividad de un esquema de dosificación particular de un agente inhibidor de IGF1R. Por ejemplo, el tamaño del tumor se puede determinar en una ruta no invasiva, tal como por rayos X, barrido de tomografía por emisión de positrones (PET); barrido de tomografía computarizada (CT) o generación de imágenes de resonancia magnética (MRI).

Un cáncer o una célula tumoral “responde” a un agente inhibidor de IGF1R si el agente puede proporcionar cualquier alivio medible de los signos, síntomas y/o indicios clínicos de cáncer (por ejemplo, crecimiento del tumor) y/o la prevención, ralentización o retención de la progresión o metástasis de cáncer en cualquier grado.

Los regímenes de dosificación se pueden ajustar para proporcionar la respuesta deseada óptima (por ejemplo, una respuesta terapéutica). Por ejemplo se puede administrar una dosis, se pueden administrar varias dosis divididas en el tiempo o se puede reducir o aumentar proporcionalmente la dosis según se indique por exigencias de la situación terapéutica. Es especialmente ventajoso formular composiciones para vía parenteral en forma unitaria de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación.

Un facultativo o veterinario especialista en la técnica puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el facultativo o veterinario podría comenzar con dosis de un agente inhibidor de IGF1R usadas en la composición farmacéutica a niveles inferiores que las requeridas con el fin de conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar de forma gradual la dosificación hasta que se consiga el efecto deseado. La efectividad de una dosis o régimen de tratamiento dados del agente inhibidor de IGF1R se puede determinar, por ejemplo, determinando si el tumor tratado en el paciente retrocede o bien o deja de crecer.

En una realización de la invención la administración de un agente inhibidor de IGF1R es mediante inyección próxima al sitio de la diana (por ejemplo, el tumor). En una realización se administra una dosis diaria terapéuticamente efectiva de agente inhibidor de IGF1R o composición farmacéutica del mismo como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más sub-dosis administradas por separado a intervalos apropiados a lo largo del día. En una realización una dosificación “terapéuticamente efectiva” de cualquier anticuerpo anti-IGFR (por ejemplo, 19D12/15H12 LCF/HCA) se encuentra en el intervalo de aproximadamente 3 mg/kg (peso corporal) a aproximadamente 20 mg/kg (por ejemplo, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg/kg, 15 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg o 20 mg/kg) por día. En una realización una “dosificación terapéuticamente efectiva” de un agente quimioterapéutico (por ejemplo, un agente inhibidor de IGF1R) es siempre y cuando sea posible como se describe en Physicians' Desk Reference 2003 (Thomson Healthcare; 57ª edición (1 de Noviembre de 2002)) que se incorpora a esta invención por referencia. Por ejemplo en una realización de la invención una dosificación terapéuticamente efectiva de NVP-ADW-742 es aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día (por ejemplo, 5 mg/kg/día, 10 mg/kg/día, 15 mg/kg/día, 20 mg/kg/día, 25 mg/kg/día, 30 mg/kg/día, 35 mg/kg/día, 40 mg/kg/día, 45 mg/kg/día).

Procedimientos terapéuticos y administración

Se puede usar un agente inhibidor de IGF1R para inhibir o reducir el crecimiento o proliferación de cualquier célula, tal como una célula maligna, ya sea *in vitro* (por ejemplo, en cultivo de células) o *in vivo* (por ejemplo, dentro del cuerpo de un sujeto que sufre de una enfermedad mediada por expresión o actividad elevada de IGF1R o por expresión elevada de su ligando (por ejemplo, IGF-I o IGF-II)). Se puede conseguir tal inhibición o reducción del crecimiento o proliferación de una célula poniendo en contacto la célula con el agente inhibidor de IGF1R.

En una realización un agente inhibidor de IGF1R es para el tratamiento de cáncer en un paciente que se caracteriza por uno o más de las siguientes características: (i) fosforilación de IRS-1 en tirosina 896; (ii) fosforilación de IRS-1 en tirosina 612; o (iii) fosforilación de IRS-1 en cualquier tirosina. Por ejemplo, en una realización, el cáncer es cáncer de vejiga, cáncer de Wilm, cáncer de huesos, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de endometrio, mieloma múltiple, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer colorrectal, cáncer de mama (receptor de estrógeno⁺ o receptor de estrógeno⁻), cáncer de cuello uterino, sarcoma sinovial, cáncer de ovarios, cáncer de páncreas, neuroblastoma, rabdomiosarcoma, osteosarcoma, diarrea asociada con tumor carcinoide metastásico o de péptido intestinal vasoactivo (por ejemplo, síndrome de VIPoma o Werner-Morrison).

En una realización esto se determina inicialmente si un paciente prospectivo es tratado con un agente inhibidor de IGF1R que sufre de una variedad de cáncer que es conocido habitualmente por mostrar una de las siguientes características: (i) fosforilación de IRS-1 en tirosina 896; (ii) fosforilación de IRS-1 en tirosina 612; o (iii) fosforilación de IRS-1 en cualquier tirosina. Si se determina que el paciente sufre de un cáncer conocido que se caracteriza por una o más de las 6 características indicadas anteriormente, el paciente se selecciona para el tratamiento con un agente inhibidor de IGF1R. Un tipo de tumor puede ser conocido por comprender cualquiera de las características enumeradas, por ejemplo, si se establece en la bibliografía científica (por ejemplo, revistas periódicas o libros de textos) o si se conoce habitualmente en la técnica por parte de facultativos especialistas o si tal característica se ha observado alguna vez en uno o varios pacientes o tumores, o si se pueden inferir de forma razonable a partir de los datos experimentales (por ejemplo, datos *in vitro* o *in vivo* que incluyen datos animales).

En una realización de la invención se analiza un tumor individual del paciente prospectivo y se determina si el tumor muestra una o más de las 6 características: (i) fosforilación de IRS-1 en tirosina 896; (ii) fosforilación de IRS-1 en tirosina 612; (iii) fosforilación de IRS-1 en cualquier tirosina. En esta realización si se determina que el tumor del paciente está determinado por caracterizarse por una o más de las seis características indicadas anteriormente, el paciente se selecciona para el tratamiento con un agente inhibidor de IGF1 R.

Las células de un tumor de paciente particular pueden obtenerse quirúrgicamente, por ejemplo, por biopsia quirúrgica. Por ejemplo, se puede tomar una biopsia de tumor por biopsia endoscópica, biopsia excisional o incisional o biopsia por aspiración con aguja fina (FNA).

5 El término "paciente" o "sujeto" incluye cualquier organismo, preferiblemente un animal, más preferiblemente un mamífero (por ejemplo, rato, ratón, perro, gato, conejo) y lo más preferiblemente un ser humano.

Como se estableció anteriormente en una realización de la invención, cuando sea posible, se administra un agente inhibidor de IGF1 R a un sujeto de acuerdo con Physicians' Desk Reference 2003 (Thomson Healthcare; 57ª edición (1 de Noviembre de 2002)) o como se describe en este documento.

10 Se puede administrar un agente inhibidor de IGF1 R mediante una ruta invasiva tal como mediante inyección (véase anteriormente). La administración mediante una ruta no invasiva (por ejemplo, por vía oral; por ejemplo, en una píldora, cápsula o comprimido) se encuentra también dentro del alcance de la presente invención. En una realización de la invención se administra un anticuerpo anti-IGF1 R (por ejemplo, 15H12/19D12 LCF/HCA), o composición farmacéutica del mismo por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraarterial o intratumoral.

15 Se puede administrar un agente inhibidor de IGF1R con dispositivos médicos conocidos en la técnica. Por ejemplo se puede administrar una composición farmacéutica de la invención mediante inyección con una aguja hipodérmica.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar con un dispositivo de inyección hipodérmico sin aguja; tal como los dispositivos desvelados en las patentes de Estados Unidos números 6.620.135; 6.096.002; 5.399.163; 5.383.851; 5.312.335; 5.064.413; 4.941.880; 4.790.824 o 4.596.556.

20 Ejemplos de implantes y módulos bien conocidos para administración de composiciones farmacéuticas incluyen: patente de Estados Unidos número 4.487.603, que describe una bomba de microinfusión implantable para dispensación de la medicación a una velocidad controlada; patente de Estados Unidos nº 4.447.233, que describe una bomba de infusión de la medicación para liberación de la medicación a una velocidad de infusión exacta; patente de Estados Unidos nº 4.447.224, que describe un equipo de infusión implantable de flujo variable para liberación
25 continua de fármaco; patente de Estados Unidos nº 4.439.196, que describe un sistema de liberación de fármaco osmótico que presenta compartimentos multi-cámara. Son bien conocidos por los especialistas en la técnica muchos implantes, sistemas de liberación y módulos de otros tipos.

Composiciones farmacéuticas

30 Se puede incorporar un agente inhibidor de IGF1R en una composición farmacéutica, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, adecuado para administración a un sujeto *in vivo*. El alcance de la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que son adecuadas para ser administradas a un sujeto por cualquier ruta incluyendo, por ejemplo, oral, ocular, tópica, pulmonar (inhalación), inyección intratumoral, inyección intravenosa, inyección subcutánea o inyección intramuscular.

35 Para información general en lo concerniente a las formulaciones, véanse, por ejemplo, Gilman, y col., (eds.) (1990), *The Pharmacological Bases of Therapeutics*, 8th Ed., Pergamon Press; A. Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edición, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.; Avis, y col., (eds.) (1993) *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications* Dekker, New York; Lieberman, y col., (eds.) (1990). *Formas de dosificación farmacéuticas: Tablets* Dekker, New York; y Lieberman, y col., (eds.) (1990), *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems* Dekker, Nueva York, Kenneth A. Walters (ed.) (2002) *Dermatological and Transdermal Formulations (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)*, vol 119, Marcel Dekker.

40 Los vehículos farmacéuticamente son convencionales y son muy conocidos en la técnica. Ejemplos incluyen vehículos acuosos y no acuosos, estabilizantes, antioxidantes, disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antimicrobianos, tampones, proteínas del suero, agentes de retardo isotónicos y de la absorción, y similares que son fisiológicamente compatibles. Preferiblemente el vehículo es adecuado para inyección
45 en el cuerpo del individuo.

Ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol propilenglicol, polietilenglicol y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, con el uso de
50 materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y con el uso de tensioactivos.

Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; y antioxidantes solubles en aceite tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno
55 butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, y similares; y agentes quelantes metálicos, tales como ácido cítrico, ácido etilendiamintetracético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

La prevención de la presencia de microorganismos se puede asegurar tanto por procedimientos de esterilización como con la inclusión de diversos agentes antimicrobianos tales como EDTA, EGTA, parabeno, clorobutanol, ácido fenolsórbico y similares.

5 Tampones adecuados que se pueden incluir en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen tampones basados en L-histidina, tampones basados en fosfato (por ejemplo, solución salina tamponada con fosfato, pH ~ 7), tampones basados en sorbato o tampones basados en glicina.

Proteínas de suero que se pueden incluir en las composiciones farmacéuticas de la invención pueden incluir albúmina de suero humano.

10 También se pueden incluir agentes isotónicos tales como azúcares (por ejemplo, sacarosa), etanol, polialcoholes (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, manitol o sorbitol), citrato de sodio o cloruro de sodio (por ejemplo, solución tamponada) en las composiciones farmacéuticas de la invención. En una realización de la invención el azúcar, por ejemplo, glucosa o sacarosa está presente a una concentración alta (por ejemplo, aproximadamente 10-100 mg/ml, por ejemplo 50 mg/ml, 60 mg/ml o 70 mg/ml).

15 Se puede conseguir la absorción prolongada de una forma farmacéutica inyectable con la inclusión de agentes que retardan la absorción tales como monoestearato de aluminio y/o gelatina.

Se pueden preparar también dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos y en aceites.

20 Vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Es bien conocido en la técnica el uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas.

25 Se pueden preparar soluciones inyectables estériles que comprenden un anticuerpo anti-IGF1R mediante incorporación del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo en la cantidad requerida en un disolvente apropiado, de forma opcional con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de microfiltración por esterilización. Por lo general se preparan dispersiones mediante incorporación del anticuerpo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los procedimientos preferidos de preparación son secado a vacío y secado por congelación (liofilización) que dan un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado en una solución del mismo filtrada en condiciones de esterilidad previamente.

30 En una realización de la invención un anticuerpo anti-IGF1R de la invención está en una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho anticuerpo, un tampón y sacarosa. Por ejemplo, en una realización de la invención el tampón es uno cualquiera de tampón fosfato, tampón citrato, tampón histidina, tampón glicina o tampón acetato. La formulación farmacéutica puede encontrarse en cualquier intervalo de pH adecuado. En una realización de la invención el pH es 5,0, 5,5, 6,0, 7,5, o estar entre aproximadamente 5,5 y aproximadamente 6 o entre aproximadamente 5 y aproximadamente 7.

35 Se puede administrar por vía oral un agente inhibidor de IGF1R que incluye un anticuerpo anti-IGF1R o fragmento de unión al antígeno del mismo. Las composiciones farmacéuticas para administración por vía oral pueden contener, además de la composición ligante, aditivos tales como almidón (por ejemplo, almidón de patata, maíz o trigo, o celulosa), derivados de almidón (por ejemplo, celulosa microcristalina o sílice), azúcares (por ejemplo, lactosa), talco, estearato, carbonato de magnesio o fosfato de calcio. Con el fin de asegurar que las composiciones para vía oral que comprenden un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la invención sean bien toleradas por el sistema digestivo del paciente, se pueden incluir generadores de mucus o resinas. Puede ser también deseable mejorar la tolerancia por la formulación del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno en una cápsula que sea insoluble en los jugos gástricos. Se prepara una composición farmacéutica ejemplo de esta invención en la forma de una cápsula mediante llenado de una cápsula de gelatina dura de dos piezas convencional con el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la invención en forma de polvo, lactosa, talco y estearato de magnesio. Se ha descrito la administración por vía oral de inmunoglobulinas (Foster, y col., (2001) Cochrane Database System rev. 3:CD001816).

50 Se puede incluir también un agente inhibidor de IGF1R en una composición farmacéutica para administración por vía tópica. Formulaciones adecuadas para administración por vía tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel en el lugar donde se requiere el tratamiento, tales como linimentos, lociones, cremas, ungüentos o pastas, y gotas adecuadas para administración al ojo, oído o nariz.

55 Las gotas pueden comprender soluciones o suspensiones acuosas estériles u oleosas estériles y se pueden preparar mediante disolución de un agente inhibidor de IGF1R en una solución acuosa adecuada de un agente bactericida y/o fungicida y/o cualquier otro conservante adecuado, e incluye preferiblemente un agente tensioactivo. La solución resultante se puede clarificar luego por filtración.

Lociones de acuerdo con la presente invención incluyen aquellas adecuadas para aplicación a la piel u ojo. Una loción ocular puede comprender una solución acuosa estéril que contiene de forma opcional un bactericida y se puede preparar mediante procedimientos similares a aquellos para la preparación de gotas. Lociones o linimentos para aplicación a la piel pueden incluir también un agente para secado y para enfriar la piel, tal como un alcohol o acetona, y/o un humectante tal como glicerol o un aceite tal como aceite de ricino o aceite de cacahuete.

Cremas, ungüentos o pastas de acuerdo con la presente invención son formulaciones semisólidas del ingrediente activo para aplicación externa. Estas se pueden preparar mezclando un agente inhibidor de IGF1R en forma finamente dividida o en forma de polvo, solo o en solución o suspensión en un fluido acuoso o no acuoso, con la ayuda de maquinaria adecuada, con una base grasa o no grasa. La base puede comprender hidrocarburos tales como parafina dura, blanda o líquida, glicerol, cera de abejas, un jabón metálico; un mucílago; un aceite de origen natural tal como aceite de almendras, maíz, cacahuete, ricino u oliva; grasa de lana o sus derivados, o un ácido graso tal como ácido esteárico u oleico junto con un alcohol tal como propilenglicol o macrogeles. La formulación puede incorporar cualquier agente tensioactivo adecuado tal como un tensioactivo aniónico, catiónico o no iónico tal como ésteres de sorbitán o derivados de polioxietileno de los mismos. Se pueden incluir también agentes de suspensión tales como gomas naturales, derivados de celulosa o materiales inorgánicos tales como sílices silíceas y otros ingredientes tales como lanolina.

Se puede administrar también un agente inhibidor de IGF1R por inhalación. Una composición farmacéutica para inhalación puede ser un aerosol. Una composición farmacéutica ejemplo para inhalación de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la invención puede incluir: un recipiente aerosol con una capacidad de 15 a 20 ml que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la invención, un agente lubricante, tal como polisorbato 85 o ácido oleico, dispersado en un propelente, tal como freón, preferiblemente en una combinación de 1,2-diclorotetrafluoroetano y difluoroclorometano. Preferiblemente la composición se encuentra en un recipiente aerosol apropiado adaptado para administración por vía intranasal o inhalación por vía oral.

Kits y artículos de fabricación

Kits y artículos de fabricación de la presente invención incluyen un agente inhibidor de IGF1R, preferiblemente combinado con un vehículo farmacéuticamente aceptable, en una formulación farmacéutica, más preferiblemente en una forma de dosificación farmacéutica tal como una píldora, un polvo, un líquido inyectable, un comprimido, gránulos dispersables, una cápsula, un sello o un supositorio. Véase por ejemplo, Gilman y col. (eds.) (1990), *The Pharmacological Bases of Therapeutics*, 8ª edición, Pergamon Press; y Remington's *Pharmaceutical Sciences*, véase anteriormente, Easton; Penn; Avis y col. (eds.) (1993) *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medication* Dekker, Nueva York; Lieberman y col. (eds.) (1990) *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* Dekker, Nueva York; y Lieberman y col. (eds.) (1990), *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems* Dekker, Nueva York.

Los kits y artículos de fabricación de la presente invención también incluyen información, por ejemplo, en la forma de una inserción en el envase o etiqueta, que indica que la diana del agente inhibidor de IGF1R es IGF1R. El término "diana" indica que el agente reduce o inhibe la unión al ligando, actividad de la quinasa, expresión o cualquier otra actividad biológica de IGF1R de algún modo. La inserción o etiqueta pueden ser de cualquier forma, tal como papel o sobre medio electrónico tal como un medio grabado magnéticamente (por ejemplo, un disco magnético flexible) o un CD-ROM.

La etiqueta o inserción pueden incluir también otra información concerniente a las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación en el kit o artículo de fabricación.

En general tal información ayuda a pacientes y facultativos en el uso de las composiciones farmacéuticas descritas y formas de dosificación de forma efectiva y segura. Por ejemplo, se puede suministrar la siguiente información referente al agente inhibidor de IGF1R en la inserción: parámetros farmacocinéticos, farmacodinámicos, estudios clínicos, parámetros de eficacia, indicaciones y uso, contraindicaciones, avisos, precauciones, reacciones adversas, sobredosis, dosificación y administración apropiadas, cómo administrar, condiciones de conservación apropiadas, referencias e información de patente.

Ejemplos

En este ejemplo se comparó el nivel de fosforilación de IRS-1 en tejido de tumor de pulmón humano con el de muestras de tejido normal y se encontró que es mayor en células tumorales que en células normales. Igualmente se correlacionó la eficacia *in vivo* del anticuerpo anti-IGF1R 19D12/15H12 LCF/HCA con la capacidad del IGF-1 para provocar la fosforilación de IRS-1. Además se evaluó el nivel de expresión de ARNm de IGF-II en 56 muestras de tejido de ovario y colorrectal normal y canceroso diferentes y se encontró que es mayor en varias muestras de tejido tumoral.

Preparación de lisado tumoral. Se pesaron en primer lugar tejidos tumorales y se pulverizaron en polvo fino con un pulverizador pre-enfriado en hielo seco. Se transfirieron los polvos tumorales a un tubo y se añadió 4,5 volúmenes de tampón A (es decir, 450 µl de tampón A por 100 mg de tejido). Se sometieron las muestras a ultrasonidos durante 30 segundos, se añadió 0,5 volúmenes de tampón B (es decir, adición de 50 µl de tampón B

por 100 mg de polvo de tejido), y se agitaron las muestras a 13.000 rpm durante 20 minutos a 4° C tras incubación en hielo durante 30 minutos. Se recogieron los sobrenadantes y se determinaron las concentraciones de proteína de los lisados por ensayo Bio-Rad.

- 5 Tampón A: Hepes 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, glicerol al 5%, MgCl₂ 1,5 mM, vanadato de sodio 2 mM, NaF 5 mM, inhibidores de proteasa (2 veces EDTA completo C concentrado del catálogo de Roche 1873850), cocktail 1 de inhibidor de fosfatasa (Sigma p2850), cocktail 2 de inhibidor de fosfatasa (Sigma p5726).

Tampón B: tampón A más Triton-100 al 10%.

- 10 **Preparación de lisado de cultivo celular.** Se lavaron las células en PBS una vez, se lisaron en tampón que contiene Hepes 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, glicerol al 10%, Triton X-100 al 1%, MgCl₂ 1,5 mM, Na₃VO₄ 2 mM y cocktail de inhibidor de proteasa (Complete™, Roche Diagnostics GmbH; Mannheim, Alemania). Se agitaron muestras a 13.000 rpm durante 10 minutos a 4° C tras incubación en hielo durante 30 minutos. Se recogieron los sobrenadantes y se determinaron las concentraciones de proteína de los lisados por ensayo Bio-Rad.

- 15 **Análisis Western.** Se separaron cantidades iguales de lisados de células o tumorales en un SDS-PAGE, se transfirió a filtros de nitrocelulosa, se tentó con anticuerpos deseados, y se visualizó por ECL (Amersham; Piscataway, NJ). Los anticuerpos para detección de IGF-1 eran de Santa Cruz Biotechnology (Santa Cruz, CA). Anticuerpos contra fosfo-IRS1 [pY896] y fosfo-IRS1 [pY612] eran de Biosource (Camarillo, CA).

- 20 **Medida de la proteína IGF-II.** Se sembraron células de diversas líneas celulares en placas T-175 en medio que contiene FBS al 10%. Después de obtener células se cambió el medio a medio sin suero. Se recogió el medio se agitó el detritus y se liofilizaron los sobrenadantes. Se tripsinizaron las células en las placas y se sometieron a recuento. Se añadió agua a cada muestra de sobrenadante liofilizada (1 ml/2 x 10⁷ células). Se midió IGF-II usando el kit ELISA de IGF-II de DSL (DSL-10-2600). Se determinaron cantidades de IGF-II con la curva estándar y se registraron como nanogramo de IGF-II por 1 x 10⁶ células.

- 25 **Medida de ARNm de IGF-II.** Se prepararon ARN de muestras tumorales y se sintetizaron ADNc. Se analizó la expresión de IGF-II en 20 ng de muestra de ADNc en un ensayo de PCR con 5'-nucleasa fluorogénico con sondas y cebadores específicos usando el sistema de detección de secuencia ABI Prism 7700 (Applied Biosystems; Foster City, CA). Se normalizaron los números CT mediante determinación de expresión de ARNm de Ubiquitina (gen de referencia) en todas las muestras:

IGF2/directo: AGGAGCTCGAGGCGTTCAG (n° ID SEC: 102)

IGF2/inverso: GTCTTGGGTGGGTAGAGCAATC (n° ID SEC: 103)

- 30 Sonda: AGGCCAAACGTCACCGTCCCC (n° ID SEC: 104)

- 35 **Modelos de xenoinjerto en ratones.** Se inocularon subcutáneamente de cuatro a cinco millones de células tumorales humanas (H322, H838, A2780, ES2, MCF7, SW527, SK-N-AS, SK-N-MC) en Matrigel en cada ratón desnudo. Cuando el tamaño del tumor alcanzaba al menos aprox. 50 mm³, se inició el tratamiento con 19D12/15H12 LCF/HCA y se continuó con dosificación dos veces por semana. Se inyectó en cada ratón desnudo 19D12/15H12 LCF/HCA por vía intraperitoneal, a 0,004 mg/ratón, 0,02 mg/ratón, 0,1 mg/ratón o 0,5 mg/ratón. Se midieron los volúmenes de tumor por Labcat.

- 40 **Nivel de fosforilación de IRS-1 en cáncer de pulmón humano y muestras de tejido normal.** Se obtuvieron de pacientes doce pares de muestras de tejido de pulmón humano normal y canceroso. Se prepararon lisados celulares a partir de las muestras de tejido y se sometieron a análisis western blot, con tinción con anti-fosfo-IRS1 [pY896] como se describió anteriormente. También se midió IRS-1 mediante tinción con un anticuerpo anti-IRS.

Los datos de western blot generados en estos experimentos se indican en la figura 1. En 6 de los 12 pares de muestras evaluadas (50%), se observaron mayores niveles de fosfo-IRS-1 en muestras de tejido tumoral que en la muestra de tejido normal correspondiente.

- 45 Se observaron resultados similares cuando se midió el nivel de fosforilación de IRS-1 en muestras de tejido colorrectal normal y canceroso. Las muestras de tejido colorrectal se evaluaron de forma esencialmente idéntica a las muestras de tejido de pulmón.

- 50 **Correlación de eficacia in vivo de 19D12/15H12 LCF/HCA con fosforilación de IRS-1.** Para evaluar la eficacia in vivo del anticuerpo 19D12/15H12LCF/HCA, se administraron a ratones desnudos que portan xenoinjertos de tumor humano el anticuerpo o un isótopo de control, y se evaluó el volumen del tumor en el tiempo como se describió anteriormente.

Para evaluar la fosforilación de IRS-1 en líneas de células tumorales, se cultivaron líneas celulares en presencia o ausencia de 100 ng/ml de IGF-1. Se prepararon luego lisados celulares de células A2780, ES2, H322, H838 y SK-N-AS y se evaluaron por análisis western blot como se describió anteriormente.

Los resultados de los experimentos de eficacia *in vivo* se indican en la figura 2. Se encontró que el anticuerpo 19D12/15H12LCF/HCA es efectivo en la inhibición del crecimiento de diversos tipos de tumores *in vivo* (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de ovarios, cáncer de mama, neuroblastoma).

5 Se indican en la figura 3 los resultados de los experimentos que miden la fosforilación de IRS-1 basal y estimulada por IGF-1 en células tumorales. Las líneas celulares A2780, H322 y SK-N-SA evaluadas mostraron la mayor fosforilación de IRS-1 basal y estimulada por IGF-1.

Las líneas celulares que eran más sensibles, *in vivo*, para la inhibición del crecimiento por 19D12/15H12 LHF/HCA (figura 2) fueron las que mostraban la mayor fosforilación de IRS-1 basal y estimulada por IGF-1 (figura 3).

Expresión de ARNm de IGF-II en muestras de tumor de ovario y colorrectal.

10 Se obtuvieron muestras de tejido de ovario y colorrectal normal y canceroso de múltiples pacientes de cáncer. Se evaluó la expresión del nivel de ARNm de IGF-II, por análisis Taqman, como se describió anteriormente. El nivel de expresión de ARNm de IGF-II de cada muestra de tejido de ovario se indica en la figura 4 y el nivel de expresión de ARNm de IGF-II en cada muestra de tejido colorrectal se describe en la figura 5. En estos
15 experimentos se encontró que el 20% de las muestras de tumor de ovarios sobreexpresan ARNm de IGF-II en comparación con muestras de tejido de ovarios normales. Se encontró que el cincuenta y tres por ciento de las muestras colorectales sobreexpresan ARNm de IGF-II en comparación con muestras colorectales normales adyacentes.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Schering Corporation

20 <120> BIOMARCADORES PARA PRESELECCIÓN DE PACIENTES PARA TERAPIA ANTI-IGF1R

<130> JB06257WI

<150> 60/633.156

<151> 2004-12-03

<160> 105

25 <170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 384

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Cadena ligera C de 19D12/15H12 modificado

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(384)

35 <400> 1

atg	tcg	cca	tca	caa	ctc	att	ggg	ttt	ctg	ctg	ctc	tgg	gtt	cca	gcc	48
Met	Ser	Pro	Ser	Gln	Leu	Ile	Gly	Phe	Leu	Leu	Leu	Trp	Val	Pro	Ala	
1				5				10						15		
tcc	agg	ggt	gaa	att	gtg	ctg	act	cag	agc	cca	gac	tct	ctg	tct	gtg	96
Ser	Arg	Gly	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ser	Val	
			20					25					30			
act	cca	ggc	gag	aga	gtc	acc	atc	acc	tgc	cgg	gcc	agt	cag	agc	att	144
Thr	Pro	Gly	Glu	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	
		35					40					45				
ggt	agt	agc	tta	cac	tgg	tac	cag	cag	aaa	cca	ggt	cag	tct	cca	aag	192
Gly	Ser	Ser	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Lys	
	50					55					60					
ctt	ctc	atc	aag	tat	gca	tcc	cag	tcc	ctc	tca	ggg	gtc	ccc	tcg	agg	240
Leu	Leu	Ile	Lys	Tyr	Ala	Ser	Gln	Ser	Leu	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	
65					70					75					80	
ttc	agt	ggc	agt	gga	tct	ggg	aca	gat	ttc	acc	ctc	acc	atc	agt	agc	288
Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	
				85				90						95		
ctc	gag	gct	gaa	gat	gct	gca	gcg	tat	tac	tgt	cat	cag	agt	agt	cgt	336
Leu	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Ala	Tyr	Tyr	Cys	His	Gln	Ser	Ser	Arg	
			100					105					110			
tta	cct	cac	act	ttc	ggc	caa	ggg	acc	aag	gtg	gag	atc	aaa	cgt	acg	384
Leu	Pro	His	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	

115

120

125

<210> 2

<211>128

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 2

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

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

Thr Pro Gly Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

Gly Ser Ser Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys
50 55 60

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

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

Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg
100 105 110

Leu Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
115 120 125

<210> 3

<211> 384

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena ligera D de 19D12/15H12 modificado

<220>

<221> CDS

10 <222> (1)...(384)

<400> 3

atg	tcg	cca	tca	caa	ctc	att	ggg	ttt	ctg	ctg	ctc	tgg	gtt	cca	gcc	48
Met	Ser	Pro	Ser	Gln	Leu	Ile	Gly	Phe	Leu	Leu	Leu	Trp	Val	Pro	Ala	
1				5				10					15			
tcc	agg	ggt	gaa	att	gtg	ctg	act	cag	agc	cca	gac	tct	ctg	tct	gtg	96
Ser	Arg	Gly	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ser	Val	
			20					25					30			
act	cca	ggc	gag	aga	gtc	acc	atc	acc	tgc	cgg	gcc	agt	cag	agc	att	144
Thr	Pro	Gly	Glu	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	
		35					40					45				
ggt	agt	agc	tta	cac	tgg	tac	cag	cag	aaa	cca	ggt	cag	tct	cca	aag	192
Gly	Ser	Ser	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Lys	
	50					55					60					
ctt	ctc	atc	aag	tat	gca	tcc	cag	tcc	ctc	tca	ggg	gtc	ccc	tcg	agg	240
Leu	Leu	Ile	Lys	Tyr	Ala	Ser	Gln	Ser	Leu	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	
65					70					75					80	
ttc	agt	ggc	agt	gga	tct	ggg	aca	gat	ttc	acc	ctc	acc	atc	agt	agc	288
Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	
				85				90						95		
ctc	gag	gct	gaa	gat	ttc	gca	gtg	tat	tac	tgt	cat	cag	agt	agt	cgt	336
Leu	Glu	Ala	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	His	Gln	Ser	Ser	Arg	
			100					105					110			
tta	cct	cac	act	ttc	ggc	caa	ggg	acc	aag	gtg	gag	atc	aaa	cgt	acg	384
Leu	Pro	His	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	
		115					120					125				

<210> 4

<211> 128

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 4

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

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

Thr Pro Gly Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

Gly Ser Ser Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys
50 55 60

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

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

Leu Glu Ala Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg
100 105 110

Leu Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
115 120 125

<210> 5

5 <211> 384

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena ligera E de 19D12/15H12 modificado

10 <220>

<221> CDS

<222> (1)...(384)

<400> 5

atg	tcg	cca	tca	caa	ctc	att	ggg	ttt	ctg	ctg	ctc	tgg	gtt	cca	gcc	48
Met	Ser	Pro	Ser	Gln	Leu	Ile	Gly	Phe	Leu	Leu	Leu	Trp	Val	Pro	Ala	
1			5					10					15			
tcc	agg	ggt	gaa	att	gtg	ctg	act	cag	agc	cca	ggt	acc	ctg	tct	gtg	96
Ser	Arg	Gly	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Gly	Thr	Leu	Ser	Val	
			20					25					30			
tct	cca	ggc	gag	aga	gcc	acc	ctc	tcc	tgc	cgg	gcc	agt	cag	agc	att	144
Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	
			35					40					45			
ggg	agt	agc	tta	cac	tgg	tac	cag	cag	aaa	cca	ggt	cag	gct	cca	agg	192
Gly	Ser	Ser	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	
			50					55					60			
ctt	ctc	atc	aag	tat	gca	tcc	cag	tcc	ctc	tca	ggg	atc	ccc	gat	agg	240
Leu	Leu	Ile	Lys	Tyr	Ala	Ser	Gln	Ser	Leu	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	
					70					75					80	
ttc	agt	ggc	agt	gga	tct	ggg	aca	gat	ttc	acc	ctc	acc	atc	agt	aga	288
Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	
				85					90						95	
ctg	gag	cct	gaa	gat	gct	gca	gcg	tat	tac	tgt	cat	cag	agt	agt	cgt	336
Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Ala	Ala	Ala	Tyr	Tyr	Cys	His	Gln	Ser	Ser	Arg	
			100					105							110	
tta	cct	cac	act	ttc	ggc	caa	ggg	acc	aag	gtg	gag	atc	aaa	cgt	aca	384
Leu	Pro	His	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	
			115					120					125			

<210> 6

<211> 128

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 6

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

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

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

Gly Ser Ser Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
50 55 60

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

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

Leu Glu Pro Glu Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg
100 105 110

Leu Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
115 120 125

<210> 7

<211> 384

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena ligera F de 19D12/15H12

<220>

<221> CDS

10 <222> (1)...(384)

<400> 7

atg tcg cca tca caa ctc att ggg ttt ctg ctg ctc tgg gtt cca gcc 48
Met Ser Pro Ser Gln Leu Ile Gly Phe Leu Leu Leu Trp Val Pro Ala
1 5 10 15

tcc agg ggt gaa att gtg ctg act cag agc cca ggt acc ctg tct gtg 96
Ser Arg Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Val
20 25 30

tct cca ggc gag aga gcc acc ctc tcc tgc cgg gcc agt cag agc att 144
Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

ggg agt agc tta cac tgg tac cag cag aaa cca ggt cag gct cca agg 192
Gly Ser Ser Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
50 55 60

ctt ctc atc aag tat gca tcc cag tcc ctc tca ggg atc ccc gat agg 240
Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Ile Pro Asp Arg
65 70 75 80

ttc agt ggc agt gga tct ggg aca gat ttc acc ctc acc atc agt aga 288
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg
85 90 95

ctg gag cct gaa gat ttc gca gtg tat tac tgt cat cag agt agt cgt 336
Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg
100 105 110

tta cct cac act ttc ggc caa ggg acc aag gtg gag atc aaa cgt aca 384
Leu Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
115 120 125

<210> 8

<211> 128

<212> PRT

5 <213> Secuencia sintética

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 8

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

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

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

Gly Ser Ser Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
50 55 60

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

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

Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg
100 105 110

Leu Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
115 120 125

<210> 9

<211> 411

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada A de 19D12/15H12

<220>

<221> CDS

10 <222> (1)...(411)

<400> 9

atg gag ttt ggg ctg agc tgg gtt ttc ctt gtt gct ata tta aaa ggt	48
Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly	
1 5 10 15	
gtc cag tgt gag gtt cag ctg gtg cag tct ggg gga ggc ttg gta aag	96
Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys	
20 25 30	
cct ggg ggg tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc	144
Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe	
35 40 45	
agt agc ttt gct atg cac tgg gtt cgc cag gct cca gga aaa ggt ctg	192
Ser Ser Phe Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu	
50 55 60	
gag tgg ata tca gtt att gat act cgt ggt gcc aca tac tat gca gac	240
Glu Trp Ile Ser Val Ile Asp Thr Arg Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp	
65 70 75 80	
tcc gtg aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac tcc	288
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser	
85 90 95	
ttg tat ctt caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac act gct gtg tat	336
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr	
100 105 110	
tac tgt gca aga ctg ggg aac ttc tac tac ggt atg gac gtc tgg ggc	384
Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Asn Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly	
115 120 125	
caa ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca	411
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser	
130 135	

<210> 10

<211> 137

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 10

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

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

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

Ser Ser Phe Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

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

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

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

Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Asn Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
115 120 125

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 11

<211> 411

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada B de 19D12/15H12 modificado

<220>

<221> CDS

10 <222> (1)...(411)

<400> 11

atg gag ttt ggg ctg agc tgg gtt ttc ctt gtt gct ata tta aaa ggt	48
Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly	
1 5 10 15	
gtc cag tgt gag gtt cag ctg gtg cag tct ggg gga ggc ttg gta cag	96
Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln	
20 25 30	
ccc ggg ggg tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc	144
Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe	
35 40 45	
agt agc ttt gct atg cac tgg gtt cgc cag gct cca gga aaa ggt ctg	192
Ser Ser Phe Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu	
50 55 60	
gag tgg ata tca gtt att gat act cgt ggt gcc aca tac tat gca gac	240
Glu Trp Ile Ser Val Ile Asp Thr Arg Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp	
65 70 75 80	
tcc gtg aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac tcc	288
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser	
85 90 95	
ttg tat ctt caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac act gct gtg tat	336
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr	
100 105 110	
tac tgt gca aga ctg ggg aac ttc tac tac ggt atg gac gtc tgg ggc	384
Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Asn Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly	
115 120 125	
caa ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca	411
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser	
130 135	

<210> 12

<211> 137

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 12

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

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

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

Ser Ser Phe Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

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

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

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

Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Asn Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
115 120 125

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 13

<211> 174

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de inmunoglobulina

<400> 13

Gly Arg Leu Gly Gln Ala Trp Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
1 5 10 15

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala
20 25 30

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser
35 40 45

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

Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
65 70 75 80

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg Asp Gly Val Glu Thr Thr
85 90 95

Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

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

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

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

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser Cys Ala
165 170

<210> 14

<211> 124

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de inmunoglobulina

<400> 14

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

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

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

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

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

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

Lys Asp Leu Gly Trp Ser Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 15

<211> 112

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de inmunoglobulina

<400> 15

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

Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Asn Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln
20 25 30

Pro Ala Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Tyr Thr Ser Gly
35 40 45

Ser Pro Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Val
50 55 60

Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala
65 70 75 80

Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Val Thr Ile Phe Gly Val Val
85 90 95

Ile Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 16

<211> 125

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de inmunoglobulina

<400> 16

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Asp Leu Gly Tyr Gly Asp Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 17

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de inmunoglobulina

<400> 17

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

Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro
20 25 30

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser
 35 40 45

Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp
 50 55 60

Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala
 65 70 75 80

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Tyr Ser Ser Ser Phe Tyr
 85 90 95

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

Ser

<210> 18

<211> 122

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de inmunoglobulina

<400> 18

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Asp Pro Gly Thr Thr Val Ile Met Ser Trp Phe Asp Pro Trp
100 105 110

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

<210> 19

<211> 136

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de inmunoglobulina

<400> 19

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp
1 5 10 15

Ile Arg Arg Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
20 25 30

Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
35 40 45

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
50 55 60

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn
65 70 75 80

Asn Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Glu Val Glu Ile Ile Arg
85 90 95

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
100 105 110

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
130 135

10 <210> 20

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de inmunoglobulina

<400> 20

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

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

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

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

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

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

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

5 <210> 21

<211> 100

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Región variable de cadena ligera de inmunoglobulina

<400> 21

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Arg
1 5 10 15

Ala Ser Gln Asp Ile Arg Arg Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
20 25 30

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
50 55 60

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70 75 80

Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Glu Val
85 90 95

Glu Ile Ile Arg
100

<210> 22

<211> 107

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de inmunoglobulina

<400> 22

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

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

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

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

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

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

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

<210> 23

<211> 92

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Región variable de cadena ligera de inmunoglobulina

<400> 23

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr
1 5 10 15

Phe Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
20 25 30

Ile His Val Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
35 40 45

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
50 55 60

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asn Ala Pro
65 70 75 80

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
85 90

<210> 24

10 <211> 91

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de inmunoglobulina

15 <400> 24

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Gly Arg Tyr
1 5 10 15

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
20 25 30

Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
50 55 60

Glu Asp Phe Ala Val Phe Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Arg
65 70 75 80

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
85 90

<210> 25

<211> 236

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunoglobulina de cadena ligera

<400> 25

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

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

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

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

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

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

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

His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

<210> 26

<211> 236

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunoglobulina de cadena ligera

<400> 26

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

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

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

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

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

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

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

His Asn Asn Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Glu Val Glu Ile
 115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

<210> 27

<211> 236

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunoglobulina de cadena ligera

<400> 27

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 28

<211> 236

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunoglobulina de cadena ligera

<400> 28

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Phe Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Phe Pro Ser Ser
 20 25 30
 Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45
 Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 50 55 60
 Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu His Arg Gly Val
 65 70 75 80
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
 85 90 95
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
 100 105 110
 His Asn Ser Tyr Pro Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 115 120 125
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 130 135 140
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 145 150 155 160
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 165 170 175
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 180 185 190
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 195 200 205
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 210 215 220
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 29

<211> 473

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunoglobulina de cadena pesada

5 <400> 29

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

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

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

Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60

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

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Leu Arg Phe Leu Glu Trp Leu Leu Tyr Tyr
 115 120 125

Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
 130 135 140

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

Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 165 170 175

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 180 185 190

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

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly
 210 215 220
 Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 225 230 235 240
 Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys
 245 250 255
 Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 260 265 270
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 275 280 285
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
 290 295 300
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 305 310 315 320
 Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His
 325 330 335
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys 340
 345 350
 Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
 355 360 365
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 370 375 380
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 385 390 395 400
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 405 410 415
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 420 425 430
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 435 440 445
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 450 455 460
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 30

<211> 470

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Inmunoglobulina de cadena pesada

<400> 30

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

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

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

Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60

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

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

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

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

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

Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg
145					150					155					160
Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
			165						170					175	
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
			180					185						190	
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
		195					200					205			
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr
	210					215					220				
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
225					230					235					240
Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
				245					250					255	
Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp
			260					265					270		
Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp
		275					280					285			
Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly
	290					295					300				
Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn
305					310					315					320
Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp
				325					330					335	
Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro
			340					345					350		
Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu
		355					360					365			
Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn
	370					375					380				

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

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

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

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 31

<211> 470

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunoglobulina de cadena pesada

<400> 31

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
115 120 125

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

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
165 170 175

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
210 215 220

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

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
245 250 255

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
260 265 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
275 280 285

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
290 295 300

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 32

<211> 470

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Inmunoglobulina de cadena pesada

<400> 32

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Leu Gly Trp Ser Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr
 115 120 125

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

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 165 170 175

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 210 215 220

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

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 245 250 255

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 260 265 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 275 280 285

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
290 295 300

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 33

<211> 470

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada de inmunoglobulina de 2.12.1 fx

<400> 33

```

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

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

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

Ser  Asp  Tyr  Tyr  Met  Ser  Trp  Ile  Arg  Gln  Ala  Pro  Gly  Lys  Gly  Leu
 50          55          60

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

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

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

Tyr  Tyr  Cys  Ala  Arg  Asp  Gly  Val  Glu  Thr  Thr  Phe  Tyr  Tyr  Tyr  Tyr
          115          120          125

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

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

Ser  Thr  Ser  Glu  Ser  Thr  Ala  Ala  Leu  Gly  Cys  Leu  Val  Lys  Asp  Tyr
          165          170          175

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

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

Leu  Ser  Ser  Val  Val  Thr  Val  Pro  Ser  Ser  Asn  Phe  Gly  Thr  Gln  Thr
          210          215          220

```

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

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
245 250 255

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
260 265 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
275 280 285

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
290 295 300

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 34

<211> 125

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> región variable de cadena pesada de inmunoglobulina de 2.12.1 fx

<400> 34

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Val Glu Thr Thr Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

10 <210> 35

<211> 236

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> cadena ligera de inmunoglobulina de 2.12.1 fx

<400> 35

```

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

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

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

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

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

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

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

His Asn Asn Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
115         120         125

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

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

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

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

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

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

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

```

<210> 36

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> región variable de cadena ligera de inmunoglobulina de 2.12.1 fx

<400> 36

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Arg
85 90 95

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

<210> 37

10 <211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> región variable de cadena ligera de inmunoglobulina 7C10 humanizada; versión 1

15 <400> 37

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu Tyr Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 38

<211> 112

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> región variable de cadena ligera de inmunoglobulina 7C10 humanizada; versión 2

<400> 38

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu Tyr Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 39

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> región variable de cadena pesada de inmunoglobulina 7C10 humanizada; versión 1

<400> 39

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Gly Gly
20 25 30

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Thr Asn Asn Tyr Lys Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Asp Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Arg Val Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 40

<211> 117

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> región variable de cadena pesada de inmunoglobulina 7C10 humanizada; versión 2

<400> 40

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

<210> 41

<211> 117

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> región variable de cadena pesada de inmunoglobulina 7C10 humanizada; versión 3

<400> 41

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Gly Gly
20 25 30

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

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

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Arg Val Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 42

<211> 130

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> región variable de cadena pesada de inmunoglobulina A12

<400> 42

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

Ser Ser

130

<210> 43

<211> 109

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> región variable de cadena ligero de inmunoglobulina A12

<400> 43

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

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

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

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

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Asn Ser Asp Asn Arg
85 90 95

Leu Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser
100 105

<210> 44

<211> 119

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> región variable de cadena pesada de inmunoglobulina A1

<220>

<212> MISC_FEATURE

10 <222> (1) ... (119)

<223> Posibles mutaciones: R30, S30, N31, S31, Y94, H94, D104, E104

<400> 44

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

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

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

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

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

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

Arg Ala Pro Asn Trp Gly Ser Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 45

<211> 107

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> región variable de cadena ligera de inmunoglobulina A1

<220>

<212> MISC_FEATURE

10 <222> (1) ... (107)

<223> Posibles mutaciones: P96, 196, P100, Q100, R103, K103, V104, L104, D105, E105

<400> 45

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

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 46

<211> 251

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena ligera fv 8A1

<400> 46

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

Ser Leu Thr Ile Ser Cys Lys Gly Pro Gly Tyr Asn Phe Phe Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Thr Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Ile Arg Tyr Cys Pro Gly Gly Arg Cys Tyr Ser Gly Tyr
100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser
130 135 140

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

Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Lys
180 185 190

Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser
195 200 205

Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu
210 215 220

Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Val Val
225 230 235 240

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
245 250

<210> 47

<211> 245

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena simple fv 9A2

<400> 47

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Arg Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Ser Gly His Tyr Gly Asn Thr Asp His Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Phe Thr Met Thr Lys Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

Gly Gly Ser Ala Leu Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser
 130 135 140

Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly
 145 150 155 160

Ser Ile Ala Ser Asn Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser
 165 170 175

Ser Pro Thr Thr Val Ile Phe Glu Asp Asn Arg Arg Pro Ser Gly Val
 180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Thr Ser Ser Asn Ser Ala Ser
 195 200 205

Leu Thr Ile Ser Gly Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 210 215 220

Gln Ser Phe Asp Ser Thr Asn Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 225 230 235 240

Val Thr Val Leu Gly
 245

<210> 48

<211> 245

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena simple fv 11A4

<400> 48

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Ser Pro Tyr Ser Ser Arg Trp Tyr Ser Phe Asp Pro Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Tyr Glu Leu Thr Gln
 130 135 140

Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Thr Ile Thr Cys
 145 150 155 160

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

Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr Gln Asp Thr Lys Arg Pro
 180 185 190

Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Ile Ala
 195 200 205

Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Val Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
210 215 220

Cys Gln Val Trp Asp Thr Gly Thr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu Gly
245

<210> 49

<211> 251

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena simple fv 7A4

<400> 49

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

Ser Leu Thr Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe Phe Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Thr Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Ile Arg Tyr Cys Pro Gly Gly Arg Cys Tyr Ser Gly Tyr
100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser
130 135 140

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

Arg Ile Thr Cys Arg Gly Asp Ser Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser Trp
 165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Lys
 180 185 190

Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser
 195 200 205

Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu
 210 215 220

Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Met Val
 225 230 235 240

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 245 250

<210> 50

<211> 249

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena simple fv 11A1

<400> 50

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

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

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

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

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

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

Val Thr Gly Ser Gly Ser Ser Gly Pro His Ala Phe Pro Val Trp Gly
100 105 110

Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

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

Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys
145 150 155 160

Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Thr Tyr Thr Val Asn Trp Phe Gln
165 170 175

Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Asn Asn Gln
180 185 190

Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr
195 200 205

Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
245

<210> 51

<211> 251

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena simple fv 7A6

<400> 51

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Thr Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe Phe Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ile Ile Tyr Pro Thr Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Ile Arg Tyr Cys Pro Gly Gly Arg Cys Tyr Ser Gly Tyr
 100 105 110
 Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser
 130 135 140
 Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val
 145 150 155 160
 Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Thr Asn Trp
 165 170 175
 Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu Val Val Tyr Ala Lys
 180 185 190
 Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser
 195 200 205
 Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu
 210 215 220
 Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Val Val
 225 230 235 240

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
245 250

<210> 52

<211> 5

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR

<400> 52

Ser Tyr Trp Met His
1 5

10 <210> 53

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> CDR

<400> 53

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

Arg

<210> 54

<211> 15

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR

<400> 54

Gly Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Lys Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10 15

25

<210> 55

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> CDR

<400> 55

Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Ile	Val	His	Ser	Asn	Val	Asn	Thr	Tyr	Leu	Glu
1				5					10					15	

<210> 56

5 <211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR

10 <400> 56

Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser
1				5		

<210> 57

<211> 9

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR

<400> 57

Phe	Gln	Gly	Ser	His	Val	Pro	Pro	Thr
1				5				

20 <210> 58

<211> 123

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Región variable de inmunoglobulina de cadena pesada

<400> 58

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

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

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

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Lys Trp Tyr Phe Asp
100 105 110

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

<210> 59

<211> 118

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena pesada

<400> 59

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Asn Val Val Thr Lys Phe Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Pro Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Ala Tyr Cys Arg Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 60

<211> 123

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena pesada

<400> 60

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

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

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

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Arg Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Lys Trp Tyr Phe Asp
100 105 110

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 61

<211> 120

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena pesada

<400> 61

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

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

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Gly Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly His Ser Tyr Tyr Phe Tyr Asp Gly Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 62

<211> 120

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena pesada

<400> 62

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

<210> 63

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena pesada

<400> 63

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

<210> 64

<211> 123

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena pesada

<400> 64

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

<210> 65

<211> 124

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena pesada

<400> 65

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

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

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

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Arg Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Lys Trp Tyr Phe Asp
100 105 110

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 66

<211> 124

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena pesada

<400> 66

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

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

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

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Lys Trp Tyr Phe Asp
100 105 110

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

<210> 67

<211> 120

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena pesada

<400> 67

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

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

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

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

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Pro Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 68

<211> 117

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena pesada

<400> 68

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Gly Lys Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 69

<211> 124

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena pesada

<400> 69

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

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

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

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Arg Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Lys Trp Tyr Phe Asp
 100 105 110

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 70

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena pesada

<400> 70

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

<210> 71

<211> 115

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena pesada

<400> 71

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

Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr Trp
20 25 30

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

Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr His Glu Arg Phe Lys
50 55 60

Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
65 70 75 80

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

His Gly Asn Tyr Asp Phe Asp Gly Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 72

<211> 120

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena pesada

<400> 72

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

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

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Gly Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Gly His Ser Tyr Tyr Phe Tyr Asp Gly Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 73

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena ligera

<400> 73

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

Arg

<210> 74

<211> 113

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena ligera

<400> 74

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

Arg

<210> 75

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena ligera

<400> 75

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

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

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

Arg

<210> 76

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena ligera

<400> 76

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

Arg

<210> 77

<211> 113

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena ligera

<400> 77

```

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

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
          20          25          30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
          85          90          95

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

```

Arg

<210> 78

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena ligera

<220>

<221> misc_feature

10 <222> (28) .. (28)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>

<221> misc_feature

<222> (101) .. (101)

15 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 78

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Xaa Ile Val His Ser
20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Xaa Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 79

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena ligera

<400> 79

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

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

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

Arg

<210> 80

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena ligera

<400> 80

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

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

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

Arg

<210> 81

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena ligera

<400> 81

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

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

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

Arg

<210> 82

<211> 113

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena ligera

<400> 82

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

Arg

<210> 83

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena ligera

<400> 83

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Phe Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Ser Gly Gln Ser
35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

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

Arg

<210> 84

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena ligera

<400> 84

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

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

Arg

<210> 85

<211> 113

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena ligera

<400> 85

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

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

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

Arg

<210> 86

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena ligera

<400> 86

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

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

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

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

Arg

<210> 87

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena ligera

<400> 87

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

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

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

Arg

<210> 88

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena ligera

<400> 88

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

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

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

Arg

<210> 89

5 <211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena ligera

10 <400> 89

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

Arg

<210> 90

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena ligera

<400> 90

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

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

Arg

<210> 91

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena ligera

<400> 91

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50		55		60											
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
65					70					75					80
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Leu	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Phe	Gln	Gly
			85						90					95	
Ser	His	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100					105					110		

Arg

<210> 92

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena ligera

<400> 92

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

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

Arg

<210> 93

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena ligera

<400> 93

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

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

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

Arg

<210> 94

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena ligera

<400> 94

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

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

Arg

<210> 95

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena ligera

<400> 95

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

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

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

Arg

<210> 96

5 <211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena ligera

10 <400> 96

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

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

Asp Gly Asp Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

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

Arg

<210> 97

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena ligera

<400> 97

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

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

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Thr His Ala Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 98

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de inmunoglobulina de cadena ligera

<400> 98

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Gln Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 99

<211> 14

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 99

ctccgcttc ttc 14

10 <210> 100

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> anti-sentido

<400> 100

atctctccgc ttccttc 18

<210> 101

<211> 18

20 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> anti-sentido

<400> 101

25 atctctccgc ttccttc 18

<210> 102
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> cebador
 <400> 102
 aggagctcga ggcgttcag 19
 <210> 103
 10 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> cebador
 15 <400> 103
 gtcttggtg ggtagagcaa tc 22
 <210> 104
 <211> 21
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> cebador
 <400> 104
 aggccaaacg tcaccgtccc c 21
 25 <210> 105
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Región variable de cadena ligera de inmunoglobulina A12
 <400> 105

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

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

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

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

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Lys Ser Arg Asp Gly Ser Gly Gln His
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un tumor en un paciente mamífero con cáncer, en la que la composición comprende un agente inhibidor de IGF1 R y en el que el tratamiento comprende

(a) seleccionar un paciente mamífero que presenta un tumor que expresa uno o más de los siguientes:

(i) fosforilación del sustrato-1 del receptor de la insulina (IRS-1) en tirosina 896;

(ii) fosforilación de IRS-1 en tirosina 612; o

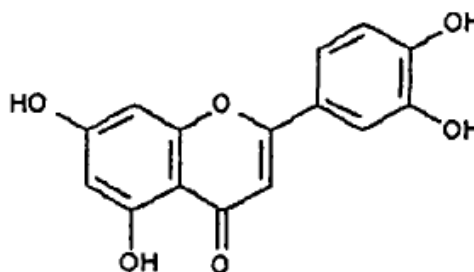
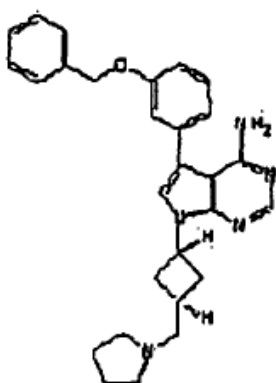
(iii) fosforilación de IRS-1 en cualquier tirosina; y

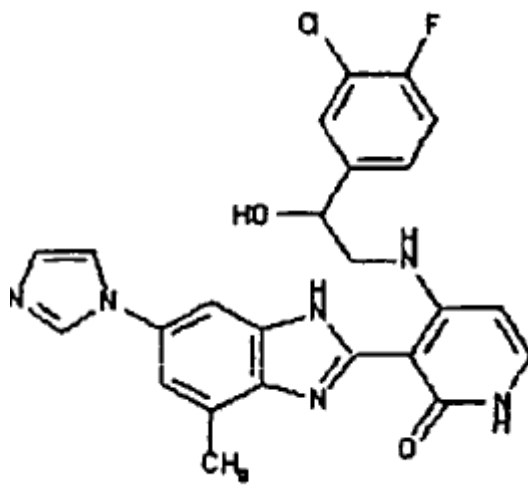
(b) administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente inhibidor de IGF1 R; en el que el agente inhibidor es:

(i) un anticuerpo aislado o fragmento de unión al anticuerpo del mismo que se une de forma específica a IGF1 R humano que comprende tres CDR de una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos 20-128 de nº ID SEC: 8 y tres CDR de una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos 20-137 de nº ID SEC: 10;

(ii) un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une de forma específica a IGF1 R humano que comprende tres CDR de una inmunoglobulina de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de nº ID SEC: 2, 4, 6, 8, 19-28, 35-38, 43, 45 o 73-98; y tres CDR de una inmunoglobulina de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de nº ID SEC: 10, 12-18, 29-34, 39, 40, 41, 42, 44 o 58-72; o un anticuerpo de cadena simple aislado que se une de forma específica a IGF1 R humano que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en nº ID SEC: 46-51; o

(iii)





5'-ATCTCTCCGCTTCCTTTC-3' (nº ID SECº: 99);

5'-ATCTCTCCGCTTCCTTTC-3' (nº ID SEC: 100) o

5'-ATCTCTCCGCTTCCTTTC-3' (nº ID SEC: 101).

2. La composición de la reivindicación 1, en la que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de vejiga, cáncer de Wilm, cáncer de huesos, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer colorrectal, cáncer del endometrio, mieloma múltiple, cáncer de mama del receptor de estrógeno positivo, cáncer de mama del receptor de estrógeno negativo, cáncer de cuello uterino, sarcoma sinovial, cáncer de ovarios, cáncer de páncreas, neuroblastoma, rabdomiosarcoma, osteosarcoma y tumores de secreción de péptidos intestinales vasoactivos.

3. La composición para su uso en el tratamiento de un tumor de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente inhibidor es:

un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une de forma específica a IGR1 R humano que comprende tres CDR de una inmunoglobulina de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de nº ID SEC: 38; y tres CDR de una inmunoglobulina de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos nº ID SEC: 40.

4. La composición para su uso en el tratamiento de un tumor de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos presentada en la nº ID SEC: 38; y una cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos presentada en la nº ID SEC: 40.

5. La composición para su uso en el tratamiento de un tumor de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente inhibidor es un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno que se une de forma específica a IGF1 R humano comprende tres CUR de una inmunoglobulina de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos presentada en el nº ID SEC: 8 y tres COR de una inmunoglobulina de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos presentada en nº ID SEC: 10.

6. La composición de la reivindicación 4, en la que el paciente es humano.

7. La composición para su uso en el tratamiento de un tumor de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el anticuerpo o fragmento comprende una región variables de cadena ligera que comprende aminoácidos 20-128 de nº ID SEC: 8 y una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos 20-137 de nº ID SEC: 10.

8. La composición de la reivindicación 1, en la que el cáncer es cáncer de huesos.

9. La composición para su uso en el tratamiento de un tumor de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el anticuerpo o fragmento es un anticuerpo.

10. La composición para su uso en el tratamiento de un tumor de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.

11. La composición para su uso en el tratamiento de un tumor de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el anticuerpo es un anticuerpo recombinante.

12. Un procedimiento *in vitro* para la selección de una terapia para un paciente mamífero con un tumor, que comprende:

(a) determinación de si el tumor del paciente expresa uno o más de los siguientes:

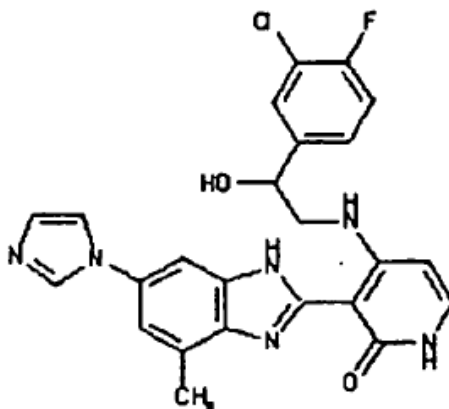
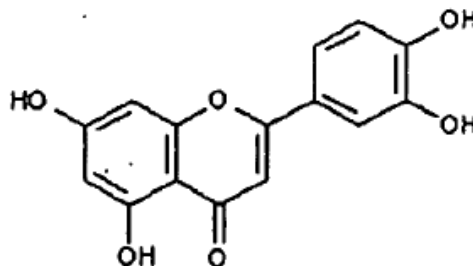
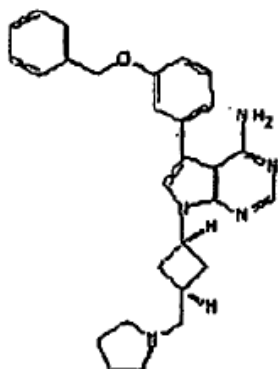
- (i) fosforilación de IRS-1 en tirosina 896;
- (ii) fosforilación de IRS-1 en tirosina 612; o
- (iii) fosforilación de IRS-1 en cualquier tirosina; y

(b) selección de un agente inhibidor de IGF1 R como la terapia, si se determina que el tumor del paciente expresa uno o más de (i)-(iii); en el que el agente inhibidor es:

(i) un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une de forma específica a IGF1 R humano que comprende tres CDR de una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos 20-128 de nº ID SEC: 8 y tres CDR de una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos 20-137 de nº ID SEC: 10;

(ii) un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une de forma específica a IGF1 R humano que comprende tres CDR de una inmunoglobulina de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de nº ID SEC: 2, 4, 6, 8, 19-28, 35-38, 43, 45 o 73-98; y tres CDR de una inmunoglobulina de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de nº ID SEC: 10, 12-18, 29-34, 39, 40, 41, 42, 44 o 58-72; o un anticuerpo de cadena simple aislado que se une de forma específica a IGF1 R humano que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en nº ID SEC: 46-51; o

(iii)

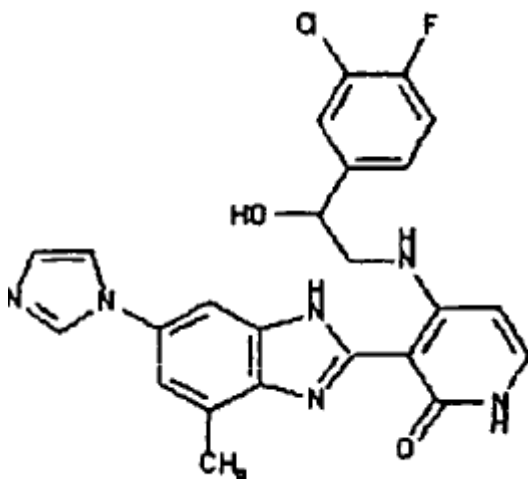
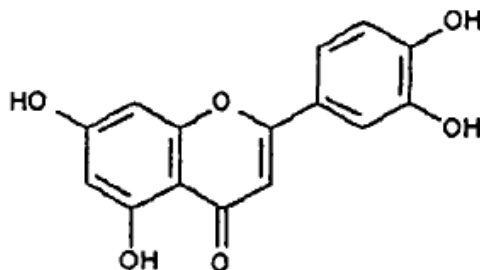
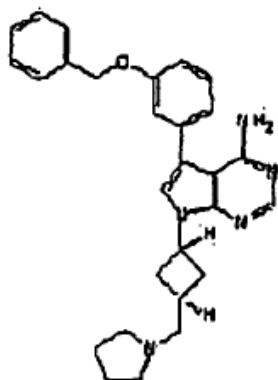


5'-ATCTCTCCGCTTCCTTTC-3' (nº ID SEC: 99);

5'-ATCTCTCCGCTTCCTTTC-3' (nº ID SEC: 100) o

5'-ATCTCTCCGCTTCCTTTC-3' (nº ID SEC: 101).

- 5 13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el agente inhibidor es un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une de forma específica a IGF1 R humano que comprende tres CDR de una inmunoglobulina de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos presentada en el nº ID SEC: 38; y tres CDR de una inmunoglobulina de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos presentada en la nº ID SEC: 40.
- 10 14. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que el anticuerpo aislado o el fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos presentada en la nº ID SEC: 38, y una cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos presentada en la nº ID SEC: 40.
- 15 15. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el agente inhibidor es un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une de forma específica a IGF1 R humano y que comprende tres CDR de una inmunoglobulina de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos presentada en el nº ID SEC: 8 y tres CDR de una inmunoglobulina de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos presentada en nº ID SEC: 10.
- 20 16. El procedimiento de la reivindicación 15, en el que el anticuerpo o fragmento comprende una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos 20-128 de nº ID SEC: 8 y una región de variable de cadena pesada que comprende aminoácidos 20-137 de nº ID SEC: 10.
17. El procedimiento de la reivindicación 14 en el que el paciente es humano.
18. La composición de la reivindicación 4, en la que el cáncer es cáncer de colon o cáncer de pulmón de células no pequeñas.
19. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el cáncer es cáncer de colon o cáncer de pulmón de células no pequeñas.
- 25 20. Un procedimiento *in vitro* para la identificación de un paciente mamífero cuyo tumor es susceptible de responder a un agente inhibidor de IGF1 R que comprende la determinación de si el paciente presenta un tumor que expresa uno o más de los siguientes:
- (i) fosforilación de IRS-1 en tirosina 896;
 - (ii) fosforilación de IRS-1 en tirosina 612; o
 - (iii) fosforilación de IRS-1 en cualquier tirosina; en la que el paciente se identifica si se determina que el tumor expresa cualquiera de (i) a (iii);
- en la que el agente inhibidor es:
- (i) un anticuerpo aislado o fragmento de unión al anticuerpo del mismo que se une de forma específica a IGF1 R humano que comprende tres CDR de una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos 20-128 de nº ID SEC: 8 y tres CDR de una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos 20-137 de nº ID SEC: 10;
 - (ii) un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a IGF1 R humano que comprende tres CDR de una inmunoglobulina de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de nº ID SEC: 2, 4, 6, 8, 19-28, 35-38, 43, 45 o 73-98; y tres CDR de una inmunoglobulina de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de nº ID SEC: 10, 12-18, 29-34, 39, 40, 41, 42, 44 o 58-72; o un anticuerpo de cadena simple aislado que se une de forma específica a IGF1 R humano que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en nº ID SEC: 46-51; o
 - (iii)



5'-ATCTCTCCGCTTCCTTTC-3' (nº ID SEC 99);

5'-ATCTCTCCGCTTCCTTTC-3' (nº ID SEC: 100) o

5 5'-ATCTCTCCGCTTCCTTTC-3' (nº ID SEC: 101).

21. El procedimiento de la reivindicación 20, en el que el agente inhibidor es un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une de forma específica al IGF1 R humano que comprende tres CDR de una inmunoglobulina de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de nº ID SEC: 38; y tres CDR de una inmunoglobulina de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de nº ID SEC: 40.

10 22. El procedimiento de la reivindicación 21, en el que el anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos descrita en el nº ID SEC: 38, y una cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos descrita en la nº ID SEC: 40.

15 23. El procedimiento de la reivindicación 20, en el que el agente inhibidor es anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une de forma específica a IGF1 R humano y que comprende tres CDR de una inmunoglobulina de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos presentada en nº ID SEC: 8 y tres CDR de una inmunoglobulina de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos presentada en la nº ID SEC: 10.

20 24. El procedimiento de la reivindicación 23, en el que el anticuerpo o fragmento comprende una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos 20-128 de nº ID SEC: 8 y una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos 20-137 de nº ID SEC: 10.

25. El procedimiento de la reivindicación 22, en el que el paciente es humano.

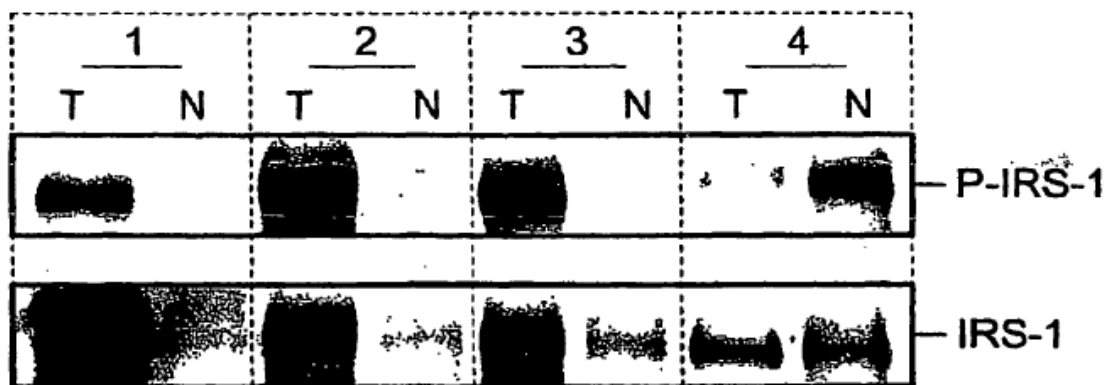


Figura 1

Tumor máximo

Tipo de tumor	Línea celular	Inhibición del crecimiento
NSCLC	H322	64-102%
NSCLC	H838	24%
Ovarios	A2780	56-63%
Ovarios	ES2	30%
Mama (ER+)	MCF7	68%
Mama (ER-)	SW-527	56%
Neuroblastoma	SK-N-AS	82-87%
Neuroblastoma	SK-N-MC	59%

Figura 2

	Ovarios A2780		Ovarios ES2		NSCLC H322		NSCLC H838		Neuro- blastoma SK-N-AS	
IGF-I 100 ng/ml	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
Fosfo IRS-1 ⇨										
Eficacia in vivo	56-63%		32%		74-102%		24%		82-87%	

Figura 3

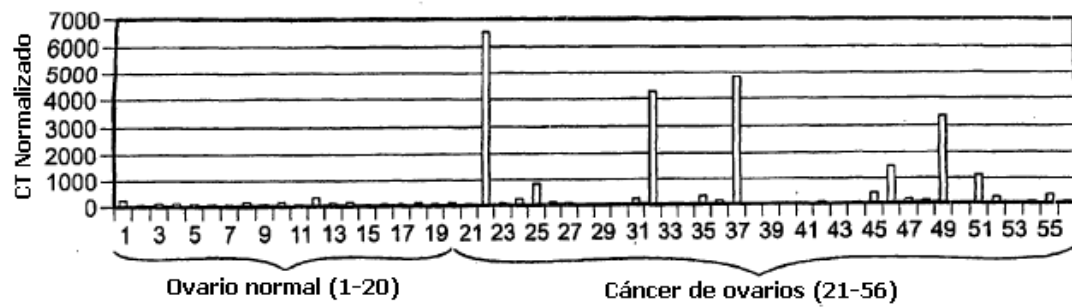


Figura 4

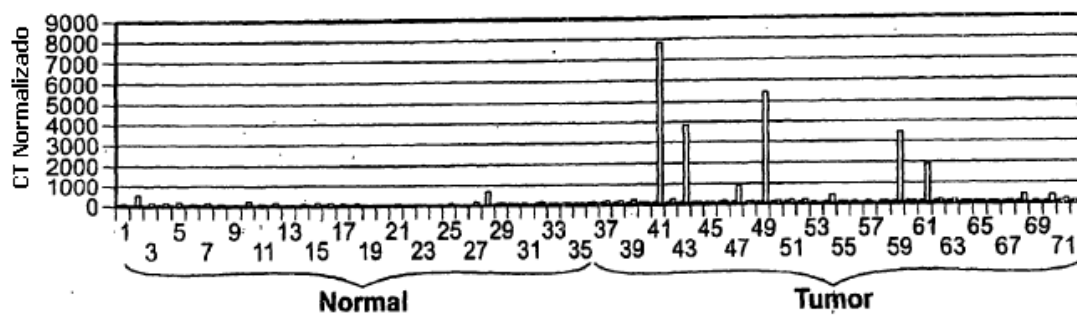


Figura 5