

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 700**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

C12N 15/02 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09707110 .4**

96 Fecha de presentación: **11.04.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2132228**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.12.2009**

54 Título: **AGENTE INMUNOTERAPÉUTICO PARA CD37 Y COMBINACIÓN CON UN AGENTE QUIMIOTERAPÉUTICO BIFUNCIONAL DEL MISMO.**

30 Prioridad:
11.04.2008 US 190067 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.11.2011

73 Titular/es:
**Emergent Product Development Seattle, LLC
2401 Fourth Avenue Suite 1050
Seattle WA 98121, US**

72 Inventor/es:
**TAN, Philip;
SIMON, Sandy, Alexander;
BRADY, William;
LEDBETTER, Jeffrey, A.;
HAYDEN-LEDBETTER, Martha, Susan y
MORALES, Cecile**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

ES 2 368 700 T3

DESCRIPCIÓN

Agente Inmunoterapéutico para CD37 y Combinación con un Agente Quimioterapéutico Bifuncional del Mismo

ANTECEDENTES**Campo Técnico**

- 5 La presente descripción proporciona generalmente composiciones y su uso en métodos para tratar trastornos de las células B y, más específicamente, una molécula inmunofarmacéutica modular pequeña (SMIP) anti-CD37 humanizada, así como terapias combinadas sinérgicas de moléculas de unión específica a CD37 con agente quimioterapéuticos bifuncionales para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades auto-inmunitarias, inflamatorias, o hiperproliferativas relacionadas con las células B.
- 10 **Descripción de la Técnica Relacionada**
- El sistema inmunitario humano protege generalmente el organismo de sustancias foráneas invasoras y patógenos. Un componente del sistema inmunitario son los linfocitos B, también referidos como células B, que producen anticuerpos que protegen el organismo uniéndose a, y en algunos casos mediando la destrucción de, una sustancia foránea o patógeno. En algunos casos, no obstante, las funciones del sistema inmunitario pueden fracasar y producir enfermedades. Por ejemplo, existen numerosos cánceres, enfermedades autoinmunitarias, y enfermedades inflamatorias que implican proliferación no controlada de células B.
- 15 Las células B pueden ser identificadas por las moléculas de su superficie celular, tales como CD37. CD37 es una proteína de 40-52 kDa altamente glicosilada que pertenece a la familia de los antígenos de la superficie celular transmembrana de la tetraspanina, que es altamente expresada sobre células B productoras de anticuerpos normales pero no sobre pre-células B o células plasmáticas. Además de las células B normales, casi todas las malignidades con origen en las células B son positivas para la expresión de CD37, incluyendo la leucemia linfocítica crónica (LLC), el linfoma no Hodgkins (LNH), y la leucemia de las células pilosas (Moore et al., J. Pathol. 152:13 (1987); Merson y Brochier, Immunol. Lett. 19:269 (1988); y Faure et al., Am. J. Dermatopathol. 12:122 (1990)).
- 20 Se han desarrollado algunas terapias específicas para CD37. Un anticuerpo monoclonal murino IgG1 específico para CD37, MB-1, se marcó con I^{131} y se sometió a ensayo en una prueba clínica en el tratamiento del LNH (véase Press et al., J. Clin. Oncol. 7:1027 (1989); Bernstein et al., Cancer Res. (Suppl.) 50:1017 (1990); Press et al., Front. Radiat. Ther. Oncol. 24:204 (1990); Press et al., Adv. Exp. Med. Biol. 303:91 (1991) y Brown et al., Nucl. Med. Biol. 24:657 (1997)). El anticuerpo MB-1 carece de funciones efectoras Fc, tales como citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (CCDA), y el anticuerpo MB-1 desnudo no inhibió el crecimiento tumoral en un modelo de xenoinjerto *in vivo* (Buchsbau et al., Cancer Res. 52:6476 (1992)). Además, se administró un producto inmunoconjugado que tenía adriamicina ligada a G28-1, otro anti-CD37 monoclonal murino, a ratones y se demostró que era internalizado con adriamicina siendo liberado intracelularmente (véase, Braslawsky et al., Cancer Immunol. Immunother. 33:367 (1991)). Una proteína de fusión diseñada, denominada producto inmunofarmacéutico modular pequeño (SMIP®), dirigido a CD37 está siendo sometida a ensayo en la actualidad en seres humanos (véase, p. ej., Publicaciones de las Solicitudes de Patente de los Estados Unidos 2003/0133939 y 2007/0059306).
- 25 Aunque se ha llevado a cabo una investigación exhaustiva sobre las terapias basadas en anticuerpos, sigue existiendo la necesidad en la técnica de composiciones y métodos alternativos y mejorados para tratar los trastornos y enfermedades asociados con las células B.
- 30 La presente invención proporciona una molécula de unión específica a CD37 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en el SEQ ID NO: 253.
- En ciertas realizaciones, la molécula de unión específica a CD37 consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos mostrada en el SEQ ID NO: 253.
- 35 En ciertas realizaciones, la molécula de unión específica a CD37 consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en el SEQ ID NO: 253.
- 40 En un aspecto relacionado, la presente invención también proporciona una molécula de ácido nucleico aislada que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una molécula de unión específica a CD37 humanizada de la presente invención.
- En otro aspecto relacionado, la invención proporciona un vector que comprende una molécula de ácido nucleico aislada que codifica una molécula de unión específica a CD37 humanizada de la presente invención.
- 45 En otro aspecto relacionado, la invención proporciona una célula anfitriona que comprende el vector descrito más arriba.
- 50 La invención también proporciona una composición que comprende una molécula de unión específica a CD37 humanizada de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de la invención en un método para reducir las células B o tratar una enfermedad asociada con la actividad aberrante de las células B, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de una molécula de unión específica a CD37 humanizada proporcionada en la presente memoria.

- 5 En ciertas realizaciones, la enfermedad asociada con la actividad aberrante de las células B es un linfoma de células B, una leucemia de células B, un mieloma de células B, una enfermedad caracterizada por la producción de auto-anticuerpos, o una enfermedad caracterizada por la estimulación inapropiada de células T asociada con una ruta de células B.

- 10 En ciertas realizaciones, la enfermedad caracterizada por la producción de auto-anticuerpos es una miopatía inflamatoria idiopática, artritis reumatoide, miastenia grave, enfermedad de Graves, diabetes melitus de tipo I, esclerosis múltiple, una enfermedad auto-inmunitaria, dermatomiositis, polimiositis, o macroglobinemia de Waldenstrom.

En ciertas realizaciones, la enfermedad asociada con la actividad aberrante de las células B es la leucemia linfocítica crónica (LLC).

15 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra los alineamientos de las secuencias de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y ligera de las secuencias G28.1 y CAS-024 de ratón, junto con una secuencia identidad consenso.

- 20 Las Figuras 2A-2D muestran los cromatogramas de la cromatografía de exclusión por tamaños (SEC) de CAS-001, CAS-002, CAS-003, y CAS-024. Los picos de interés (PDI) tienen 98-99% de moléculas SMIP que están siendo purificadas. CAS-024 tiene un pico muy agudo y simétrico (que indica homogeneidad), mientras los picos de CAS-001, CAS-002, y CAS-003 tienen un hombro ligero (donde después de la integración, el hombro representa aproximadamente un 35% de PDI), lo que indica una población heterogénea de moléculas.

- 25 La Figura 3 es un gráfico que muestra cómo compiten diferentes proteínas SMIP específicas anti-CD37 con la molécula CAS-006 parental (proteína SMIP anti-CD37 quimérica, mVLmVH) por la unión a CD37 sobre células Ramos, lo que proporciona una indicación de la afinidad de la unión en comparación con la molécula parental. CAS-024 (hVHhVL) tiene sustancialmente la misma afinidad por CD37 que CAS-006, mientras las otras moléculas (CAS-001, CAS-002, y CAS-003, todas hVLhVH) tienen un descenso de afinidad de 2 a 4 veces.

- 30 Las Figuras 4A y 4B son gráficos de análisis competitivo por la unión adicionales frente a CAS-006 (marcada como SMIP-016 en estos gráficos). Aquí, las moléculas SMIP híbridas de ratón-humano (CAS-014 mVHhVL y CAS-017 hVLmVH) tienen una afinidad que es superior a CAS-006, mientras CAS-024 muestra la misma afinidad de unión que CAS-006 y CAS-003 (hVLhVH) tiene una afinidad de unión inferior.

Las Figuras 5A-5E muestran la unión competitiva entre varios anticuerpos anti-CD37 diferentes y CAS-006 (una molécula SMIP anti-CD37 quimérica).

- 35 Las Figuras 6A y 6B demuestran que CAS-024 era estadísticamente superior a Rituxán® en el tratamiento *in vivo* de un modelo animal de linfoma folicular como se muestra por medio de (A) la tasa de supervivencia y (B) el porcentaje sin tumores.

La Figura 7 demuestra que CAS-024 actúa sinérgicamente con los agentes quimioterapéuticos fludarabina y vincristina para eliminar las células del linfoma de células del manto (LCM), células Rec-1.

- 40 La Figura 8 es un gráfico de barras que muestra el nivel de agotamiento de los linfocitos de sangre periférica en pacientes humanos tratados con una molécula SMIP anti-CD37 de esta descripción.

- 45 La Figura 9 muestra el agotamiento de los linfocitos y el transcurso del tratamiento para el paciente BJB. BJB (parte de la Cohorte 7) se trató con 3,0 mg/kg los días 1, 3 y 5 la primera semana seguido de 3 dosis semanales en el primer ciclo, y este mismo tratamiento se administró en un segundo ciclo. El paciente BJB mostró una caída espectacular de linfocitos (en 2 semanas), mostró un descenso palpable en los ganglios linfáticos alrededor del día 4, y continuó respondiendo al tratamiento.

- 50 La Figura 10 muestra el agotamiento de los linfocitos y el transcurso del tratamiento para el paciente GRP. GRP (parte de la Cohorte 4) se trató con 1,0 mg/kg una vez a la semana durante cuatro semanas como primer ciclo, y después dos meses más tarde se trató de la misma manera en un segundo ciclo. El paciente GRP mostró una caída espectacular de linfocitos (en 2 semanas), mostró un descenso del 36% en el tamaño del ganglio linfático mediante TC, un descenso en el tamaño del bazo, una mejora en el nivel de hemoglobina, y continuó respondiendo al tratamiento.

La Figura 11 muestra un gráfico del índice de combinación (IC) para los efectos inhibidores de CAS-024 y bendamustina frente al crecimiento de células Rec-1.

La Figura 12 muestra los efectos inhibidores del clorambucilo solo y combinado con CAS-024 sobre el crecimiento de células SU-DHL-6.

La Figura 13 muestra un gráfico del índice de combinación para los efectos inhibidores de CAS-024 y clorambucilo sobre el crecimiento de células SU-DHL-6.

5 La Figura 14A muestra comparaciones del volumen del tumor en ratones que portan tumores como resultado de inyecciones de células DOHH2 y tratados con posterioridad con hulG (IgG Humana, R&D Systems), CAS-024, bendamustina, y la combinación de CAS-024 y bendamustina. La Figura 14B muestra el volumen del tumor en ratones individuales el día 13 con respecto al día 0.

10 La Figura 15 muestra los volúmenes tumorales medios a lo largo del tiempo en ratones portadores de tumores como resultado de inyecciones de células DOHH2 y tratados con posterioridad con hulG, CAS-024, bendamustina, y la combinación de CAS-024 y bendamustina. Los valores son la media $\pm$ el error típico de la media para cada día medido. Las curvas para cada grupo terminan después de que uno o más de los ratones del grupo fueran sometidos a eutanasia.

15 La Figura 16 muestra los porcentajes de supervivencia a lo largo del tiempo de ratones portadores de tumores como resultado de inyecciones de células DOHH2 y tratados con posterioridad con hulG, CAS-024, bendamustina, y la combinación de CAS-024 y bendamustina.

La Figura 17 muestra la incidencia de ratones libres de tumores a lo largo del tiempo después de los tratamientos con hulG, CAS-024, bendamustina, y la combinación de CAS-024 y bendamustina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

20 En un aspecto, la presente invención proporciona la molécula de unión específica a CD37 CAS-024 (SEQ ID NO: 253), que es una versión humanizada de CAS-006 (una proteína inmunofarmacéutica modular pequeña (SMIP) que tiene las regiones variables de inmunoglobulina del anticuerpo monoclonal anti-CD37 humano de ratón G28-1). La proteína SMIP CAS-024 inesperadamente es (1) expresada hasta unos niveles máximos de aproximadamente 25 veces superiores a los de las versiones humanizadas de CAS-006 (tales como CAS-002, CAS-003; véanse los Ejemplos 2 y 5), (2) capaz de unirse a CD37 así como a CAS-006 mientras otras versiones humanizadas no (véanse los Ejemplos 4 y 5), y (3) producida en forma de una población homogénea de moléculas en comparación con la naturaleza heterogénea de otras versiones humanizadas (véase el Ejemplo 3). Adicionalmente, la presente descripción proporciona la molécula de unión específica a CD37 CAS-024 (SEQ ID NO: 253) para su uso en los métodos para reducir las células B o tratar enfermedades asociadas con la actividad aberrante de las células B que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de CAS-024 proporcionada en la presente memoria.

Antes de la exposición de esta descripción con mayor detalle, puede resultar útil comprender la misma para proporcionar definiciones de ciertos términos que se van a utilizar en la presente memoria. Las definiciones adicionales se exponen a lo largo de toda esta descripción.

35 En la presente descripción, se debe entender que cualquier intervalo de concentraciones, intervalo de porcentajes, intervalo de proporciones, o intervalo de números enteros incluye el valor de cualquier número entero dentro del intervalo citado y, cuando sea apropiado, sus fracciones (tales como una décima y una centésima de un número entero), a menos que se indique de otro modo. Asimismo, se debe entender que cualquiera de los intervalos numéricos citados en la presente memoria referentes a cualquier rasgo físico, tales como subunidades de polímeros, tamaños o grosores, incluyen cualquier número entero dentro del intervalo citado, a menos que se indique de otro modo. Según se utiliza en la presente memoria, "aproximadamente" o "que consiste esencialmente en" representa $\pm$ 20% del intervalo, valor, o estructura indicados, a menos que se indique de otro modo. Se debe entender que los términos "un", "uno", y "una" según se utilizan en la presente memoria hacen referencia a "uno o más" de los componentes enumerados. Se debe entender que el uso de la alternativa (p. ej., "o") representa cualquiera, ambos, o cualquier combinación de las alternativas. Según se utiliza en la presente memoria, los términos "incluye" y "comprende" se utilizan indistintamente. Además, se debe entender que los compuestos individuales, o grupos de compuestos, derivados de las diferentes combinaciones de las estructuras y sustituyentes descritos en la presente memoria, son descritos por la presente solicitud hasta el mismo punto que si cada compuesto o grupo de compuestos fuera expuesto individualmente. De este modo, la selección de estructuras concretas o sustituyentes concretos está dentro del alcance de la presente descripción.

55 El término "moléculas de unión específica a CD37" hace referencia a una proteína, polipéptido, oligopéptido o péptido que se une específicamente a CD37 con una K_a de al menos aproximadamente 10^6 M^{-1} (p. ej., al menos aproximadamente 10^7 M^{-1} , 10^8 M^{-1} , 10^9 M^{-1} , 10^{10} M^{-1} , 10^{11} M^{-1} , 10^{12} M^{-1} , o 10^{13} M^{-1}). El término "dominio de unión específica a CD37" hace referencia a una porción o un dominio de una molécula de unión específica a CD37 responsable de la unión específica a CD37 de la molécula. El propio dominio de unión específica a CD37 (esto es, sin ninguna otra porción de la molécula de unión específica a CD37) se une a CD37 con una K_a de al menos aproximadamente 10^6 M^{-1} (p. ej., al menos aproximadamente 10^7 M^{-1} , 10^8 M^{-1} , 10^9 M^{-1} , 10^{10} M^{-1} , 10^{11} M^{-1} , 10^{12} M^{-1} , o 10^{13} M^{-1}). El propio dominio de unión específico de CD37 puede ser suficiente como molécula de unión específica a

CD37. Los dominios de unión específica de CD37 ilustrativos incluyen los fragmentos scFv y Fab específicos de CD37, que pueden ser obtenidos de anticuerpos anti-CD37, tales como el anticuerpo monoclonal G28-1.

"Derivado" según se utiliza en la presente memoria hace referencia a una versión modificada químicamente o biológicamente de un compuesto que es estructuralmente similar a un compuesto parental y (real o teóricamente) obtenible a partir de ese compuesto parental. Generalmente, un "derivado" difiere de un "análogo" en que un compuesto parental puede ser la sustancia de partida para generar un "derivado", mientras el compuesto parental puede no ser utilizado necesariamente como sustancia de partida para generar un "análogo". Un derivado puede tener propiedades químicas o físicas diferentes de las del compuesto parental. Por ejemplo, un derivado puede ser más hidrófilo o puede ser una secuencia mutada que tenga una reactividad alterada (p. ej., una CDR que tenga un cambio de aminoácidos que altere su afinidad hacia una diana) en comparación con el compuesto o la secuencia parentales.

"Enfermedad o trastorno asociado con células B" hace referencia a una actividad aberrante de las células B o una actividad que se desvía del curso normal, apropiado, o esperado. Por ejemplo, una enfermedad o trastorno asociado con células B puede incluir la proliferación inapropiada de células que tienen ADN u otros componentes celulares dañados o defectuosos. La actividad aberrante de las células B puede incluir la proliferación celular caracterizada por niveles inapropiadamente elevados de división celular, niveles inapropiadamente bajos de apoptosis, o ambos. Tales enfermedades pueden tener, por ejemplo, proliferaciones anómalas locales de células, grupos de células o tejidos individuales o múltiples, ya sean cancerosos o no cancerosos, benignos o malignos. Un trastorno o enfermedad asociado con células B también puede incluir la producción aberrante de anticuerpos, tal como la producción de autoanticuerpos, o la producción en exceso de anticuerpos más deseable cuando se producen a niveles normales. Asimismo se contempla en la presente memoria que la actividad aberrante de las células B se puede producir en ciertas sub-poblaciones de células B y no en otras sub-poblaciones, o puede incluir la estimulación inapropiada de células T, por ejemplo mediante la presentación inapropiada de antígenos a células T o mediante otra ruta de células B.

"Tratamiento" o "tratar" hace referencia a cualquier tratamiento terapéutico o tratamiento profiláctico/preventivo. Un tratamiento terapéutico puede mejorar al menos un síntoma de enfermedad en un individuo que recibe tratamiento o puede retrasar el empeoramiento de una enfermedad progresiva en un individuo, o evitar el comienzo de enfermedades asociadas adicionales.

Una "cantidad (o dosis) terapéuticamente eficaz" o "una cantidad (o dosis) eficaz de una molécula o compuesto de unión específica hace referencia a aquella cantidad del compuesto suficiente para dar como resultado la mejoría de uno o más síntomas de la enfermedad que está siendo tratada. Cuando se aplica a un ingrediente activo individual, administrado solo, la dosis terapéuticamente eficaz hace referencia a ese ingrediente solo. Cuando se aplican combinados, la dosis terapéuticamente eficaz hace referencia a las cantidades combinadas de los ingredientes activos que producen el efecto terapéutico, se administren sucesivamente o simultáneamente. La invención contempla específicamente que una o más moléculas de unión específica puedan ser administradas de acuerdo con los métodos de la invención, cada una en una dosis eficaz.

Un individuo que tiene, o se sospecha que tiene, una enfermedad asociada con una actividad aberrante de las células B es un individuo en el que una enfermedad o un síntoma de un trastorno pueden estar causados por la actividad aberrante de las células B o la proliferación de las células B, pueden estar exacerbados por la actividad aberrante de las células B, o pueden ser aliviados mediante la regulación de la actividad de las células B. Los ejemplos de tales enfermedades son las malignidades de las células B o el cáncer de células B (por ejemplo, linfoma de células B, leucemia de células B o mieloma de células B), una enfermedad caracterizada por la producción de auto-anticuerpos o una enfermedad caracterizada por la estimulación inapropiada de células T causada por la presentación de antígenos inapropiados de las células B a las células T o causado por otras rutas que implican a las células B.

Las definiciones adicionales se proporcionan en la siguiente presentación detallada de la presente descripción.

Moléculas de Unión Específica a CD37 Humanizadas

En un aspecto, la presente descripción proporciona moléculas de unión específica a CD37 humanizadas como se muestra en las reivindicaciones. Estas moléculas pueden estar en cualquier forma que contenga un dominio de unión específica a CD37 humanizado, incluyendo un anticuerpo anti-CD37 humanizado, un fragmento Fab de un anticuerpo anti-CD37 humanizado, un Fv de cadena sencilla (scFv) específico de CD37 humanizado, una proteína SMIP específica de CD37 humanizada, una proteína, una proteína SCORPION específica de CD37 humanizada, y otras proteínas de unión bi- o multi-específicas que comprenden al menos un dominio de unión específico de CD37 humanizado. La descripción detallada de las proteínas SMIP y los métodos para elaborarlas se pueden encontrar, por ejemplo, en las Publicaciones de las Patentes de los Estados Unidos Núms. 2003/0133939, 2003/0118592, y 2005/0136049 y WO 2005017148. Los métodos para elaborar proteínas SCORPION se pueden encontrar, por ejemplo, en la Publicación de la Solicitud PCT Núm. WO 2007/146968. Otras proteínas de fusión multi-funcionales ilustrativas se pueden encontrar, por ejemplo, en la Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Núm. 2006/0051844 y en la Patente de los Estados Unidos Núm. 7.166.707. Ciertas proteínas de unión bi- o multi-

específicas pueden comprender un scFv específico de CD37 y uno o más dominios de unión diferentes que no están derivados de una inmunoglobulina.

La proteína SMIP CAS-024 es inesperadamente (1) expresada hasta unos niveles máximos de aproximadamente 25 veces superiores a los otras versiones humanizadas de CAS-006 (tales como CAS-002, CAS-003; véanse los Ejemplos 2 y 5), (2) capaz de unirse a CD37 así como a CAS-006 mientras otras versiones humanizadas no (véanse los Ejemplos 4 y 5), y (3) producida en forma de una población homogénea de moléculas en comparación con la naturaleza heterogénea de otras versiones humanizadas (véase el Ejemplo 3). En una realización preferida, la presente descripción proporciona la proteína de unión específica a CD37 que comprende o consiste en CAS-024 (SEQ ID NO: 253). En particular, esta molécula de unión específica a CD37 humanizada tiene esencialmente la misma afinidad de unión a CD37 que su molécula quimérica parental (CAS-006, proteína SMIP que tiene las regiones variables de la inmunoglobulina del anticuerpo monoclonal anti-CD37 humano de ratón G28-1) en contraste con otras moléculas humanizadas, es expresada a niveles elevados en comparación con otras moléculas humanizadas, y/o muestra un alto grado de homogeneidad cuando es purificada, por ejemplo, por medio de cromatografía de exclusión por tamaños (SEC) en contraste con otras moléculas humanizadas. Además, se ha demostrado que esta molécula de unión específica a CD37 CAS-024 es eficaz en la inhibición del crecimiento tumoral y ocasiona la regresión tumoral a largo plazo.

La descripción también incluye una molécula de ácido nucleico aislada que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica moléculas de unión específica a CD37 humanizadas de la presente invención. En una realización, la descripción incluye vectores que comprenden estas moléculas de ácido nucleico y células anfitrionas que comprenden los vectores.

La descripción también incluye los procedimientos de producción de los polipéptidos descritos en la presente memoria, que comprenden cultivar células anfitrionas en condiciones adecuadas para expresar los polipéptidos, y opcionalmente aislar los polipéptidos del cultivo.

Composiciones y Métodos

En un aspecto, la presente invención proporciona el uso de las composiciones de la invención en un método para reducir las células B o tratar una enfermedad asociada con la actividad aberrante de las células B que comprende administrar a un sujeto que lo necesite (esto es, un individuo que tiene o se sospecha que tiene una enfermedad asociada con la actividad aberrante de las células B) una cantidad eficaz de una molécula de unión específica a CD37 humanizada proporcionada en la presente memoria (p. ej., CAS-024).

Las malignidades de las células B o cánceres de células B incluyen linfomas de células B (tales como las diferentes formas de enfermedad de Hodgkin, el linfoma no Hodgkin (LNH) o los linfomas del sistema nervioso central), las leucemias (tales como la leucemia linfoblástica aguda (LLA), la leucemia linfocítica crónica (LLC), la leucemia de células pilosas y la leucemia mioblástica crónica] y los mielomas (tales como el mieloma múltiple). Los cánceres de células B adicionales incluyen el linfoma linfocítico de células pequeñas, la leucemia prolinfocítica de células B, el linfoma linfoplasmacítico, el linfoma esplénico de la zona marginal, el linfoma de las células plasmáticas, el plasmacitoma solitario de hueso, el plasmacitoma extraóseo, el linfoma de células B de la zona marginal extra-nodal de tejido linfoide asociado a la mucosa (TLAM), el linfoma de células B de la zona marginal nodal, el linfoma folicular, el linfoma de las células del manto, el linfoma de células B grandes difuso, el linfoma de células B grandes del mediastino (tímico), el linfoma de células B grandes intravascular, el linfoma de efusión primaria, el linfoma/leucemia de Burkitt, las proliferaciones de células B de potencial maligno incierto, la granulomatosis linfomatoide, y el trastorno linfoproliferativo post-transplante.

El linfoma de Burkitt (o "malignidad de células B de Burkitt", o "tumor de Burkitt", o "Linfoma maligno de tipo Burkitt") es un cáncer del sistema linfático (en particular, de los linfocitos B). Se puede dividir en tres variantes clínicas principales: las variantes endémica, esporádica y asociada a la inmunodeficiencia.

Las malignidades de células B no Burkitt incluyen, pero no están limitadas a, leucemia linfocítica crónica de células B (LLC)/linfoma linfocítico de células pequeñas, leucemia prolinfocítica de células B, leucemia linfoblástica aguda (LLA), linfoma linfoplasmacítico (incluyendo, pero no limitado a, macroglobulinemia de Waldenström), linfomas de la zona marginal (incluyendo, pero no limitados a, linfoma esplénico de células B de la zona marginal, linfoma de la zona marginal nodal, y extralinfoma de células B de la zona marginal nodal de tipo tejido linfoide asociado a la mucosa (TLAM)), leucemia de células pilosas, linfoma de las células plasmáticas/plasmacitoma, linfoma folicular, linfoma de las células del manto (LCM), linfoma de células B grandes difuso, linfoma de células B grandes transformante, linfoma de células B grandes del mediastino, el linfoma de células B grandes intravascular, el linfoma de efusión primaria, y el linfoma no Burkitt no Hodgkin (LNH).

Los trastornos caracterizados por la producción de auto-anticuerpos a menudo son considerados enfermedades autoinmunitarias. Las enfermedades autoinmunitarias incluyen, pero no están limitadas a: artritis, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis, policondritis, artritis psoriásica, psoriasis, dermatitis, polimiositis/dermatomiositis, miositis con cuerpos de inclusión, miositis inflamatoria, necrosis epidérmica tóxica, esclerodermia sistémica y esclerosis, síndrome de CREST, respuestas asociadas a la enfermedad inflamatoria del

intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, síndrome de disfunción respiratoria, síndrome de disfunción respiratoria y síndrome de disfunción respiratoria del adulto (SDRA), meningitis, encefalitis, uveítis, colitis, glomerulonefritis, afecciones alérgicas, eczema, asma, afecciones que implican infiltración de células T y respuestas inflamatorias crónicas, aterosclerosis, miocarditis autoinmunitaria, deficiencia de adherencia de los leucocitos, lupus eritematoso generalizado (LEG), lupus eritematoso cutáneo sub-agudo, lupus discoide, mielitis por lupus, cerebritis por lupus, diabetes de comienzo juvenil, esclerosis múltiple, encefalomiелitis alérgica, neuromielitis óptica, fiebre reumática, corea de Sydenham, respuestas inmunitarias asociadas con hipersensibilidad aguda y retardada mediada por citoquinas y linfocitos T, tuberculosis, sarcoidosis, granulomatosis incluyendo granulomatosis de Wegener y enfermedad de Churg-Strauss, agranulocitosis, vasculitis (incluyendo vasculitis/angiitis por hipersensibilidad, ANCA y vasculitis reumatoide), anemia aplásica, anemia Diamond Blackfan, anemia hemolítica inmunitaria incluyendo anemia hemolítica autoinmunitaria (AHA), anemia perniciosa, aplasia de glóbulos rojos puros (AGBP), deficiencia en Factor VIII, hemofilia A, neutropenia autoinmunitaria, pancitopenia, leucopenia, enfermedades que implican diapedesis de leucocitos, trastornos inflamatorios del sistema nervioso central (SNC), síndrome de lesión multiorgánica, miastenia grave, enfermedades mediadas por complejos antígeno-anticuerpo, enfermedad de la membrana del basamento anti-glomerular, síndrome de anticuerpos anti-fosfolípidos, neuritis alérgica, enfermedad de Behcet, síndrome de Castleman, síndrome de Goodpasture, Síndrome Miasténico de Lambert-Eaton, síndrome de Reynaud, síndrome de Sjögren, síndrome de Stevens-Johnson, rechazo de trasplantes de órganos sólidos, enfermedad de injerto contra anfitrión (EICA), pénfigo buloso, pénfigo, poliendocrinopatías autoinmunitarias, espondiloartropatías seronegativas, enfermedad de Reiter, síndrome de la persona rígida, arteritis de células gigantes, nefritis del complejo inmunitario, nefropatía por IgA, polineuropatías por IgM o neuropatía mediada por IgM, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), púrpura Henoch-Schonlein, trombocitopenia autoinmunitaria, enfermedad autoinmunitaria del testículo y el ovario incluyendo orquitis y ooforitis autoinmunitaria, hipotiroidismo primario; enfermedades endocrinas autoinmunitarias incluyendo tiroiditis autoinmunitaria, tiroiditis crónica (Tiroiditis de Hashimoto), tiroiditis subaguda, hipotiroidismo idiopático, enfermedad de Addison, enfermedad de Graves, síndromes poliglandulares autoinmunitarios (o síndromes de endocrinopatía poliglandulares), diabetes de Tipo I, también referida como diabetes melitus insulino-dependiente (DMID) y síndrome de Sheehan; hepatitis autoinmunitaria, pneumonitis intersticial linfocítica (VIH), bronquiolitis obliterante (sin trasplante) vs NSIP, Síndrome de Guillain-Barre, vasculitis de vasos grandes (incluyendo polimialgia reumática y arteritis de células gigantes (arteritis de Takayasu), vasculitis de vasos medianos (incluyendo enfermedad de Kawasaki y poliarteritis nodosa), poliarteritis nodosa (PAN), espondilitis anquilosante, enfermedad de Berger (nefropatía por IgA), glomerulonefritis de progreso rápido, cirrosis biliar primaria, sprue celíaco (enteropatía por gluten), crioglobulinemia, crioglobulinemia asociada a hepatitis, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de la arteria coronaria, fiebre Mediterránea familiar, poliangiitis microscópica, síndrome de Cogan, síndrome de Whiskott-Aldrich y tromboangiitis obliterante, enfermedades de tiroides autoinmunitarias (tales como enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto), síndrome de Sjögren, y miopatía inflamatoria idiopática (MII), incluyendo dermatomiositis (DM) y polimiositis (PM). Las enfermedades autoinmunitarias anteriores también pueden ser tratadas con moléculas de unión específica a CD37 humanizadas o con una combinación de moléculas de unión específica a CD37 y un agente quimioterapéutico bifuncional.

En un aspecto de la descripción, se administra una molécula de unión específica a CD37 humanizada en una composición farmacéutica. Para administrar una molécula de unión específica a CD37 humanizada a un ser humano o a animales de ensayo, es preferible formular la molécula de unión en una composición que comprende uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. La expresión "farmacéuticamente o farmacológicamente aceptable" hace referencia a entidades moleculares y a composiciones que no producen reacciones alérgicas y otras reacciones adversas cuando se administran utilizando rutas bien conocidas en la técnica, como se describe más abajo. Los "portadores farmacéuticamente aceptables" incluyen todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes anti-bacterianos y anti-fúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción clínicamente útiles y similares. Además, los compuestos pueden formar solvatos con agua o disolventes orgánicos comunes. También se contemplan tales solvatos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción que contienen una molécula de unión específica a CD37 humanizada utilizada en un método de la descripción pueden contener portadores o aditivos farmacéuticamente aceptables dependiendo de la ruta de administración. Los ejemplos de tales portadores o aditivos incluyen agua, un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable, colágeno, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, un polímero carboxivinílico, sal de sodio de carboximetilcelulosa, sal de sodio de ácido poliacrílico, alginato de sodio, dextrano soluble en agua, sal de sodio de carboximetil-almidón, pectina, metilcelulosa, etilcelulosa, goma xantana, goma arábica, caseína, gelatina, agar, diglicerina, glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, Vaseline, parafina, alcohol estearílico, ácido esteárico, albúmina de suero humano (ASH), manitol, sorbitol, lactosa, un tensioactivo farmacéuticamente aceptable y similares. Los aditivos utilizados se seleccionan entre, pero no limitados a, los anteriores o sus combinaciones, según sea apropiado, dependiendo de la forma de dosificación de la presente descripción.

La formulación de la composición farmacéutica variará de acuerdo con la ruta de administración seleccionada (p. ej., solución, emulsión). Una composición apropiada que comprende el anticuerpo que se va a administrar puede ser preparada en un vehículo o portador fisiológicamente aceptable. Para las soluciones o emulsiones, los portadores adecuados incluyen, por ejemplo, soluciones, emulsiones o suspensiones acuosas o alcohólicas/acuosas,

incluyendo medios salinos y tamponados. Los vehículos parenterales pueden incluir solución de cloruro de sodio, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro de sodio, solución de Ringer con lactato añadido o aceites fijados. Los vehículos intravenosos pueden incluir diferentes aditivos, conservantes, o reponedores de fluidos, nutrientes o electrolitos.

- 5 Una variedad de portadores acuosos, p. ej., agua, agua tamponada, solución salina al 0,4%, solución de glicina al 0,3%, o suspensiones acuosas pueden contener el compuesto activo mezclado con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes suspensoros, por ejemplo sal de sodio de carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por
10 ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetil-enoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilensorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-
15 hidroxibenzoato de etilo, o n-propilo.

- Una molécula de unión específica a CD37, o una composición que comprende la molécula de unión de la invención puede ser liofilizada para su almacenamiento y reconstituida en un portador adecuado antes de su uso. Se ha demostrado que esta técnica es eficaz con las inmunoglobulinas convencionales. Se puede emplear cualquiera de
20 las técnicas de liofilización y reconstitución adecuadas. Los expertos en la técnica apreciarán que la liofilización y la reconstitución pueden conducir a grados variables de pérdida de actividad y que los niveles de uso tienen que ser ajustados para compensarlo.

- Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el compuesto activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente suspensor y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados se ilustran por medio de los ya
25 mencionados más arriba.

- La concentración de molécula de unión específica a CD37 en estas formulaciones puede variar ampliamente, por ejemplo desde menos de aproximadamente 0,5%, normalmente de 1% o al menos aproximadamente 1% hasta 15 o 20% en peso y se seleccionará principalmente basándose en los volúmenes de los fluidos, las viscosidades, etc., de
30 acuerdo con el modo concreto de administración seleccionado. De este modo, se podría componer una composición farmacéutica típica para la inyección parenteral para que contuviera 1 mL de agua tamponada estéril, y 50 mg de anticuerpo. Se podría componer una composición típica para infusión intravenosa para que contuviera 250 mL de solución de Ringer estéril, y 150 mg de anticuerpo. Los métodos actuales para preparar composiciones administrables parenteralmente serán conocidos por los expertos en la técnica y se describen con más detalle, por
35 ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Science, 15ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1980). La dosis eficaz de moléculas de unión específica a CD37 (incluyendo las moléculas de unión específica a CD37 humanizadas) está dentro del intervalo de 0,01 mg a 1000 mg por kg de peso corporal por administración.

- Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa, oleaginosa inyectable estéril, dispersiones o polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles.
40 La suspensión puede ser formulada de acuerdo con la técnica conocida utilizando los agentes dispersantes y humectantes y los agentes suspensoros adecuados que han sido mencionados más arriba. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. El portador puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol,
45 propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijados, estériles como disolvente o medio suspensor. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijado blando incluyendo mono- o di-glicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

- En todos los casos la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el punto de que exista una fácil jeringabilidad. Se puede mantener una fluidez apropiada, por ejemplo, por medio del uso de un revestimiento, tal como lecitina, por medio del mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de tensioactivos. Ésta debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe ser preservada de la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos. La prevención de la acción de los
50 microorganismos se puede proporcionar por medio de diferentes agentes antibacterianos o antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, o similar. En muchos casos, será deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede producir mediante el uso en las composiciones de agentes retardadores de la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las composiciones útiles para la administración se pueden formular con intensificadores de la fijación o la absorción para incrementar su eficacia. Tales intensificadores incluyen por ejemplo, salicilato, glicocolato/linoleato, glicolato, aprotinina, bacitracina, SDS, caprato y similares. Véase, p. ej., Fix (J. Pharm. Sci., 85:1282-1285, 1996) y Oliyai y Stella (Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 32:521-544, 1993).

Además, las propiedades de carácter hidrófobo y carácter hidrófilo de las composiciones contempladas para su uso en la descripción están bien equilibradas, aumentando de ese modo su utilidad tanto en usos *in vitro* como especialmente *in vivo*, mientras otras composiciones que carecen de dicho equilibrio son sustancialmente de menos utilidad. Específicamente, las composiciones contempladas para su uso en la descripción tienen un grado apropiado de solubilidad en medio acuoso que permite la absorción y la biodisponibilidad en el organismo, a la vez que también tienen un grado de solubilidad en lípidos que permite que los compuestos atraviesen la membrana celular hasta el supuesto sitio de acción. De este modo, las composiciones de anticuerpo contempladas tienen una eficacia máxima cuando pueden ser liberadas en el sitio de actividad del antígeno diana.

La molécula de unión, o las composiciones combinadas pueden ser administradas oralmente, tópicamente, transdérmicamente, parenteralmente, mediante pulverización para su inhalación, vaginalmente, rectalmente, o mediante inyección intracraneana, o cualquiera de sus combinaciones. El término parenteral, según se utiliza en la presente memoria, incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intracisternal, o técnicas de infusión. También se contemplan la administración mediante inyección intravenosa, intradérmica, intramuscular, intramamaria, intraperitoneal, intratecal, retrobulbar, intrapulmonar o implantación quirúrgica en un sitio concreto. Generalmente, las composiciones están esencialmente libres de pirógenos, así como de otras impurezas que podrían ser nocivas para el receptor. Se prefieren las inyecciones, especialmente intravenosas.

En una realización, la administración se realiza en el lugar de un cáncer o un tejido afectado que necesita tratamiento mediante inyección directa en el sitio o por medio de un mecanismo de reparto sostenido o de liberación sostenida, que puede liberar la formulación internamente. Por ejemplo, se pueden incluir microesferas o cápsulas biodegradables u otras configuraciones poliméricas biodegradables susceptibles de liberación sostenida de una composición (p. ej., un polipéptido, un anticuerpo, o una pequeña molécula soluble) en las formulaciones de la descripción implantadas cerca del cáncer.

También se pueden liberar composiciones terapéuticas en el paciente en múltiples sitios. Las administraciones múltiples se pueden presentar simultáneamente o se pueden administrar a lo largo de un periodo de tiempo. En ciertos casos resulta beneficioso proporcionar un flujo continuo de la composición terapéutica. Se puede administrar una terapia adicional periódicamente, de manera horaria, diaria, semanal o mensual.

La presente descripción también contempla la administración de la molécula de unión, o las composiciones combinadas conjuntamente con un agente terapéutico adicional. Los agentes terapéuticos adicionales contemplados por la descripción se enumeran en los párrafos de más abajo.

Un agente terapéutico adicional puede ser una molécula asociada con las células B. Otras moléculas asociadas con células B contempladas por la descripción incluyen moléculas de unión que se unen a las moléculas de superficie de las células B que no son CD37. Las moléculas asociadas con las células B, incluyen CD19 (antígeno CD19 de linfocitos B, también referido como antígeno superficial de linfocitos B B4, o Leu-12), CD20, CD21, CD22 (receptor de células B CD22, también referido como Leu-14, molécula de adhesión celular de linfocitos B, o BL-CAM), CD23, CD40 (antígeno de superficie de células B CD40, también referido como miembro 5 de la superfamilia de receptores del Factor de Necrosis Tumoral, receptor CD40L, o Bp50), CD80 (antígeno de activación de linfocitos T CD80, también referido como antígeno de Activación B7-1, B7, B7-1, o BB1), CD86 (antígeno de activación de linfocitos T CD86, también referido como antígeno de Activación B7-2, B70, FUN-1, o BU63), CD37 (también referido como miembro 9 de la superfamilia de receptores del Factor de Necrosis Tumoral), CD152 (también referido como proteína 4 de linfocitos T citotóxicos o CTLA-4), L6 (antígeno L6 asociado a Tumores, también referido como miembro 1 de la superfamilia 4 transmembrana, Marcador de superficie 1 componente de la membrana, o M3S1), CD30 (antígeno de activación de linfocitos CD30, también referido como miembro 8 de la superfamilia de receptores del Factor de Necrosis Tumoral, receptor CD30L, o Ki-1), CD50 (también referido como molécula de adhesión intercelular 3 (ICAM3), o ICAM-R), CD54 (también referido como molécula de adhesión Intercelular 1 (ICAM1), o receptor de rinovirus del grupo principal), B7-H1 (ligando para un receptor inmunoinhibidor expresado por células T, células B, y células mieloides activadas, también referido como PD-L1; véase Dong, et al., "B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion", Nat. Med., 5:1365-1369 (1999), CD134 (también referido como miembro 4 de la superfamilia de receptores del Factor de Necrosis Tumoral, OX40, receptor de OX40L, antígeno ACT35, o receptor 1 de glicoproteína activada transcripcionalmente por TAX), 41 BB (receptor del ligando 4-1BB, antígeno 4-1BB de células T, o antígeno ILA de células T), CD153 (también referido como miembro 8 de la superfamilia de ligandos del Factor de Necrosis Tumoral, ligando CD30, o CD30-L), CD154 (también referido como miembro 5 de la superfamilia de ligandos del Factor de Necrosis Tumoral, proteína de activación relacionada con TNF, TRAP, o antígeno Gp39 de células T), receptores Toll, o similares.

Los ejemplos de los agentes quimioterapéuticos contemplados como agentes terapéuticos adicionales incluyen agentes alquilantes, tales como mostazas nitrogenadas (p. ej., mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan, y clorambucilo); nitrosoureas (p. ej., carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), y semustina (metil-CCNU)); etileniminas y

metil-melaminas (p. ej., trietilenmelamina (TEM), trietilentiofosforamida (tiotepa), y hexametilmelamina (HMM, altretamina)); alquilsulfonatos (p. ej., busulfan); y triazinas (p. ej., dacabazina (DTIC)); antimetabolitos, tales como análogos de ácido fólico (p. ej., metotrexato, trimetrexato, y perimetrexato (antifolato multi-dirigido)); análogos de pirimidina (tales como 5-fluorouracilo (5-FU), fluorodesoxiuridina, gemcitabina, citosinarabinósido (AraC, citarabina), 5-azacitidina, y 2,2'-difluorodesoxicitidina); y análogos de purina (p. ej., 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, azatioprina, 2'-desoxicoformicina (pentostatina), eritrohidroxiniladenina (EHNA), fludarabinafosfato, 2-clorodesoxiadenosina (cladribina, 2-CdA)); Inhibidores de topoisomerasa de tipo I tales como camptotecina (CPT), topotecan, y irinotecan; productos naturales, tales como epipodofilotoxinas (p. ej., etoposido y teniposido); y alcaloides de vinca (p. ej., vinblastina, vincristina, y vinorelbina); antibióticos antitumorales tales como actinomicina D, doxorubicina, y bleomicina; radiosensibilizadores tales como 5-bromodesoxiuridina, 5-yododesoxiuridina, y bromodesoxicitidina; complejos de coordinación de platino tales como cisplatino, carboplatino, y oxaliplatino; ureas sustituidas, tales como hidroxiurea; y derivados de metilhidrazina tales como N-metilhidrazina (MIH) y procarbazona.

Los agentes terapéuticos adicionales contemplados para esta descripción para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias son referidos como agentes inmunosupresores, que actúan suprimiendo o enmascarando el sistema inmunitario del individuo que está siendo tratado. Los agentes inmunosupresores incluyen, por ejemplo, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos, glucocorticoides, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) para el tratamiento de la artritis, o modificadores de la respuesta biológica. Las composiciones de la descripción de las FAME también son útiles en el tratamiento de muchas otras enfermedades autoinmunitarias aparte de la AR.

Los AINE ilustrativos se seleccionan del grupo que consiste en ibuprofeno, naproxeno, naproxeno sodico, inhibidores de Cox-2 tales como Vioxx y Celebrex, y sialilatos. Los analgésicos ilustrativos se seleccionan del grupo que consiste en acetaminofeno, oxicodona, tramadol o hidrocloreuro de propoxifeno. Los glucocorticoides ilustrativos se seleccionan del grupo que consiste en cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, o prednisona. Los modificadores de la respuesta biológica ilustrativos incluyen moléculas dirigidas contra los marcadores de la superficie celular (p. ej., CD4, CD5, etc.), inhibidores de citoquinas, tales como los antagonistas de TNF (p. ej. etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira) y infliximab (Remicade)), los inhibidores de quimioquinas y los inhibidores de las moléculas de adherencia. Los modificadores de la respuesta biológica incluyen anticuerpos monoclonales así como formas recombinantes de las moléculas. Los FAME ilustrativos incluyen azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato, penicilamina, leflunomida, sulfasalazina, hidroxiclороquina, Oro (oral (auranofina) e intramuscular) y minociclina.

Se contempla que la composición de la molécula de unión y el agente terapéutico adicional se pueda administrar simultáneamente en la misma formulación. Alternativamente, los agentes se administran en una formulación separada pero a la vez, haciendo referencia concurrentemente a los agentes administrados, por ejemplo, a los minutos, horas o días entre sí.

En otro aspecto, el agente terapéutico adicional se administra antes de la administración de la molécula de unión. Administración previa hace referencia a la administración del agente terapéutico adicional en el intervalo de minutos, horas, o una semana antes del tratamiento con la molécula de unión, el agente quimioterapéutico bifuncional, o la composición combinada. Se contempla adicionalmente que el agente terapéutico adicional se administre con posterioridad a la administración de la composición de la molécula de unión. Se pretende que administración posterior describa la administración más de minutos, horas, o semanas después del tratamiento o la administración de la molécula de unión, el agente quimioterapéutico bifuncional, o la composición combinada.

Adicionalmente se contempla que cuando se administra la molécula de unión combinada con un agente terapéutico adicional, donde el agente terapéutico adicional es una citoquina o un factor de crecimiento, o un agente quimioterapéutico, la administración también puede incluir el uso de un agente radioterapéutico o de terapia de radiación. La terapia de radiación administrada combinada con una composición de anticuerpo se administra como determina el médico a cargo, y a las dosis típicamente administradas a los pacientes que están siendo tratados de cáncer.

Estas composiciones se pueden administrar en una sola dosis o en múltiples dosis. Los estudios de respuesta a la dosis convencionales, primero en modelos animales y después en ensayos clínicos, revelan dosificaciones óptimas para dolencias y poblaciones de pacientes concretas.

La administración de la molécula de unión o la composición combinada disminuye la población de células B al menos 20% después de una sola dosis de tratamiento. En una realización, la población de células B disminuye al menos aproximadamente 20, aproximadamente 30, aproximadamente 40, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, o aproximadamente 100%. La reducción de células B se define como un descenso en el recuento de células B absoluto por debajo del límite inferior del intervalo normal. La recuperación de células B se define como la restitución del recuento de células B absoluto, por ejemplo, al 70%, 80%, 90% del valor de la línea base del sujeto o el intervalo normal. Adicionalmente, la administración de la molécula de unión, o la composición combinada de esta descripción produce los efectos clínicos deseados en la enfermedad o trastorno que está siendo tratado.

En algunas realizaciones, los pacientes que padecen una enfermedad asociada con la actividad aberrante de las células B que reciben tratamiento de acuerdo con la descripción pueden demostrar una respuesta beneficiosa global al tratamiento, basándose en criterios clínicos bien conocidos y comúnmente utilizados en la técnica y descritos más abajo. Por ejemplo, en pacientes afectados por artritis reumatoide, la administración puede mejorar el estado del paciente en una cantidad clínicamente significativa [p. ej., logra una Detección Preliminar de la Mejoría del Colegio Americano de Reumatología (ACR20)], y/o una mejora de 20% en la articulación sensible e hinchada y una mejora del 20% en las 3/5 medidas de ACR restantes (Felson et al., *Arthritis Rheum.* 1995, 38:727-35). Las medidas biológicas para la mejora en un paciente con AR después de la administración de moléculas de unión específica a CD37 y específica a CD20 incluyen la medida de los cambios en los niveles de citoquinas, medidos a través de los niveles de proteína o ARN. Las citoquinas de interés incluyen, pero no están limitadas a, TNF- α , IL-1, interferones, Blys, y APRIL. Los cambios de citoquinas pueden estar debidos a la reducción del número de células B o a un descenso de células T activadas. En pacientes con AR, los marcadores relevantes para el recambio óseo (resorción o erosión ósea) se miden antes y después de la administración de moléculas de unión específica a CD20. Los marcadores relevantes incluyen, pero no están limitados a, fosfatasa alcalina, osteocalcina, fragmentos de la rotura del colágeno, hidroxiprolina, fosfatasa ácida resistente a tartrato, y ligando RANK (RANKL). Otras lecturas relevantes para la mejora de la AR incluyen la medida de los niveles de proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación de eritrocitos (VSE), el factor reumatoide, los anticuerpos PCC (péptido citrulinado cíclico) y la evaluación de los niveles de células B sistémicos y el recuento de linfocitos por medio de citometría de flujo. Los factores específicos también se pueden medir a partir de la sinovial de los pacientes con AR, incluyendo la evaluación de los niveles de células B en la sinovial procedente de biopsia de la sinovial, los niveles de RANKL y otros factores óseos y citoquinas expuestos más arriba.

En un aspecto relacionado, los efectos de la administración combinada sobre otras enfermedades se pueden medir de acuerdo con los patrones conocidos en la técnica. Por ejemplo, se contempla que los pacientes con enfermedad de Crohn tratados de acuerdo con la invención logren una mejora en el índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI) en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 70 unidades, donde la remisión es de 150 unidades (Simonis et al., *Scand. J Gastroent.* 1998, 33:283-8). Una puntuación de 150 o 200 se considera normal, mientras una puntuación de 450 se considera una puntuación de enfermedad grave. Adicionalmente se desea que la administración de las moléculas de unión específica de CD37 y específica a CD20 de como resultado una reducción de los anticuerpos citoplasmáticos anti-neutrófilos perinucleares (pANCA) y los anticuerpos anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) en individuos afectados por la enfermedad inflamatoria del intestino.

Se contempla adicionalmente que los pacientes con miositis del adulto y juvenil tratados de acuerdo con la descripción pueden lograr una mejora en el conjunto principal de evaluaciones, tales como 3 de 6 del núcleo principal medido mejoradas en aproximadamente 20%, con no más de 2 de las medidas principales peores en aproximadamente 25% (véase Rider et al., *Arthritis Rheum.* 2004, 50:2281-90).

Adicionalmente se contempla que los pacientes con LEG tratados de acuerdo con la descripción pueden lograr una mejora en la puntuación de Medida de Actividad del Lupus Generalizado (SLAM) o Índice de Actividad de la Enfermedad LEG (SLEDAI) al menos 1 punto (Gladman et al., *J Rheumatol* 1994, 21:1468-71) (Tan et al., *Arthritis Rheum.* 1982, 25:1271-7). Una puntuación SLAM >5, o una puntuación SLEDAI >2, son consideradas como una enfermedad clínicamente activa. La respuesta al tratamiento se puede definir como la mejora o la estabilización en las 2 medidas de actividad de la enfermedad (el Índice de Actividad de la Enfermedad LEG [SLEDAI] y la Medida de Actividad del Lupus Generalizado) y 2 medidas de calidad de vida (evaluación global del paciente y Escala de Intensidad de la Fatiga Krupp) (Petri et al., *Arthritis Rheum.* 2004, 50:2858-68.) Adicionalmente se contempla que la administración de la molécula de unión a los pacientes con LEG da como resultado la reducción de anticuerpos anti-ADN de doble hebra. Alternativamente, la mejora puede ser calibrada utilizando los Criterios del Grupo de Evaluación del Lupus de las Islas Británicas (BILAG).

Adicionalmente se contempla que los pacientes que padecen esclerosis múltiple tratados de acuerdo con la descripción puedan lograr una mejora en la puntuación clínica en la escala ampliada del Estado Predicho de Discapacidad de Kurtzke (EDSS) (Kurtzke, F., *Neurology* 1983, 33:1444-52) de al menos 0,5, o un retraso en el empeoramiento de la enfermedad clínica de al menos 1,0 en la escala Kurtzke (Rudick et al., *Neurology* 1997, 49:358-63).

Adicionalmente se contempla que los pacientes que padecen MII tratados de acuerdo con la descripción pueden lograr una reducción de al menos uno de los cinco criterios expuestos en la evaluación de los Criterios de Evaluación de la Miopatía Inflamatoria Idiopática (IIMC) (Miller, F., *supra*). Adicionalmente se contempla que la administración a pacientes con MII puede dar como resultado la reducción de los factores asociados con MII seleccionados del grupo que consiste en creatina quinasa (CK), lactato deshidrogenasa, aldolasa, proteína C reactiva, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), y autoanticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos específicos de miositis (AEM), y anticuerpos para antígenos nucleares extraíbles. Alternativamente, los pacientes satisfacen 3 de 6 de los criterios expuestos en Rider et al., *Arthritis Rheum.*, 50(7):2281-2290 (2004), con un empeoramiento en no más de 2 criterios.

En algunas realizaciones, los pacientes que padecen un cáncer de células B que reciben tratamiento de acuerdo con la descripción pueden demostrar una respuesta beneficiosa global al tratamiento, basándose en criterios clínicos

bien conocidos y comúnmente utilizados en la técnica, y descritos más abajo, tales como un descenso en el tamaño del tumor, una disminución en el número de tumores y/o una mejora en los síntomas de la enfermedad.

Los criterios clínicos ilustrativos son proporcionados por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos "(NCI) en sus sigla Inglesas", que ha dividido algunas de las clases de cáncer en las categorías clínicas de linfomas "indolentes" y "agresivos". Los linfomas indolentes incluyen linfomas de células foliculares, separados por "grados" citológicos, linfoma linfocítico difuso de células pequeñas/leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoplasmacitoide/Macroglobulinemia de Waldenstrom, Linfoma de la zona marginal y leucemia de células pilosas. Los linfomas agresivos incluyen el linfoma de células grandes mixto difuso, el linfoma de Burkitt/linfoma de células no escindidas pequeñas difuso, el Linfoma linfoblástico, el linfoma de las células del manto y el linfoma relacionado con el SIDA. En algunos casos, el Índice Pronóstico Internacional (IPI) se utiliza en los casos de linfoma agresivo y folicular. Los factores a considerar en el IPI incluyen la edad (<60 años edad versus > 60 años de edad), lactato deshidrogenasa de suero (niveles normales versus elevados), estado funcional (0 o 1 frente a 2-4) (véase la definición de más abajo), fase de la enfermedad (I o II versus III o IV), e implicación del sitio extranodal (0 o 1 versus 2-4). Los pacientes con 2 o más factores de riesgo tienen menos de un 50% probabilidad de ausencia de recaída y supervivencia global a los 5 años.

El estado funcional en el IPI agresivo se define como sigue: Descripción del grado: 0 Totalmente activo, capaz de mantener toda la función normal previa a la enfermedad sin restricción; 1 Restringido en la actividad físicamente extenuante pero ambulatorio y capaz de llevar a cabo un trabajo de naturaleza ligera o sedentaria, p. ej., trabajo doméstico ligero, trabajo de oficina; 2 Ambulatorio y susceptible de autocuidado pero incapaz de cualquier actividad de trabajo, hasta y aproximadamente más de 50% de horas de vigilia; 3 Susceptible solamente de un autocuidado limitado, confinado en cama o en una silla más del 50% de las horas de vigilia; 4 Completamente incapacitado, incapaz de llevar a cabo el autocuidado, totalmente confinado en cama o silla; y, 5 Fallecido. (Veáse, The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N. Engl. J. Med. 329:987-94, 1993).

Por lo general, el grado de los linfomas se evalúa clínicamente utilizando el criterio de que el linfoma de grado bajo normalmente se presenta como una enfermedad nodal y a menudo es indolente o de crecimiento lento. La enfermedad de grado intermedio y elevado normalmente se presenta como una enfermedad mucho más agresiva con grandes tumores masivos extranodales.

El sistema de clasificación de Ann Arbor también se utiliza para medir el progreso de los tumores, especialmente de los linfomas no Hodgkin. En este sistema, las fases I, II, III, y IV del LNH en adultos se pueden clasificar en las categorías A y B dependiendo de si el paciente tiene síntomas generalizados bien definidos (B) o no (A). La designación se aplica a pacientes con los siguientes síntomas: pérdida no explicada de más del 10% de peso corporal en los 6 meses previos al diagnóstico, fiebre no explicada con temperaturas por encima de 38°C y sudoración nocturna profusa. Las definiciones de las fases son las siguientes: Fase I- afectación de una única región ganglionar linfóide o afectación localizada de un único órgano o sitio extralinfático. Fase II- afectación de dos o más regiones ganglionares linfoides en el mismo lado del diafragma o afectación localizada de un único órgano o sitio extralinfático asociado y sus ganglios linfáticos regionales con o sin otras regiones ganglionares linfoides en el mismo lado del diafragma. Fase III- afectación de regiones ganglionares linfoides en ambos lados del diafragma, posiblemente acompañada de afectación localizada de un órgano o sitio extralinfático, afectación del bazo, o ambas. Fase IV- afectación diseminada (multifocal) de uno o más sitios extralinfáticos con o sin afectación ganglionar linfóide asociada o afectación de órganos extralinfáticos aislados con afectación ganglionar distante (no regional). Para más detalles, véase The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma, New England J. Med. (1993) 329:987-994.

En un aspecto, el efecto terapéutico de los métodos de acuerdo con la descripción se determina por el nivel de la respuesta, por ejemplo, una respuesta parcial se define como la reducción del tumor a menos de la mitad de su tamaño original. Una respuesta completa se define como la eliminación total de la enfermedad confirmada mediante evaluación clínica o radiológica. En una realización, el individuo que recibe el tratamiento de acuerdo con la invención demuestra al menos una respuesta parcial al tratamiento. De acuerdo con el criterio de Cheson para evaluar el LNH desarrollado en colaboración con el Instituto Nacional del Cáncer (Cheson et al., J Clin Oncol. 1999, 17:1244; Grillo-Lopez et al., Ann Oncol. 2000, 11:399-408), se obtiene una respuesta completa cuando existe una desaparición completa de toda evidencia clínica y radiográfica detectable de la enfermedad y los síntomas asociados, todos los ganglios linfáticos han vuelto a su tamaño normal, el bazo ha experimentado una regresión en su tamaño, y la médula ósea está libre de linfoma.

Se obtiene una respuesta completa no confirmada cuando un paciente muestra una desaparición completa de la enfermedad y el bazo ha experimentado una regresión en el tamaño, pero los ganglios linfáticos han experimentado una regresión de más del 75% y la médula ósea es indeterminada. Una respuesta completa no confirmada satisface y excede los criterios de la respuesta parcial. Una respuesta global se define como una reducción de al menos el 50 por ciento de la carga tumoral global.

Se han desarrollado criterios similares para otras formas diferentes de cáncer o enfermedades hiperproliferativas y ya se encuentran disponibles para los expertos en la técnica. Véase, p. ej., Cheson et al., Clin Adv Hematol Oncol.

2006, 4:4-5, que describe los criterios para evaluar el LLC; Cheson et al., J Clin Oncol. 2003, 21:4642-9, que describe los criterios para la LMA; Cheson et al., Blood 2000, 96:3671-4, que describe los criterios para los síndrome mielodisplásicos.

5 En otro aspecto, una respuesta terapéutica en pacientes que tienen un cáncer de células B se manifiesta como una ralentización del progreso de la enfermedad en comparación con los pacientes que no reciben terapia. La medida del progreso ralentizado de la enfermedad o cualquiera de los factores anteriores se puede llevar a cabo utilizando mecanismo bien conocidos en la técnica, incluyendo tomografía ósea, tomografía computarizada, gammagrafía con galio 67, linfangiografía, IRM, TEM, ultrasonidos, y similares.

10 Como un aspecto adicional, la descripción incluye kits que comprenden uno o más compuestos o composiciones útiles en los métodos de esta descripción envasados de una manera que facilita su uso para poner en práctica los métodos de la descripción. En la realización más simple, dicho kit incluye un compuesto o una composición descritos en la presente memoria como útil para poner en práctica un método de la descripción envasado en un recipiente tal como una botella o vasija sellada, con una etiqueta fijada al recipiente o incluida en el envase que describe el uso del compuesto o la composición para poner en práctica el método de la descripción. Preferiblemente, el compuesto o la composición están envasados en una forma de dosificación unitaria. El kit puede incluir adicionalmente un dispositivo adecuado para administrar la composición de acuerdo con una ruta de administración preferida o para poner en práctica un análisis de escrutinio. El kit puede incluir una etiqueta que describa el uso de la composición o las composiciones de la molécula de unión en un método de la descripción.

EJEMPLOS

20 EJEMPLO 1

MOLÉCULAS DE UNIÓN ESPECÍFICA A CD37

Se pueden elaborar diferentes proteínas de unión específica a CD37 con los componentes ilustrativos proporcionados en las Tablas 2-4. Por ejemplo, se pueden elaborar anticuerpos o moléculas SMIP, y estas moléculas pueden ser quiméricas, humanizadas, o humanas. Más específicamente, las CDR de la región variable de la cadena ligera preferidas se encuentran en los SEQ ID NO: 236-240 y 247-254 y las CDR de los dominios variables de la cadena pesada preferidas incluyen los SEQ ID NO: 241-245 y 247-254. Asimismo, se proporcionan las regiones variables de la cadena ligera y pesada preferidas en el SEQ ID NO: 236-240 y SEQ ID NO: 241-245, respectivamente. También se pueden encontrar las regiones variables de las cadenas ligera y pesada preferidas en los SEQ ID NO: 247-254. Los conectores de los dominios variables preferidos incluyen los SEQ ID NO: 225-229, mientras las regiones bisagra preferidas incluyen los SEQ ID NO: 230-235.

Una realización particularmente preferida es CAS-024 [G28-1 VH (M99F, Y102S) - VL (T25A) scFv (SSC-P) H WCH2 WCH3], que es una proteína de fusión de cadena sencilla de 483 aminoácidos, recombinante que se une al CD37 humano. El dominio de unión comprende un scFv humanizado basado en las CDR de la región variable del anticuerpo G28-1, incluyendo mutaciones en la CDR3 de la cadena pesada y en la CDR1 de la cadena ligera. Los dominios variables están unidos por una secuencia (G₄S)₅ (25 aminoácidos) (SEQ ID NO: 229), que está conectada por medio de una unión de tres aminoácidos (GDQ) al extremo amino de una región bisagra de IgG1 núcleo y superior modificada (donde las dos primeras de las tres cisteínas encontradas en estas regiones bisagra están sustituidas cada una por una serina). El extremo carboxi de la bisagra está fusionado con un dominio efector que comprende los dominios CH2 y CH3 de IgG1. La secuencia de aminoácidos de CAS-024 se expone en el SEQ ID NO: 253. La Figura 1 muestra los alineamientos de la secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y ligera de las secuencias G28.1 y CAS-024 de ratón, junto con una secuencia de identidad consenso.

Tabla 1.

Constructos SMIP Especificos de CD-37 Ilustrativos				
Constructo	Descripción†	Conector	Bisagra*	AA SEQ ID NO.
CAS-001	Vk3:VHS-51	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	6
CAS-002	Vk3:VH5 JH4 <i>CDRL1 (T25A); CDRH3 (M99F)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	48
CAS-003	Vk3:VH5 JH5a <i>CDRL1 (T25A); CDRH3 (M99F; Y102S)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	52
CAS-007	Vk3:VH5-51 (<i>Conector TG→SS</i>)	16aa (G ₄ S) ₃ S	SSC-P	8
CAS-008	Vk3:VH5-51 <i>VH V11S</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	10
CAS-009	Vk3:VH5-51 <i>CDRL1 (E27Q)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	12
CAS-010	Vk3:VR5-51 <i>CDRL1 (N28S)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	14
CAS-011	Vk3:VH5-51 <i>CDRL1 (72.5A)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	16
CAS-012	mVk:VH5-5a	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SSC-P	18
CAS-013	Vk3:VH5 <i>YH3 FWI</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SSC-P	22
CAS-014	mVH:Vk3	22aa (G ₄ S) ₄ AS	SSC-P	24
CAS-015	Vk3:mVH (<i>2H7 Líder</i>)	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SSC-P	26
CAS-016	mVH:Vk3	22aa (G ₄ S) ₄ AS	SCC-P	28

(Cont.)

Constructos SMIP Específicos de CD-37 Ilustrativos				
Constructo	Descripción†	Conector	Bisagra*	AA SEQ ID NO.
CAS-017	Vk3:mVH	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SSC-P	30
CAS-018	Vk3:mVH	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SCC-P	32
CAS-019	Vk3:VH5 <i>VH3 FW1</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SCC-P	34
CAS-020	Vk3:VH5 <i>VH3-13 FW1</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SSC-P	38
CAS-021	Vk3:VH5 <i>YH3-13 FW1</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SCC-P	40
CAS-022	Vk3:VH5 <i>VH3-13 V11SFWI</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SSC-P	42
CAS-023	Vk3:VH5 <i>VH1-13 V11S FW1</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SCC-P	44
CAS-024	VHVL	25aa (G ₄ S) ₅	SSC-P	253
CAS-060	Vk3:VH5 <i>VH3 FW1</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SSC-P	36
CAS-061	Vk3:VH5 <i>CDRL1 (T25A, E27Q)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	46
CAS-062	Vk3:CDR-H3 JH6 <i>CDRL1 (T25A), CDRH3 (Y102V)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	254
CAS-063	Vk3:VH5 JH5b <i>CDRL1 (T25A); CDRH3 (M99F, Y102P)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	266
CAS-064	Vk3:VH5 JH1 <i>CDRL1 (T25A) CDRH3 (D101E; Y102H)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	267
CAS-065	Vk3:CDR-H3 TH3a <i>CDRL1 (T25A) CDRH3 (M99F; Y102V)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	268
CAS-066	Vk3:CDR-H3 JH3b <i>CDRL1 (T25A) CDRH3 (M99F, Y102I)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	269
CAS-067	Vk3:CDR-H3 JH2 <i>CDRL1 (T25A) CDRH3 (M99F, Y102L)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ T)G	SSC-P	80
CAS-068	Vk3:VH5 JH2 <i>CDRL1 (T25A) CDRH2 (T59N, N61A, R62Q; K65Q)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)s	SSC-P	82
CAS-069	Vk3:VH5 JH2 <i>CDRL1 (T25A) CDRH2 (T59G, N61A; R62Q; K65Q)</i>	16aa (G ₄ S) ₂ (G ₄ A)S	SSC-P	262
CAS-070	Vk3:VH5 JH5a <i>CDRL1 (T25A), CDRH3 (M99F, Y102S)</i>	20aa (G ₄ S) ₃ (G ₃ A)S	CPPCP	84
* Las entradas representan las abreviaturas referentes a las bisagras de IgG1 que tienen mutaciones solamente en la primera o la primera y la segunda cisteínas encontradas en la región superior y núcleo. La única excepción es SEQ ID NO: 84, que representa la secuencia de aminoácidos bisagra completa (CPPCP, SEQ ID NO: 230) utilizada (esencialmente, solo la secuencia IgG1 núcleo con una prolina en el extremo) † La numeración de la mutación de CDR se basa en el esquema de numeración de Kabat.				

Las regiones bisagra adicionales que se pueden utilizar en las moléculas de unión específica a CD-37, tales como las moléculas SMIP o los anticuerpos, se proporcionan en la siguiente tabla.

Tabla 2

Regiones Bisagra Ilustrativas para las Proteínas de Unión Específica a CD37		
Descripción bisagra	Secuencia de Aminoácidos	SEQ ID NO:
ccc(p)-hlgG1	EPKSCDKTHTCPPCP	90
scc(p)-hlgG1	EPKSSDKTHTCPPCP	92
scc(s)-hlgG1	EPKSSDKTHTCPPCS	94
csc(p)-hlgG1	EPKSCDKTHTSPPCP	102
csc(s)-hlgG1	EPKSCDKTHTSPPCS	104
ccs(p)-hlgG1	EPKSCDKTHTCPPSP	255
ccs(s)-hlgG1	EPKSCDKTHTCPPSS	256
ssc(p)-hlgG1	EPKSSDKIHISPPCP	106
ssc(s)-hlgG1	EPKSSDKIHISPPCS	108
scs(p)-hlgG1	EPKSSDKTHTCPPSP	257
scs(s)-hlgG1	EPKSSDKTHTCPPSS	96
css(p)-hlgG1	EPKSCDKTHTSPPSP	110
css(s)-hlgG1	EPKSCDKTHTSPPSS	112
sss(p)-hlgG1	EPKSSDKTHTSPPSP	98
sss(s)-hlgG1	EPKSSDKTHTSPPSS	100
hlgA1	VPSTFPTPSPSTPPTSPSP	115
hlgA2	VPPPPP	116
hlgG3	ELK TPLGDTTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKS CDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCP	118
hlgG3(ccc)	EPKSCDIPPPCPRCP	258
hlgG3 (scc)	EPKSSDTPPPCPRCP	120
hlgG3 (csc)	EPKSCDTPPPSPRCP	126
hlgG3 (ccs)	EPKSCDTPPPCPRSP	259
hlgG3 (ssc)	EPKSCDTPPPSPRCP	260
hlgG3 (scs)	EPKSCDTPPPCPRSP	261
hlgG3 (css)	EPKSCDTPPPSPRSP	122
hlgG3 (sss)	EPKSSDTPPPSPRSP	124
hlgD	ESPKAQASSVPIAQPQAEGLAKATTAPATTIRNTG RGGEKKKEKEKEEQEERETKIP	127

- 5 Las regiones marco adicionales que se pueden utilizar en las moléculas de unión específica a CD-37, tales como las moléculas SMIP o los anticuerpos, se proporcionan en las siguientes tablas.

TABLA 3A

Regiones Marco de la Cadena Pesada Humana para Proteínas de Unión Específica a CD37		
Región V	Regiones Marco de VH Humana	SEQ ID NO.
	FR1	
VH1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT	140
VH1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS	141
VH1	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFT	143
VH5	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFI	144
VH5	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSF T	145
VH7	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFT	146
	FR2	
VH1	WVRQAPGQGLEWMG	147
VH1	WVQQAPGKGLEWMG	150
VH5	WVRQMPGKGLEWMG	151
	FR3	
VH1	RVTMTIDTSTSTAYMELRSLRSDDIAYYYCAR	154
VH1	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR	155
VH1	RVTITADKSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR	156
VH1	RVTITADTSTD TAYMELSSLRSEDIAYYYCAT	157
VH5	QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR	158
VH5	HVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR	159
VH7	RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAR	160
	FR4	
JH1, JH4, JH5a, JH5b	WGQGTLTVTVSS	161
JH2	WGRGTLTVTVSS	162
JH3a, JH3b	WGQGTMTVTVSS	163
JH6	WGQGTTTVTVSS	168
	WGKGTTTVTVSS	169

TABLA 3B

Regiones Marco de la Cadena Ligera Humana para Proteínas de Unión Específica a CD37		
Región V	Regiones Marco de VK Humana	SEQ ID NO
	FR1	
VK3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC	170
VK3	ENLTQSPATLSLSPGERATLSC	171
VK1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITC	172
VK1	NIQMTQSPSAMSASVGDRVITC	175
VK1	AIQLTQSPSSLSASVGDRVITC	177
VK1	DIQLTQSPSFLSASVGDRVITC	178
VK1	AIRMTQSPFSLSASVGDRVITC	179

(cont.)

Regiones Marco de la Cadena Ligera Humana para Proteínas de Unión Específica a CD37		
Región V	Regiones Marco de VK Humana	SEQ ID NO
VK1	AIQMTQSPSSLSASVGDRVITIC	180
VK1	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIC	181
	FR2	
VK3	WYQQKPGQAPRLLIY	182
VK1	WYQQKPGKAPKLLIY	184
VK1	WYQQKPGKVPKLLIY	185
VK1	WYQQKPGKAPKRLIY	186
VK1	WFQQKPGKVPKHLIY	187
VK1	WFQQKPGKAPKSLIY	188
VK1	WYQQKPAKAPKIFIY	191
	FR3	
VK3	GIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYC	194
VK3	GIPARFSGSGSGTDFTLTISLQEPEDFAVYYC	195
VK1	GVPSRFSGSGSGTDPTLTISLQPEDFATYYC	196
VK1	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVAIYYC	197
VK1	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYC	198
VK1	GVPSRFSGSGSGIDYTLTISLQPEDFATYYC	203
VK1	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYC	205
	FR4	
JK1	FGQGTKVEIK	206
	FGQCTKLEIK	207
	FGPGTKVDIK	208
	FGGGTKVEIK	209
	FGQGTRLEIK	210

Las partes componentes ilustrativas preferidas de las moléculas SMIP específicas de CD-37 (incluyendo las secuencias líder utilizadas para la expresión y la exportación, pero que se separan de la proteína de fusión madura cuando son exportadas desde la célula; las secuencias conectoras utilizadas para unir los dominios variables de las cadenas ligera y pesada para formar los dominios de unión scFv; las bisagras utilizadas para unir los dominios de unión scFv a los dominios efectores; y los dominios efectores), así como ciertas moléculas SMIP específicas de CD-37, incluyendo la proteína de fusión CAS-024 preferida, se proporcionan en la Tabla 4.

Tabla 4

Partes de los Componentes SMIP y Polipéptidos SMIP Específicos de CD37 Selectos		
Constructo Núm.	SEQ ID NO.	Secuencia de Aminoácidos
Secuencia Líder	223	MDFQVQIFSLLISASVIIARGV
Secuencia Líder	224	MEAPAQLLFLLLWLPDTTG
Conector del Dominio Variable	225	GGGGSGGGSGGGGSS
Conector del Dominio Variable	226	GGGGSGGGSGGGGAS

(cont.)

Partes de los Componentes SMIP y Polipéptidos SMIP Específicos de CD37 Selectos		
Construeto Núm.	SEQ ID NO.	Secuencia de Aminoácidos
Conector del Dominio Variable	227	GGGGSGGGSGGGGGAS
Conector del Dominio Variable	228	GGGGSGGGSGGGGTG
Conector del Dominio Variable	229	GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS
Bisagra	230	CPPCP
Bisagra (aminoácidos de la unión en cursiva)	231	SEPKSSDKTHTSPPCP
Bisagra (aminoácidos de la unión en cursiva)	232	DLEPKSSDKTHTSPPCP
Bisagra (aminoácidos de la unión en cursiva)	233	DQEPKSSDKTHTSPPCP
Bisagra (aminoácidos de la unión en cursiva)	234	GDQEPKSSDKTHTSPPCP
Bisagra (aminoácidos de la unión en cursiva)	235	GSSEPKSSDKTHTSPPCP
VL CD37 Ratón (CDR destacadas)	236	DIQMTQSPASLSASVGEIVTITCRITSENVYSYLAWYQQKQ GKSPQLLVSAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKISSLQPE DSGSYFCQHHSNDNPWTFGGGTELEIK
VL CD37 Humanizada (CDR destacadas)a	237	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRTSENVYSYLAWYQQKPG QAPRLLIYFAKTLAEGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDF AVYYCQHHSNDNPWTFGGGTKVEIK
VL CD37 Humanizada (CDR destacadas)b	238	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASENVYSYLAWYQQKPG QAPRLLIYFAKTLAEGIPARFSGSGSGIDFTLTISSELPEDF AVYYCQHHSNDNPWTFGGGTKVEIK
VL CD37 Humanizada (CDR destacadas)c	239	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRTSQNVYSYLAWYQQKPG QAPRLLIYFAKTLAEGIPARFSGSGSGIDFTLTISSELPEDF AVYYCQHHSNDNPWTFGGGTKVEIK
VL CD37 Humanizada (CDR destacadas)d	240	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRTSESVYSYLAWYQQKPG QAPRLLIYFAKTLAEGIPARFSGSGSGIDFTLTISSELPEDF AVYYCQHHSNDNPWTFGGGTKVEIK
VL CD37 Ratón (CDR destacadas)	241	AVQLQQSGPESEKPGASVKISCKASGYSTFGYNMNWVKQ NNGKSLEWIGNIDPYYGGTIYNRKFKGKATLIVDKSSSTA YMLKSLTSEDSAVYYCARSVGPMDYWGQGTSTVIVSS
VH CD37 Humanizada (CDR destacadas)a	242	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGYSTFGYNMNWVRQ MPKGLEWMGNIDPYYGGTIYNRKFKGQVTISADKSISIA YLQWSSLKASDTAMYYCARSVGPMDYWGQGILVIVSS

(cont.)

Partes de los Componentes SMIP y Polipéptidos SMIP Específicos de CD37 Selectos		
Constructo Núm.	SEQ ID NO.	Secuencia de Aminoácidos
VH CD37 Humanizada (CDR destacadas)a	243	EVQLVQSGAEVKKKPGESLKISCKGSGYSFTGYNMNWVRQ MPGKGLEWMGNIDPYYGGTIYNRKFKGQVTISADKSISTA YLQWSSSLKASDIAMYYCARSVGPMDFWGGGTLVTSS
VH CD37 Humanizada (CDR destacadas)b	244	EVQLVQSGAEVKKKPGESLKISCKGSGYSFTGYNMNWVRQ MPGKGLEWMGNIDPYYGGTTYNRKFKGQVTISADKSISTA YLQWSSSLKASDIAMYYCARSVGPFDFWGGGTLVTSS
VH CD37 Humanizada (CDR destacadas)c	245	EVQLVQSGAEVKKKPGESLKISCKGSGYSFTGYNMNWVRQ MPGKGLEWMGNIDPYYGGTTYNRKFKGQVTISADKSISTA YLQWSSSLKASDIAMYYCARSVGPFDSWGGGTLVTSS
IgG1 CH2CH3	246	APELLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELITKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKITPPVLDSDGSFFLYSKLITVDKSRWQQGNVFCSSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
CAS-006 (SMIP anti-CD37 quimérica)	247	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRTSENVYSYLAWYQQKQ GKSPQLLVSAFAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKISSLPQ DSGSYFCQHSDNPWTFGGGTLEIKGGGGSGGGSGGGG GSSAVQLQQSGPESEKPGASVKISCKASGYSTGYNMNWV KQNNGKSLLEWIGNIDPYYGGTTYNRKFKGKATITVDKSSS IAYMQLKSLISEDSAVYYCARSVGPMDFWGGGTSVTVS SDLEPKSSDKIHTSPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELITKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKITPPVLDSDGSFFLYSKLIT VDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
CAS-001	248	EIVLIQSPATLSLSPGERATLSCRTSENVYSYLAWYQQKPG QAPRLLIYFAKTLAEGIPARFSGSGSGTDFTLTITSSLEPEDF AVYYCQHSDNPWTFGGGTIKVEIKGGGGSGGGSGGGG TGEVQLVQSGAEVKKKPGESLKISCKGSGYSFTGYNMNWV RQMPGKGLEWMGNIDPYYGGTIYNRKFKGQVTISADKSI STAYLQWSSSLKASDIAMYYCARSVGPMDFWGRGTLVTV SSDQEPKSSDKIHTSPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRITPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELITKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKITPPVLDSDGSFFLYSKLIT VDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(cont.)

Partes de los Componentes SMIP y Polipéptidos SMIP Específicos de CD37 Selectos		
Constructo Núm.	SEQ ID NO.	Secuencia de Aminoácidos
CAS-002	249	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASENVVSYLAWYQQKPG QAPRLLIYFAKTLAEGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDF AVYYCQHHSNDNPWTFGQGTKVEIKGGGSGGGSGGGG TGEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTGYNMNWV RQMPGKGLEWMGNIDPYYGGTTYNRKFKGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDIAMYYCARSVGPFDFWGQGILVTV SSDQEPKSSDKTHTSPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKITPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
CAS-003	250	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASENVVSYLAWYQQKPG QAPRLLIYFAKTLAEGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDF AVYYCQHHSNDNPWTFGQGTKVEIKGGGSGGGSGGGG TGEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTGYNMNWV RQMPGKGLEWMGNIDPYYGGTTYNRKFKGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDIAMYYCARSVGPFDSWGQGILVTV SSDQEPKSSDKTHTSPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKITPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
CAS-014 (híbrido ratón-humano)	251	AVQLQQSGPESEKPGASVKISCKASGYSTGYNMNWVKQ NNGKSLEWIGNIDPYYGGTTYNRKFKGKAILTVDKSSSTA YMQLSLISEDSAVYYCARSVGPMDYWGQGTSTVTVSSG GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSSASEIVLTQSPATLSLSPGERAT LSCRTSENVVSYLAWYQQKPGQAPRLLIYFAKTLAEGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHHSNDNPWTFGQ GTKVEIKGSSEPKSSDKTHTSPPCPAPELLGGPSVFLFPPK KDTLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKITPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL PGK

(cont.)

Partes de los Componentes SMIP y Polipéptidos SMIP Específicos de CD37 Selectos		
Construido Núm.	SEQ ID NO.	Secuencia de Aminoácidos
CAS-017 (híbrido humano-ratón)	252	EIVLTIQSPAILSLSPGERATILSCRTSENVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYFAKTLAEGIPARFSGSGSGTDFTLIISSLEPEDFAVYYCQHHSNDNPWTFGQGTIKVEIKGGGGSGGGSGGGGASAVQLQQSGPESEKPGASVKISCKASGYSFTGYNMNWVKQNNGKSLEWIGNIDPYYGGTTYNRKFKGKATLTVDKSSSIAYMQLKSLISEDASVYYCARSVGPMGYWGGQTSVTVSSEPEKSSDKTHTSPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDILMISRIPEVITCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAIKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKITTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
CAS-024	253	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTGYNMNWVRQMPGKGLEWMGNIDPYYGGTTYNRKFKGQVTISADKSISTAYLQWSSSLKASDIAMYYCARSVGPFDSWGGQILVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEIVLTIQSPATLSLSPGERATILSCRASENVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYFAKTLAEGIPARFSGSGSGTDFTLIISSLEPEDFAVYYCQHHSNDNPWTFGQGTIKVEIKGDOEPKSSDKTHTSPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDILMISRIPEVITCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAIKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKITTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

EJEMPLO 2

EXPRESIÓN DE CAS-024 Y OTRAS PROTEÍNAS DE UNIÓN ESPECÍFICA A CD37

- 5 Se clonaron CAS-024 y otras moléculas SMIP de unión específica a CD37 en un sistema de expresión de células de mamífero de Ovario de Hámster Chino (CHO). Las células CHO transfectadas que producían las moléculas SMIP se cultivaron en matraces con sacudimiento y los sobrenadantes de cultivo celular cosechados se titularon utilizando un sensor Octec Q Protein A.

- 10 La Tabla 5 demuestra que el constructo CAS-024 (formato VHVL con un conector del dominio variable de 25 aminoácidos) tenía un nivel de expresión inesperadamente superior, hasta aproximadamente 10 veces mejor, que las otras moléculas SMIP anti-CD37 humanizadas (la mayor parte del formato VLVH con un conector del dominio variable de 15 aminoácidos). En efecto, todos los constructos VLVH totalmente humanizados se expresan escasamente (datos no mostrados), como las moléculas híbridas ratón-humano en cualquier orientación (véase el Ejemplo 5).

15

Tabla 5.

Expresión de SMIP		
Proteína SMIP	Clones Escrutados	Intervalo de Título Proteína (µg/ml)
CAS-001	492	65 - 80
CAS-002	425	200 - 280

(cont.)

Expresión de SMIP		
Proteína SMIP	Clones Escrutados	Intervalo de Título Proteína (µg/ml)
CAS-003	611	300 - 360
CAS-024	203	500 - 650

EJEMPLO 3

PURIFICACIÓN Y CROMATOGRAFÍA DE EXCLUSIÓN POR TAMAÑOS DE CAS-024 Y OTRAS PROTEÍNAS DE UNIÓN ESPECÍFICA A CD37

Para producir más proteína, se clonaron ácidos nucleicos que codificaban CAS-024 y otras moléculas SMIP de unión específica a CD37 diferentes en un sistema de expresión de células de mamífero de Ovario de Hámster Chino (CHO). Las células CHO transfectadas que producían las moléculas SMIP fueron cultivadas en matraces con sacudimiento.

Todas las moléculas SMIP de unión específica a CD37 se purificaron a partir de los sobrenadantes del cultivo de CHO mediante cromatografía de Afinidad con Proteína A. Se equilibró una columna de Proteína A- Sefarosa FF de 50 ml (GE Healthcare) a 5,0 mls/min (150 cm/hr) para Volúmenes de la Columna de 15 (VC) con dPBS. El sobrenadante de cultivo se cargó sobre la columna de rProteína A-Sefarosa FF a una velocidad de flujo de 1,7 mls/min utilizando el AKTA Explorer 100 Air (GE healthcare), que captura las moléculas SMIP recombinantes. La columna se lavó con dPBS para Volúmenes de la Columna de 5 (VC), después con NaCl 10 M, Fosfato de Sodio 20 mM, pH 6,0, y después con NaCl 25 mM, NaOAc 25 mM, pH 5,0. Las moléculas de unión específica a CD37 recombinante se hicieron eluir de la columna con glicina 100 mM, pH 3,5. Las fracciones (10 mL) del producto eluido se recuperaron y después se llevaron a pH 5,0 con un 20% del volumen eluido de ácido 2-(N-morfolino)-etanosulfónico (MES) 0,5 M, pH 6,0. Este producto eluido se concentró a aproximadamente 25 mg/mL de proteína y se esterilizó por filtración. Esta proteína concentrada y esterilizada se purificó adicionalmente mediante cromatografía GPC/exclusión por tamaños (SEC) para lograr separar la molécula SMIP (dímero) de los productos agregados de peso molecular superior. Una columna XK 50/100 (GE healthcare) que contenía 1 L de Superdex 200-Sefarosa FF se equilibró a 12,6 ml/min (38 cm/hr) para volúmenes de la columna de 15 (VC) con dPBS. Se aplicó un volumen máximo de 54 mls (3% VC) de la muestra a la columna. La columna continuó circulando a 12,6 ml/min y la proteína eluida se fraccionó en fracciones de 40 mL. Cada fracción se analizó para determinar la calidad del producto utilizando una HPLC analítica, y las fracciones eluidas se reunieron a más de aproximadamente 95% de la proteína de interés (no agregada). La reserva resultante se esterilizó por filtración a 0,22 µm, se concentró, y después se formuló con fosfato de sodio 20 mM, sacarosa 240 mM, pH 6,0.

Las trazas de la SEC que muestran los picos que contienen la proteína de interés (PDI) para CAS-001 (SEQ ID NO: 6), CAS-002 (SEQ ID NO: 48), CAS-003 (SEQ ID NO: 52), y CAS-024 (SEQ ID NO: 253) se muestran en las Figuras 2A-2D, respectivamente. El pico de CAS-024 es más estrecho y más simétrico que los de las muestras de CAS-001, CAS-002, y CAS-003 (más amplios y asimétricos). La molécula CAS-006 (quimérica) produce un pico más agudo similar al de CAS-024. Las muestras de CAS-001, CAS-002, y CAS-003 tenían todas un hombro con una ligera cola, que si se integraba, representaba aproximadamente 35% del área PDI. Este "hombro" sería difícil de separar del PDI y probablemente representaría conformeros plegados erróneamente o una población heterogénea de moléculas (p. ej., tienen diferentes niveles de glicosilación). Esto indica que CAS-024 no solo se había expresado mejor, si no que este constructo también produce una población de moléculas más homogénea.

EJEMPLO 4

LA UNIÓN CELULAR POR CAS-024 ES INESPERADAMENTE SUPERIOR A OTRAS PROTEÍNAS DE UNIÓN ESPECÍFICA A CD37

Se utilizó un análisis competitivo para comparar la afinidad de unión de diferentes moléculas inmunofarmacéuticas modulares pequeñas (SMIP) específicas anti-CD37 para el CD-37 encontrado en células Ramos (una línea celular linfoblástico B derivada de un linfoma de Burkitt). Una molécula SMIP anti-CD37 quimérica purificada mediante SEC (CAS-006, SEQ ID NO: 247) se marcó con el colorante de fluorescencia FMAT Blue® (Applied Biosystems) y se utilizó como patrón para competir con la molécula SMIP anti-CD37 quimérica no marcada purificada (control positivo) y las moléculas de ensayo SMIP anti-CD37 humanizadas no marcadas purificadas. La mayor afinidad mostrada como una señal de fluorescencia más débil y un valor de fluorescencia FL1 se utilizó para generar la curva de competición. En resumen, la molécula SMIP anti-CD37 marcada con el reactivo FMAT Blue® se diluyó hasta 2 µg/ml en tampón de bloqueo FACS y las muestras de proteína purificada (CAS-001 (SEQ ID NO: 6), CAS-002 (SEQ ID NO: 48), CAS-003 (SEQ ID NO: 52), y CAS-024 (SEQ ID NO: 253)) se diluyeron seriamente 1:2 a concentraciones que oscilaban entre 50 µg/ml y 0,02 µg/ml. Las células Ramos se cosecharon a 1.000 rpm durante 5 minutos y se resuspendieron en tampón de bloqueo FACS a 4×10^6 células/10 ml de tampón. A cada pocillo de

una placa de 96 pocillos de color negro se le añadió lo siguiente: 50 µl de muestra, 50 µl de molécula SMIP anti-CD37 quimérica marcada con FMAT Blue®, y 50 µl de células Ramos (4×10^4 /pocillo). Las placas se incubaron a la temperatura ambiente durante 30 min y se leyeron en un 8200 Cellular Detection System (Applied Biosystems) regulado para un tamaño de células medio y una señal baja.

Este análisis competitivo FMAT demostró que CAS-024 (la molécula SMIP anti-CD37 humanizada que tenía un scFV de VHVL con un conector del dominio variable de 25 aminoácidos) tiene la misma afinidad por CD37 que la molécula SMIP anti-CD37 quimérica parental y, en contraste, tiene inesperadamente una afinidad hasta 4 veces mayor por CD37 que las moléculas SMIP anti-CD37 humanizadas que tenían la estructura VLVH inversa y un conector del dominio variable de 16 aminoácidos más corto (véase la Figura 3). La mejor unión, aunque significativamente menor que la de CAS-006 o CAS-024, se encontró en un constructo VLVH que no tenía ninguna mutación en CDR (CAS-001). Sin embargo, CAS-001 fue sistemáticamente el constructo peor expresado y produjo una población no homogénea de moléculas purificadas – incluso para este constructo, CAS-024 se unía entre 1,5 y 2 veces mejor que CAS-001.

Este resultado también fue sorprendentemente porque M99 e Y102 de la CDR3 de la cadena pesada de CAS-024 están mutadas – la posición Y102 generalmente está conservada y cabría esperar que un cambio en esta posición solo disminuyera o incluso anulara la unión (p. ej., CAS-062, muta en la posición Y102, tiene una unión detectable pero gravemente disminuida en comparación con CAS-001 o CAS-024, mientras CAS-063 a CAS-067 tienen cada uno una actividad de unión de escasamente detectable a nula en este análisis cuando se añade una mutación en la posición M99 o D101, datos no mostrados). De este modo, la estructura de CAS-024 proporcionó una molécula que se unía sorprendentemente tan bien como la molécula quimérica, CAS-006.

EJEMPLO 5

EXPRESIÓN Y UNIÓN CELULAR DE CAS-024 EN COMPARACIÓN CON LAS PROTEÍNAS DE UNIÓN ESPECÍFICA A CD37 HÍBRIDAS DE RATÓN-HUMANO

Se produjeron las moléculas SMIP de unión específica a CD37 CAS-024 y otras por medio de la tecnología de ADN recombinante y se transfectaron en células HEK293 durante 7 días. Los sobrenadantes del cultivo celular se cosecharon el día 7 y se titularon utilizando un sensor Octec Q Protein A.

De un modo similar a los resultados mostrados en el Ejemplo 2, aquí la Tabla 6 demuestra que CAS-024 (formato VHVL con un conector del dominio variable de 25 aminoácidos) se expresaba de aproximadamente 5 veces a aproximadamente 27 veces mejor que las otras moléculas SMIP anti-CD37 híbridas de ratón-humano o humanizadas. Las moléculas híbridas de ratón-humano no se expresaban bien con independencia de la orientación VHVL o VLVH.

Tabla 6.

Expresión SMIP	
Proteína SMIP	Título Proteína (µg/ml)
CAS-002 (hVLhVH)	0,47
CAS-003 (hVLhVH)	2,39
CAS-014 (mVHhVL)	2,16
CAS-017 (hVLMVH)	0 70
CAS-006 (mVLMVH)	9,3
CAS-024 (hVHhVL)	12 7

Se utilizó un análisis competitivo como el descrito en el Ejemplo 4 para comparar la afinidad de unión de diferentes moléculas SMIP anti-CD37 híbridas de ratón-humano en comparación con la unión de CAS-024 a células Ramos. Una molécula SMIP anti-CD37 quimérica purificada por medio de SERC (CAS-006, SEQ ID NO: 247) se marcó con el colorante de fluorescencia FMAT Blue® (Applied Biosystems) y se utilizó como patrón para competir con la molécula SMIP anti-CD37 quimérica no marcada purificada (CAS-006, control positivo) y las moléculas de ensayo SMIP anti-CD37 humanizadas no marcadas - CAS-002 (SEQ ID NO: 48), CAS-003 (SEQ ID NO: 52), CAS-014 (SEQ ID NO: 251), CAS-017 (SEQ ID NO: 252), y CAS-024 (SEQ ID NO: 253).

Este análisis competitivo con FMAT demostró de nuevo que CAS-024 (molécula humanizada VHVL con un conector de 25 aminoácidos) tiene la misma afinidad por CD37 que la molécula SMIP anti-CD37 quimérica parental (CAS-006), mientras CAS-002 y CAS-003 (moléculas humanizadas VLVH con un conector de 16 aminoácidos) no se unían tan bien (mostrando una reducción de 2-3 veces) (véase la Figura 4A). Las moléculas híbridas de ratón-humano, con independencia de la orientación del dominio variable (VH de ratón-VL humanizada con un conector de 22 aminoácidos o VL humanizada-VH de ratón con un conector de 16 aminoácidos), se unían tan bien o incluso

mejor (1,5 a 2 veces) que CAS-006 y CAS-024 (véase la Figura 4B). Estos datos demuestran que una molécula híbrida de ratón-humano se une tan bien como o mejor que CAS-006, con independencia de la orientación, y que finalmente el constructo VLVH completamente humanizado sin mutaciones en CDR se une mejor que otras moléculas humanizadas pero todavía tiene una disminución de la unión en comparación con CAS-006 o CAS-024.

En conjunto, estos datos sugieren que la carencia de mutaciones en las CDR para esta molécula proporcionaría mejores moléculas de unión. Asimismo, el orden concreto (VLVH o VHVL) no parecía resolver el problema de expresión, ni siquiera cuando se utiliza un conector con un dominio variable más largo (véase CAS-014). De este modo, fue imposible seleccionar una molécula con la estructura de CAS-024 y propiedades similares a la molécula parental CAS-006.

EJEMPLO 6

CAS-006 Y LOS DIFERENTES ANTICUERPOS ESPECÍFICOS DE CD37 SE UNEN AL MISMO EPÍTOPO O A EPÍTOPOS SOLAPANTES SOBRE CD37

Se realizaron experimentos para identificar el epítipo CD37 unido a CAS-006 y otros anticuerpos específicos de CD37 descritos previamente. Se obtuvieron MB371 no conjugado (Núm. 555457) y MB371 conjugado con FITC (Núm. 555456) de BD Pharmingen (San Jose, CA), BL14 conjugado con FITC (Núm. 0457) de Immunotech/Beckman Coulter (Fullerton, CA), NMN46 conjugado con FITC (Núm. RDI-CBL 136FT) y NMN46 no conjugado (Núm. RDI-CBL 136) de RDI (Flanders, NJ), IPO24 conjugado con FITC (Núm. 186-040) e IPO-24 no conjugado (Núm. 186-020) de Ancell Corporation (Bayport, MN), HHI conjugado con FITC (Núm. 3081) y HH1 no conjugado (Núm. 3080) de DiaTec. Com (Oslo, Noruega) y WR17 conjugado con FITC (YSRTMCA483F) y WR17 no conjugado (YSRTMCA483S) de Accurate Chemical & Scientific (Westbury, NY). La proteína SMIP CAS-006 fue producida como se describe en el Ejemplo 2.

CAS-006 se conjugó con FITC utilizando un Kit de Marcaje con FITC Fluoroinformador para Sondas Moleculares (F6434) de acuerdo con las instrucciones del fabricante como sigue: el pico de interés (PDI) de la proteína CAS-006 a 13,5 mg/mL se ajustó a 5 mg/mL con PBS. Se añadió un mg (200 µl) a los tubos del kit con una varilla de agitación, y se añadió NaHCO_3 1 M (ajustado a pH 8,5 con NaOH 6N), hasta una concentración final de 0,1 M. Se añadieron 50 µl de DMSO a 370 µg de FITC y se añadieron a los tubos a razones molares de FITC:proteína de 15, 20, 30 y 40 utilizando la fórmula para determinar los µl de FITC a añadir: [µl de solución de FITC a añadir = 5 mg/mL de proteína x 0,2 mL x 389 x 100 x razón molar deseada/Peso molecular de CAS-006 (110.000)].

Las reacciones se protegieron de la luz y se agitaron continuamente durante 75 minutos a la temperatura ambiente. Las reacciones se añadieron a columnas de centrifugación preparadas como se describe en el kit y se centrifugaron a 1.100 g durante 5 minutos para cambio de tampón en PBS por azida y separar el FITC no conjugado. Se determinó la densidad óptica a 280 nM y 494 nM con gotas de 2 µl en un Nanodrop; el coeficiente de extinción para CAS-016 se determinó experimentalmente para este aparato leyendo las diluciones de la molécula SMIP no conjugada de partida, la concentración de cada uno de los productos conjugados fue de 4,25 mg/ml y se determinaron las siguientes razones de FITC:proteína: 2,7 FITC/CAS-016 a una razón de 15; 3,7 FITC/CAS-016 a una razón de 20; 4,4 FITC/CAS-016 a una razón de 30; y 5,1 FITC/CAS-016 a una razón de 40.

Se añadió BSA a 3 mg/mL para ayudar a estabilizar la proteína. Se evaluó la unión de cada fracción a diluciones que oscilaban entre 100 y 24.300x en Ramos y entre 3.200 y 25.600 en PBMC humanas. Todas se unieron, pero se seleccionó la razón MR30 para su uso adicional puesto que daba una IMF elevada que se mantenía bien a lo largo del intervalo de titulación utilizado, indicando que la aidez de la unión resultaba menos afectada en esta reacción.

Los productos conjugados de anticuerpo marcado con FITC se titularon de 10 ng/mL a 10 µg/mL en un estudio de unión inicial para determinar la cantidad óptima a utilizar en los estudios de bloqueo. El nivel seleccionado estaba justo por debajo de las cantidades saturantes, y se mantuvo constante en los siguientes análisis, mientras los niveles de anticuerpo de bloqueo se incrementaron a lo largo de un intervalo de 10 veces. Los datos se trazaron como el porcentaje de unión máxima frente a la concentración de anticuerpo de bloqueo, de manera que los niveles superiores indican un bloqueo menos eficaz, mientras los niveles inferiores indican una actividad de bloqueo más eficaz. Todos los anticuerpos sometidos a ensayo mostraron una actividad de bloqueo de la unión máxima observada sin reactivos no marcados (Figura 5).

Después se tiñeron células BJAB, una línea de células B linfoblastoides con un panel de diferentes clones de mAb anti-CD37, incluyendo MB371, BL14, NMN46, IPO24, HH1, WR17, y SMIP CAS-006 quimérico. Para los análisis de unión competitivos, se incubaron $2,5 \times 10^5$ células BJAB en placas con el fondo en V de 96 pocillos en medio de tinción (PBS con suero de ratón al 2%) con los mAb anti-CD37 conjugados con FITC a 1,25 µg/mL en presencia de MAb anti-CD37 no conjugado a las concentraciones indicadas (2,5, 1,25, 0,6, o 0,3 µg/ml) o medio de tinción durante 45 minutos sobre hielo en la oscuridad. Los anticuerpos de bloqueo y los productos conjugados de anticuerpo marcados con FITC se añadieron a las reacciones antes de la adición de las células. Después las células se lavaron 2,5 veces con PBS y se fijaron con paraformaldehído al 1% (USB, Cleveland, Ohio). Las células tratadas se analizaron mediante citometría de flujo utilizando un aparato FACsCalibur y el programa CellQuest (BD Biosciences, San Jose, CA).

Para los análisis de bloqueo cruzado FACs, se incubaron $2,5 \times 10^5$ células BJAB en placas de fondo en V de 96 pocillos en medio de tinción (PBS con suero de ratón al 2%) en presencia de MAb anti-CD37 no conjugado a 5 µg/mL durante 45 minutos a la temperatura ambiente en la oscuridad. Se añadieron mAb anti-CD37 conjugados con FITC a una concentración final de 2 µg/ml, dando como resultado una dilución de los reactivos no marcados a 33 µg/ml. Las reacciones se incubaron adicionalmente durante 45 minutos a la temperatura ambiente en la oscuridad, después se lavaron 2,5 veces con PBS, y finalmente se fijaron en paraformaldehído al 1% en PBS (USB, Cleveland, Ohio). Las células se analizaron mediante citometría de flujo en un aparato FACsCalibur utilizando el programa Cell Quest (BD Biosciences, San Jose, CA).

Para los análisis de unión celular, las células se resuspendieron en PBS (Gibco/Invitrogen, Grand Island NY) que contenía FBS al 2% (Gibco/Invitrogen), (medio de tinción) a una concentración de aproximadamente 4×10^6 células/mL. Después las células se cultivaron en placa y luego se añadieron las muestras de ensayo, diluidas en medio de tinción, 1:1 a las concentraciones finales designadas. Las reacciones se incubaron durante 45 minutos sobre hielo. Las muestras se centrifugaron y se lavaron 2 veces con PBS. Se añadió anti-IgG humana de cabra con FITC (CalTag, Burlingame CA) a una dilución final de 1:50, y se incubó 45 minutos sobre hielo. Las muestras se centrifugaron, se lavaron en PBS, después se fijaron en 200 µl de paraformaldehído al 1% en PBS (USB, Cleveland, Ohio). Las células se analizaron mediante citometría de flujo en un aparato FACsCalibur utilizando el programa Cell Quest (BD Biosciences, San Jose, CA).

Cada anticuerpo mostró una inhibición de la unión dependiente de la dosis, indicando que todas las moléculas sometidas a ensayo se unen a un epítipo idéntico o íntimamente relacionado. Se observó una potencia diferente para la inhibición de la unión para cada anticuerpo. La SMIP CAS-006 tenía el nivel más alto de actividad de bloqueo de todas las moléculas sometidas a ensayo, mientras HH1 dio un nivel intermedio de actividad de bloqueo, y WR17, IPO24 bloquearon mejor que MB371, pero mostraron un bloqueo menos eficaz que las otras dos moléculas no marcadas (Figura 5).

Además de los análisis de la actividad de bloqueo, se realizó una serie similar de experimentos en los que se sometieron a ensayo diferentes anticuerpos dirigidos a CD37 para determinar su capacidad para competir entre sí por la unión al receptor de CD37. Los resultados de estos experimentos, como los resultados obtenidos en los estudios de bloqueo para todas las moléculas sometidas a ensayo, indicaron que los diferentes anticuerpos dirigidos a CD37 y CAS-006 tienen los mismos epítopos o epítopos íntimamente solapantes.

EJEMPLO 7

RESPUESTA A LA DOSIS DE CAS-024 EN UN MODELO DE XENOINJERTO DE TUMOR HUMANO SUBCUTÁNEO ESTABLECIDO (DOHH2) EN RATONES SCID

El objetivo de este experimento fue examinar la respuesta a la dosis para el tratamiento con CAS-024 en un modelo de xenoinjerto de tumor humano subcutáneo establecido (DOHH2) en ratones SCID. DOHH2 es una línea de células B linfoblastoides humanas CD20⁺CD37⁺ derivada de un paciente con linfoma folicular (Kluin-Nelemans et al., Leukemia 5:221, 1991). De este modo, DOHH2 derivaba de un paciente con un LNH no Burkitt.

Se inyectaron cinco millones de células DOHH2 subcutáneamente en el flanco de ratones CB-17SCID hembra (Harlan, Somerville, NJ) de 6,5 semanas de edad y con un peso medio de $18,0 \pm 0,1$ g (oscilando entre 14,6 y 22,6 g). El día 8 después de la inoculación del tumor, los tumores palpables e hicieron evidentes en la mayor parte de los ratones. Los ratones que portaban tumores se clasificaron en cuatro grupos con volúmenes medios de los tumores equivalentes (n=14 por grupo; 2 jaulas de 5 ratones y 1 jaula de 4 ratones para cada grupo). El día de la clasificación se definió como día 0. Los diámetros de los tumores se determinaron con un par de calibres y se calcularon los volúmenes de los tumores utilizando la fórmula: $V = 1/2 [\text{longitud} \times (\text{anchura})^2]$. El volumen tumoral medio de la línea base fue de 228 mm³, el tamaño tumoral de la línea base media fue de 224 mm³, y el intervalo fue de 179 a 284 mm³.

Tabla 7.

Reactivos para el Uso In Vivo			
Reactivo	% PDI	Concentración y Endotoxina	Preparación para Inyectable
PBS	NA	1X Endotoxina < 0,03UE/mg	NA
IgG Humana (hulgG)	No sometida a ensayo	10 mg/mL Endotoxina = 10 UE/mg	Diluido a 1,0 mg/mL, PBS
CAS-024	100	9,6 mg/mL Endotoxina = 0,01 UE/mg	Diluido a 1,0 mg/mL PBS para dosis de 200 µg; después diluir 1:2 para preparar dosis de 100 µg, después diluir seriadamente 1:3 para preparar las otras soluciones de dosificación.

Los grupos de ratones SCID que portaban tumores se trataron los días 0, 4, y 8 por medio de inyección IP de 0,2 mL de PBS que contenía 200 µg de hulgG (control negativo) o 200, 100, 30, 10, o 3 µg de CAS-024. Las dos soluciones de dosis más baja de CAS-024 se prepararon el día de la inyección para evitar la necesidad de añadir una proteína portadora a las soluciones más diluidas. Las soluciones de fármaco tenían códigos de color como se describe más abajo (véase la Tabla 8 de más abajo).

Tabla 8.

Diseño Experimental					
ID GRUPO	Núm. Ratones, Ruta Inyección, y Días Tratamiento	Dosis por inyección (µg)	mg/kg por inyección ^a	Dosis acumulativa (µg)	Dosis acumulativa (~mg/kg) ^a
hulgG		200	11,1	600	33
CAS-024					
200	14 por grupo	200	11,1	600	33
CAS-024					
100	Inyección IP	100	5,6	300	16.7
CAS-024					
30		30	17	90	5.0
CAS-024	Días 0, 4, 8				
10		10	0,6	30	1.7
CAS-024					
3		3	0,2	9	0.5
^a Observar que hulgG y CAS-024 se administraron en µg por ratón, no en mg/kg. Los mg/kg aproximados se indican por conveniencia, y se basan en el peso medio (18,0 ± 01 g) de ratón el día 0. El intervalo de peso en este experimento fue de 14,6 a 22,6 g.					

Se prepararon soluciones de dosificación con volúmenes similares y se indicaron los contenidos de los tubos en etiquetas eliminables. Un investigador que no estaba tratando ni evaluando los ratones colocó un código de color en cada tubo y anotó el código y la identidad de los contenidos del tubo en un cuaderno de laboratorio. Los ratones se controlaron diariamente mediante inspección visual. Se determinaron los pesos semanalmente, y se determinaron los diámetros de los tumores al menos 3 veces por semana (L, X, V) por medio de un observador ciego (véase más arriba) para los grupos de tratamiento. Se calcularon los volúmenes de los tumores como se ha descrito más arriba. Los ratones fueron sometidos a eutanasia si el volumen de su tumor alcanzaba más de 1.500 mm³ (o 1200 mm³ los Viernes). La muerte no fue el criterio de valoración de los protocolos tumorales y, a menos que se indique de otro modo, la "supervivencia" de un ratón estuvo determinada por el momento en el que fue sometido a eutanasia debido a que el volumen de su tumor alcanzaba los límites previamente determinados. (El protocolo requería que los ratones fueran sometidos a eutanasia si (1) el volumen de su tumor excedía de los parámetros indicados más arriba, (2) se producía la ulceración de un tumor, (3) el tumor inhibía la movilidad del ratón, y (4) la pérdida de peso excedía el 20% del peso corporal).

Un ratón del grupo de tratamiento con 100 µg de CAS-024 fue sometido a eutanasia el día 35 debido a una pérdida de peso >20%. Este ratón tenía un volumen del tumor de 266 mm³ en ese momento, y fue tratado censurando sus datos para el análisis de supervivencia (no sometido a eutanasia el día 35 debido al crecimiento del tumor). Para el cálculo de la incidencia sin tumores al final del estudio, este ratón fue clasificado como uno que había sido sometido a eutanasia durante el estudio debido al crecimiento de su tumor (su tumor estaba volviendo a crecer en el momento de su fallecimiento). Ningún otro ratón fue encontrado muerto y ninguno fue sometido a eutanasia debido a la pérdida de peso, a la ulceración del tumor, o a la reducción de la movilidad. No hubo signos manifiestos de toxicidad ni se observaron pérdidas de peso en ninguno de los grupos de tratamiento (datos no mostrados).

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa GraphPad Prism. Se determinaron diferencias significativas en los volúmenes medios de los tumores y los volúmenes medios relativos de los tumores utilizando un ANOVA de una vía para datos no paramétricos (test de Kruskal-Wallis) con un post-test de comparación múltiple de Dunn. Para examinar las diferencias entre cada uno de los grupos tratados con CAS-024 y el grupo con hulgG, se compararon todos los grupos. Para las comparaciones entre los grupos con CAS-024 solamente, se excluyó el grupo con hulgG. Además, se analizaron los grupos con dosis altas y medias (200, 100, y 30 µg) como un grupo de datos, y se analizaron los grupos con dosis medias y bajas (30, 10, y 3 µg) como otro grupo de datos. Se determinaron las diferencias significativas en la supervivencia de los ratones a lo largo del tiempo utilizando el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier con un test de logaritmo del rango para comparar las curvas de

supervivencia. Se determinaron las diferencias significativas en la incidencia de ratones libres de tumores utilizando el test de Fischer exacto, los valores de $p < 0,05$ se consideraron significativos.

- 5 CAS-024 tuvo un efecto inhibidor dependiente de la dosis sobre el crecimiento de los tumores DOHH2. Con la excepción del grupo con un régimen de dosificación bajo (3 μg), el volumen medio del tumor de cada grupo tratado con CAS-024 fue significativamente inferior al del grupo tratado con IgG humana tan pronto como el día 5, y permaneció bajo hasta el día 12. Los ratones tratados con hulgG fueron sometidos a eutanasia empezando el día 12; por lo tanto, las comparaciones de los volúmenes de los tumores de los grupos tratados con CAS-024 con el grupo tratado con hulgG no se realizaron para momentos más tardíos. En términos de la respuesta a la dosis, no hubo una diferencia significativa en los volúmenes medios de los tumores de los dos grupos de dosificación más elevada en cualquier punto del estudio. En contraste, los volúmenes medios de los tumores de estos dos grupos difirieron significativamente de los de cada uno de los tres grupos de dosificación inferior entre los días 12 a 16 (el día 16 fue el último momento evaluable para el grupo con una dosificación baja). De un modo similar, los volúmenes medios de los tumores en ratones de los grupos con dosis de 30 μg y 10 μg difirieron entre sí y del grupo de dosis baja a lo largo de este mismo período.
- 10
- 15 Los tumores de los ratones tratados con hulgG crecieron rápidamente, y todos los ratones de este grupo se sometieron a eutanasia el día 19. Como se resume en las Tablas 9 y 10 de más abajo, la supervivencia de los ratones tratados con cualquiera de los regímenes de dosificación con CAS-024 fue prolongada con respecto al grupo tratado con hulgG ($p < 0,0001$ en todos los casos). En términos de una respuesta a la dosis, no hubo una diferencia significativa en las curvas de supervivencia de los ratones tratados con los regímenes de dosificación más elevados (200 y 100 μg) ($p = 0,7091$). Con excepción de esta comparación de grupos, hubo una diferencia significativa entre la curva de supervivencia de cada grupo de dosificación y la curva de supervivencia de los grupos tratados con un régimen de dosificación más bajo (los valores de p oscilaron de 0,0132 a $< 0,0001$).
- 20

Tabla 9.

Tiempo Medio de Supervivencia e incidencia de Ratones Libres de Tumores					
Grupo de Tratamiento ^a	Dosis Cumulativa	Tiempo Medio de Supervivencia (Días) ^b	Muerte (No Debida a Volumen Grande de Tumor)	Incidencia de Libres de Tumor al Final del Estudio ^c	Valor p para el Test de Fischer Exacto (Comparación de incidencia de libres de tumor) ^d
HulG 200	600 µg	14	0/14	0/14 (0%)	NA
CAS-024 200	600 µg	No definido^{ef}	0/14	11/14 (79%)^g	<0,0001
CAS-024 100	300 µg	No definido	1/14^b	11/14 (79%)	<0,0001
CAS-024 30	90 µg	35	0/14	5/14 (36%)	0,0407
CAS-024 10	30 µg	28	0/14	0/14 (0%)	NA
CAS-024 3	9 µg	19	0/14	0/14 (0%)	NA

^a Los ratones fueron tratados con la proteína indicada por medio de inyección IP los días 0, 4, y 8. Los números indican la cantidad de proteína (µg) inyectada por día.

^b La supervivencia de un ratón fue determinada el día que se sometió a eutanasia debido al crecimiento del tumor. Un ratón del grupo con 100µg de CAS -024 fue sometido a eutanasia el día 35 debido a una pérdida de peso >20%. El ratón tenía un tumor con un volumen de 266 mm³ en ese momento, y fue tratado como dato censurado (el volumen del tumor no alcanzaba, el día 35, el límite determinado previamente) para el análisis de Kaplan Meier. Ningún otro ratón fue sometido a eutanasia por razones distintas de que el volumen de su tumor alcanzara el límite previamente determinado.

Los ratones "libres de tumores" no tenían tumores SC palpables. La ausencia de células tumorales no fue confirmada por la histología. El estudio terminó el día 61.

^d Cada grupo se comparó con el grupo de control tratado con HulG.

^e El tiempo de supervivencia medio es indefinido cuando >50% de los ratones están vivos al final del período de observación.

^f Los valores en negrita indican que las curvas de supervivencia del grupo indicado son significativamente diferentes de las del control con HulG (p<0,0001 en cada caso, test del logaritmo del rango).

^g Los valores en negrita son significativamente diferentes de los del grupo de control tratado con hulG

^b Un ratón fue sometido a eutanasia el día 35 debido a una pérdida de peso >20%. El ratón tenía un volumen del tumor de 266 mm³ en ese momento y se trató como dato censurado para el análisis de Kaplan Meier.

Tabla 10.

Valores de p para la Comparación de las Curvas de Supervivencia e Incidencia de Libres de Tumores Entre los Grupos Tratados con CAS-024		
Comparación de Grupos ^a	Valores de p para las Comparaciones Indicadas	
	Test del logaritmo del rango (comparación de curvas de supervivencia)	Test exacto de Fischer (comparación de incidencia de libres de tumores)
200 versus 100	0,7091	1,000
200 versus 30	0,0132ⁿ	0,0542
200 versus 10	<0,0001	<0,0001
200 versus 3	<0,0001	<0,0001
100 versus 30	0,0035	0,0542
100 versus 10	<0,0001	<0,0001
100 versus 3	<0,0001	<0,0001
30 versus 10	0,0002	0,0407
30 versus 3	<0,0001	0,0407
10 versus 3	<0,0001	NA
^a Véase la leyenda de la Tabla 7 para la información sobre los grupos.		
^b Los valores de p < 0,05 están en negrita para dar énfasis.		

Todos los ratones del grupo tratado con hulG y de los dos grupos con CAS-024 de dosis más baja (10 y 3 µg) se sometieron a eutanasia debido al crecimiento de sus tumores. Por el contrario, la mayor parte de los tumores en los grupos de ratones tratados con 200 o 100 µg de CAS-024 regresaron al punto en el que no se encontraba presente ningún tumor palpable. Hacia el final del estudio, 11/14 (79%) de los ratones de cada uno de los dos grupos con las dosis más altas y 5/14 (36%) de los ratones del grupo con una dosis de 30 µg permanecieron libres de tumores (p<0,0001 y 0,0407, respectivamente, frente al grupo con hulG).

De este modo, CAS-024 mostró efectos inhibidores dependientes de la dosis sobre el crecimiento de xenoinjertos de tumores humanos subcutáneos establecidos (DOHH2) en ratones SCID. Los dos regímenes de dosificación más altos (100 o 200 µg por inyección IP; dosis cumulativa de 300 o 600 µg, que corresponde a aproximadamente 16,7 o 33 mg/kg, respectivamente) tuvieron efectos inhibidores similares y fueron los más eficaces de los regímenes sometidos a ensayo en términos de inhibición del crecimiento de los tumores, prolongación de la supervivencia, e inducción de la regresión completa de los tumores.

EJEMPLO 8

EFICACIA DE CAS-024 Y RITUXAN® COMO AGENTES INDIVIDUALES EN UN MODELO DE XENOINJERTO DE TUMOR HUMANO ESTABLECIDO (DOHH2) EN RATONES SCID

El objetivo de este estudio fue examinar la eficacia de CAS-024 y Rituxán como agentes individuales en un modelo de xenoinjerto de tumor humano establecido (DOHH2) en ratones SCID. Como se muestra más arriba, DOHH2 es una línea de células B linfoblastoides humanas CD20⁺CD37⁺ derivada de un paciente con linfoma folicular.

Se inyectaron cinco millones de células DOHH2 subcutáneamente en el flanco de ratones CB-17SCID hembra (Harlan, Somerville, NJ) de 6,5 semanas de edad. El día 8 después de la inoculación del tumor, se hicieron evidentes tumores palpables en la mayoría de los ratones. Los ratones que portaban tumores se clasificaron en cuatro grupos (n = 15 por grupo; 3 jaulas de 5 ratones para cada grupo) con volúmenes medios de tumores equivalentes. El día de la clasificación se definió como día 0 del estudio. Se determinaron los diámetros tumorales con un par de calibres y se calcularon los volúmenes de los tumores utilizando la fórmula: $V = 1/2 [\text{longitud} \times (\text{anchura})^2]$. El volumen medio de los tumores de la línea base fue de 228 mm³; el tamaño tumoral de la línea base de la mediana fue de 227 mm; y el intervalo fue de 181 a 272 mm³. Los ratones (15 por grupo de tratamiento) se trataron los días 0, 4, y 8 por medio de inyección IP de 0,2 mL de PBS que contenía 200 µg de IgG humana, CAS-024, o Rituxan® (para un total de 600 µg después de tres tratamientos). Para los grupos tratados IP con hulG, CAS-

024, y Rituxan[®], se prepararon soluciones en volúmenes similares y los contenidos de los tubos se anotaron en etiquetas eliminables. Un investigador que no estaba tratando o evaluando a los ratones colocó un código de color en cada tubo y anotó el código y la identidad de los contenidos de los tubos en un cuaderno de laboratorio.

Los ratones fueron controlados diariamente por medio de inspección visual. Los pesos fueron determinados semanalmente, y los diámetros de los tumores fueron determinados al menos 3 veces por semana (L, X, V) por un observador ciego (véase más arriba) para los grupos de tratamiento. Los volúmenes de los tumores se calcularon como se ha descrito más arriba. Los volúmenes de los tumores el último día que todos los ratones estuvieron vivos en cada grupo también se expresaron en términos de volúmenes tumorales con respecto al día 0, utilizando la fórmula:

$$\text{Volumen tumoral relativo el día de interés} = \frac{(\text{volumen el día de interés} - \text{volumen el día 0})}{\text{volumen el día 0}}$$

Los ratones fueron sometidos a eutanasia si el volumen de su tumor alcanzaba más de 1.500 mm³ (o 1200 mm³ los Viernes). La muerte no fue el criterio de valoración de los protocolos tumorales y, a menos que se indique de otro modo, la "supervivencia" de un ratón estuvo determinada por el momento en el que fue sometido a eutanasia debido a que el volumen de su tumor alcanzaba los límites previamente determinados. (El protocolo de los autores de la presente invención requería que los ratones fueran sometidos a eutanasia si el volumen de su tumor excedía los parámetros indicados más arriba, se producía la ulceración de un tumor, el tumor inhibía la movilidad del ratón, o la pérdida de peso excedía el 20%).

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa GraphPad Prism. Se determinaron diferencias significativas en los volúmenes tumorales medios y los volúmenes tumorales relativos medios utilizando un ANOVA de una vía para los datos no paramétricos (test de Kruskal-Wallis) con un post-test de comparación múltiple de Dunn. Se determinaron las diferencias significativas en la supervivencia de los ratones a lo largo del tiempo utilizando el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier con un test de logaritmo del rango para comparar curvas de supervivencia. Las diferencias significativas en la incidencia de ratones libres de tumores se determinaron utilizando el test exacto de Fisher (los valores de p < 0,05 se consideraron significativos).

Los ratones se sometieron a eutanasia cuando los volúmenes de sus tumores alcanzaron los límites descritos más arriba. Un ratón del grupo de tratamiento con CAS-024 fue sometido a eutanasia el día 45 debido a una pérdida de peso >20%. Este ratón no tenía un tumor SC evidente en ese momento, y fue tratado como dato censurado para el análisis de supervivencia (no sometido a eutanasia el día 45 debido al crecimiento del tumor) y no fue incluido en la comparación de la incidencia de libres de tumores al final del estudio. No se encontró ningún otro ratón muerto ni se sometió a eutanasia debido a la pérdida de peso, la ulceración del tumor, o la disminución de la movilidad. No se observaron signos manifiestos de toxicidad ni pérdidas de peso en ninguno de los grupos de tratamiento (datos no mostrados).

Los ratones tratados con CAS-024 y Rituxán mostraron una rápida respuesta al tratamiento. Los volúmenes tumorales medios de los grupos tratados con CAS-024 y Rituxan[®] fueron significativamente más bajos que los del grupo tratado con IgG humana tan pronto como el día 4 (después de una única inyección de fármaco) y permanecieron más bajos hasta el día 11. No hubo diferencias significativas en los volúmenes tumorales medios o en los volúmenes tumorales relativos medios entre los grupos tratados con CAS-024 y Rituxan[®] hasta el día 11. Los ratones tratados con hulgG fueron sometidos a eutanasia empezando el día 11; por lo tanto, las comparaciones de los volúmenes de los tumores no se realizaron para momentos más tardíos.

Los tumores de los ratones tratados con hulgG crecieron rápidamente y todos los ratones de este grupo fueron sometidos a eutanasia el día 15. En contraste, sobre el día 15, la mayoría de los tumores de los grupos tratados con CAS-024 y Rituxán habían mostrado regresión hasta el punto de que no se encontraron presentes tumores palpables. Notablemente, la respuesta al tratamiento fue duradera solamente en el grupo tratado con CAS-024. Hacia el final del estudio, todos los ratones tratados con Rituxán fueron sometidos a eutanasia debido al crecimiento de sus tumores, mientras 10/14 (71 %) de los ratones del grupo tratado con CAS-024 permanecieron libres de tumores. Véase la Tabla 9. De este modo, al final del estudio, las curvas de supervivencia y la incidencia de ratones libres de tumores en el grupo tratado con CAS-024 difirieron significativamente del grupo de control con hulgG y el grupo tratado con Rituxan[®]. La Figura 6 demuestra que CAS-024 era estadísticamente superior a Rituxán en el tratamiento *in vivo* de este modelo animal de linfoma folicular.

Tabla 11.

Tiempo Medio de Supervivencia e Incidencia de Ratones Libres de Tumores						
Grupo de Tratamiento	Días de Tratamiento y Dosis Cumulativa	Tiempo Medio de Supervivencia (Días) ^a	Valor p a partir del Test de Logaritmo del Rango	Muerte (distinta del Sacrificio por el Tamaño del Tumor)	Ratones Libres de Tumores el Día 81 ^c	Test Exacto de Fischer (Comparación con Incidencia de libres de tumores) ^b
HulG	Días 0, 4, 8 600 µg	13	-	0/15	0/15	NA
CAS-024 IP	Días 0, 4, 8 600 µg	No definido^{d,e}	<0,0001	1/15 ^f	10/14 (71%)	<0,0001
Rituxán [®] IP	Días 0, 4, 8 600 µg	43	<0,0001	0/15	0/15 (0%)	NA

^a La supervivencia se determinó el día que el ratón fue sometido a eutanasia debido al crecimiento del tumor. Aparte de un ratón del grupo al que se habían administrado dosis de CAS-024 (véase (f)), ningún ratón fue sometido a eutanasia por razones que no fueran que el volumen del tumor alcanzara el límite previamente determinado.

^b Cada grupo fue comparado con el grupo de control tratado con HulG.

^c Los ratones "libres de tumores" no tenían tumores SC palpables; la confirmación de la ausencia de células tumorales no fue ratificada por la histología.

^d El tiempo medio de supervivencia es indefinido cuando >50% de los ratones están vivos al final del período de observación.

^e Los valores en negrita son significativamente diferentes de los del control con HulG.

^f Un ratón fue sometido a eutanasia el día 45 debido a una pérdida de peso >20%. El ratón no tenía un tumor SC aparente en ese momento y fue excluido del grupo para la comparación de ratones libres de tumores el día 81.

En conclusión, CAS-024 y Rituxán fueron eficaces como agentes individuales en el modelo de xenoinjerto de tumor humano (DOHH2) en ratones SCID. Si bien ambos agentes causaron una regresión inicial del tumor en la mayor parte de los ratones, solamente se observó regresión del tumor a largo plazo en el grupo de ratones tratados con CAS-024 ya que se observó recurrencia de los tumores después del tratamiento óptimo con anti-CD20. Por consiguiente, CAS-024, un SMIP anti-CD37 humanizado, muestra una eficacia significativa en modelos de xenoinjerto con tumores pre-clínicos incluyendo modelos que demuestran que el Rituxan[®] fracasa con el tiempo. Estos resultados sugieren por lo tanto que el tratamiento con CAS-024 de pacientes con linfoma y leucemia de células B es beneficioso y es un tratamiento alternativo viable en pacientes en los que fracasa el tratamiento con Rituxan[®].

EJEMPLO 9

EVALUACIÓN IN VITRO DE CAS-024 COMBINADO CON AGENTES QUIMIOTERAPÉUTICOS

Se demostró previamente que CAS-006 actúa sinérgicamente combinado con el agente quimioterapéutico fludarabina para eliminar las células con leucemia linfocítica crónica (LLC) *in vitro* (véase, p. ej., la Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Núm. 2007/0059306). Puesto que las células con LLC no se dividen activamente en cultivo celular *in vitro*, los datos indican que no se requiere proliferación celular para el efecto pro-apoptótico de CAS-006 o CAS-024 para determinar su sinergia con agentes quimioterapéuticos. El propósito de este estudio, por lo tanto, fue determinar si CAS-024 y los diferentes agentes quimioterapéuticos fueron eficaces sobre la línea celular de linfoma de las células del manto (LCM), Rec-1, que crece activamente y se divide en cultivo celular *in vitro* y si la combinación de CAS-024 y un agente quimioterapéutico (fármaco) des-sensibilizaría o intensificaría la respuesta del linfoma de las células del manto a los diferentes agentes quimioterapéuticos. Los agentes quimioterapéuticos sometidos a ensayo fueron doxorubicina, vincristina, y fludarabina, que se utilizan para tratar el linfoma no Hodgkin y otras malignidades linfoides.

Las células Rec-1, una línea de células B humanas CD37+ establecida a partir de un paciente con linfoma de las células del manto, fueron sometidas a ensayo para determinar la inhibición del crecimiento en respuesta a CAS-024 entrecruzado en presencia o ausencia de doxorubicina, vincristina, o fludarabina, (véase la Figura 7). Se pre-incubó CAS-024 con anti-F(ab)₂ de IgG humana para entrecruzar la proteína. Las células se cultivaron con medio solo o con medio que contenía diferentes concentraciones de la proteína CAS-024 entrecruzada, en presencia o ausencia

diferentes concentraciones de doxorrubicina, vincristina, o fludarabina. Los cultivos se incubaron durante 96 horas y se evaluó la inhibición del crecimiento utilizando el sistema de detección de células viables por medio de ATP (esto es, células viables cuantificadas mediante liberación de ATP).

Se utilizó el método del Efecto Mediana/Índice de Combinación (IC) de Chou y Talalay (Adv. Enzyme Regul. 22:27, 1984) para el análisis de los datos. Un valor numérico, asignado a cada combinación de fármacos a niveles de dosificación previamente definidos, permitió comparaciones de fármaco/interacción de fármaco cuantitativas entre diferentes combinaciones de fármacos. Los resultados se expresaron como Índices de combinación (IV) frente al nivel del efecto, donde el nivel del efecto representaba el porcentaje de inhibición del crecimiento celular. Se promedió el IC medio $\pm$ ETM para cada nivel a lo largo de tres experimentos. Se consideró sinergia un IC $< 1,0$, avidez un IC = 1,0, y antagonismo un IC $> 1,0$. Los valores presentados son la media $\pm$ ETM para cada nivel de efecto, promediando tres análisis independientes.

La combinación de CAS-024 con vincristina o fludarabina, fue sinérgica (IC $< 1,0$) y la combinación de CAS-024 y doxorrubicina fue aditiva (IC no significativamente diferente de 1,0). Ninguna de las combinaciones de CAS-024 y agentes quimioterapéuticos fue antagónica (IC $> 1,0$) a todos los niveles de efecto. Por lo tanto, la combinación de CAS-024 con cada uno de los tres agentes quimioterapéuticos sometidos a ensayo no des-sensibilizó las células diana a la inhibición del crecimiento inducida por fármacos, pero en lugar de eso dio como resultado efectos inhibidores sinérgicos o aditivos sobre el crecimiento de las células diana. Una realización preferida sería la combinación de CAS-024 (SEQ ID NO: 253) con vincristina o fludarabina. Estos datos indican que la eficacia de los agentes quimioterapéuticos establecidos aumenta cuando se utilizan combinados con CAS-024.

EJEMPLO 10

RESULTADOS DE LA FASE CLÍNICA 1/2 PRELIMINAR

Como se ha mantenido en la presente memoria, los estudios pre-clínicos han demostrado que las moléculas SMIP CD37 median una eliminación significativamente mayor de las células con leucemia linfocítica crónica (LLC) directa y mediada por células asesinas naturales (NK) en comparación con otros anticuerpos terapéuticos utilizados en la LLC. Por consiguiente, se ha iniciado un estudio de aumento de la dosis a escala, abierto de fase 1/2 en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) recurrente.

Los pacientes con LLC o linfoma linfocítico de células pequeñas (LLP) recurrentes/refractarios que tenían una función orgánica adecuada, > 30.000 plaquetas/ mm^3 fueron los candidatos. Se estudiarán seis dosis y dos programas diferentes (cohortes 1 - 10). Las dosis planeadas oscilan entre 0,03 mg/kg y 10 mg/kg IV una vez a la semana durante 4 dosis (cohortes 1-6 y 9). El segundo programa (cohorte 7, 8, y 10) someterá a ensayo 3,0, 6,0, o 10,0 mg/kg los días 1, 3 y 5 la primera semana seguido de 3 dosis semanalmente. El aumento y la disminución de las dosis a escala se basa en los grados de toxicidad de la Common Toxicity Criteria Adverse Events (CTC AE). Los pacientes pueden recibir 2 ciclos adicionales, si hay un efecto biológico positivo después del primer ciclo.

Resultados: Hasta la fecha, se han inscrito 22 pacientes (cohorte 1-7 y 9) y han completado el tratamiento (todos recibieron fludarabina previa, y tratamiento con rituximab). Seis pacientes entraron en un segundo ciclo y dos pacientes entraron en un tercer ciclo. Los pacientes que estaban siendo tratados han pasado por numerosos regímenes previos (p. ej., en la Cohorte 4 los pacientes tenían de 6 a 10 (mediana 6) y en la Cohorte 5 tenían de 5 a 13 (mediana 9,5) regímenes previos). Ocho de los diez tienen rasgos genómicos de alto riesgo [del(17p13.1), $n=5$ y del(11q22.3), $n=3$]. No se produjeron toxicidades ni eventos adversos graves limitantes de la dosis. Se observó una toxicidad suave por la infusión (grado 1 - 2) en tres pacientes. Comenzando con la dosis de 0,3 mg/kg, los ocho pacientes demostraron evidencia de actividad biológica incluyendo los pacientes con del(17p13.1). Dos pacientes tuvieron un aclaramiento parcial de leucemia cutis, y la reducción de la mediana en el recuento de linfocitos periféricos fue del 64% (véase la Figura 5). Un paciente presentó una reducción del 99% en el recuento de linfocitos periféricos sin eventos adversos graves y una respuesta continua después de 3 meses de tratamiento (véase la Figura 6). Un paciente presentó un incremento en la hemoglobina del 40% y una reducción en el tamaño de los ganglios linfáticos del 36% determinada mediante Tomografía Axial Computarizada y continuó respondiendo después de 3 meses de tratamiento (véase la Figura 7). Dos pacientes tuvieron un incremento significativo en el recuento de plaquetas.

Conclusión: Hasta la fecha, esta molécula SMIP para CD37 es un tratamiento bien tolerado con una toxicidad infusional mínima y sin toxicidad limitante de la dosificación observada. También parece haber una implicación del complemento pues los pacientes con caídas graves en los recuentos de linfocitos no muestran signos de síndrome de lisis tumoral. Se ha observado ya una reducción esperanzadora en los recuentos sanguíneos de linfocitos tumorales, una reducción en el tamaño de los ganglios linfáticos/bazo, un aclaramiento de la leucemia cutis, y/o un aclaramiento parcial de la enfermedad medular, y/o una mejora en la función hematopoyética normal en pacientes con alto riesgo de LLC genómica a dosis bajas, no saturantes de moléculas SMIP para CD37.

EJEMPLO 11

EFICACIA IN VITRO DE CAS024 COMBINADA CON BENDAMUSTINA

Este estudio se realizó para determinar los efectos de CAS024, bendamustina, y la combinación de CAS024 y bendamustina sobre células Rec-1 (una línea celular de linfoma de las células del manto) y SU-DHL-6 (una línea de linfoma de células grandes difuso).

- 5 Se utilizaron las siguientes líneas celulares humanas que expresaban CD37: Rec-1 y SU-DHL-6 (ambas de DSMZ, Braunschweig, Alemania). Se adquirió Bendamustina (TREANDA®) de la Farmacia de la Universidad de Washington (Seattle, WA) y se disolvió en PBS y se almacenó a -20°C hasta su uso.

10 Las células Rec-1 y SU-DHL-6 se cultivaron en placa a 1×10^4 células/pocillo en 100 µL de medio en placas de fondo redondo de color negro, paredes de color negro y 96 pocillos. Las células se trataron con diferentes concentraciones de CAS024 que habían sido incubadas previamente con anti-F(ab')₂ de IgG humana y las placas se incubaron durante 96 hr a 37°C, con 5% de CO₂ en presencia de diluciones seriadas de bendamustina. El volumen final de cada pocillo fue de 150 µL. Después de la incubación, las placas se enfriaron a la temperatura ambiente y se marcaron con 100 µL/pocillo de reactivo de detección ATPlite (Perkin Elmer, Boston, MA). El análisis mide el ATP celular como marcador de células viables. Las muestras se analizaron mediante detección de la luminiscencia utilizando un lector de placa Topcount NXT (Perkin Elmer, Waltham, MA). Los datos se redujeron utilizando un ajuste de las curvas de 4 parámetros en Prism (versión 4.0, Graphpad Software, San Diego, CA) y se definió la CI₅₀ como la concentración que da como resultado una inhibición del 50% en comparación con los cultivos no tratados. Para la determinación de la sinergia se utilizó el método del Efecto Mediana/Índice de Combinación (IC) para el análisis de datos (Chou y Talalay). Un valor numérico, asignado a cada combinación de fármacos a los niveles de dosificación definidos previamente, permite las comparaciones de fármaco/interacción de fármaco cuantitativas entre las diferentes combinaciones de fármacos. Los valores de IC asignan interacciones en tres categorías: sinergismo, aditividad, y antagonismo (IC<1,0, =1, o >1,0 respectivamente). Después del marcaje y la reducción de datos, se determinaron los valores de los Índices de Combinación (IC) utilizando el paquete de programas Calcsyn (Biosoft, Cambridge, RU). Los resultados de dos experimentos separados demuestran que la combinación de CAS024 con bendamustina da como resultado efectos inhibidores sinérgicos sobre el crecimiento de las células diana (véase, la Figura 11). Se obtuvieron resultados similares que demuestran que la combinación de CAS024 con bendamustina también inhibe sinérgicamente el crecimiento de las células SU-DHL-6.

30 También se determinaron los efectos de la combinación de CAS-024 con otro agente alquilante, clorambucilo, utilizando el método descrito más arriba y las concentraciones se muestran en la Figura 12. A diferencia de la bendamustina, el clorambucilo combinado con CAS-024 no dio como resultado efectos inhibidores sinérgicos sobre el crecimiento de las células SU-DHL-6 (véase, la Figura 13)

EJEMPLO 12

EFICACIA DE CAS024 COMBINADO CON BENDAMUSTINA EN UN MODELO DE XENOINJERTO DE TUMOR HUMANO

35 Este estudio se realizó para comparar la eficacia de CAS024 combinado con bendamustina frente a cada agente administrado individualmente contra xenoinjertos de tumor humano DOHH2 subcutáneo en ratones SCID.

40 *Establecimiento de los xenoinjertos de tumor y clasificación en grupos de tratamiento.* Como se ha descrito más arriba, DOHH2 es una línea de células linfoblastoides B humanas CD20⁺CD37⁺ derivada de un paciente con linfoma folicular. Se inyectaron 5 millones de células DOHH2 subcutáneamente en el flanco de ratones SCID CB-17 hembra. El día 8 después de la inoculación del tumor, resultaban evidentes tumores palpables en la mayor parte de los ratones. Los ratones portadores de tumores fueron clasificados en cinco grupos con volúmenes tumorales medios equivalentes (n=15 por grupo; 3 jaulas de 5 ratones para cada grupo). El día de la clasificación se definió como día 0. Los diámetros de los tumores se determinaron con un par de calibres y los volúmenes de los tumores se calcularon utilizando la fórmula: $V = 1/2 [\text{longitud} \times (\text{anchura})^2]$. El volumen del tumor medio de la línea base fue de 231 mm³, el tamaño tumoral de la línea base de la mediana fue de 229 mm³, y el intervalo fue de 201 a 261 mm³.

45 *Tratamiento in vivo.* Los grupos de ratones fueron tratados con una inyección de 0,2 mL de PBS que contenía 10 µg de hulgG (días 0, 4, 8 IV), 10 µg de CAS024 (días 0, 4, 8 IV), 10 mg/kg de Bendamustina (0, 2, 4, 7, 9 IP), o 10 µg de CAS024 (días 0, 4, 8 IV) y 10 mg/kg de Bendamustina (0, 2, 4, 7, 9 IP).

50 *Control y criterios de valoración.* Los ratones fueron controlados diariamente mediante inspección visual. Los pesos fueron determinados semanalmente, y los diámetros de los tumores se determinaron al menos 3 veces por semana (L, X, V) por medio de un observador ciego (véase más arriba) para los grupos de tratamiento. Los volúmenes de los tumores se calcularon como se ha descrito más arriba.

55 Los ratones fueron sometidos a eutanasia si el volumen de sus tumores alcanzaba más de 1.500 mm³ (o 1200 mm³ los Viernes). La muerte no fue el criterio de valoración en este estudio, y a menos que se indique de otro modo, la "supervivencia" de un ratón estuvo determinada por el momento en que fue sometido a eutanasia debido a que el volumen de su tumor alcanzaba los límites determinados previamente. Los ratones fueron sometidos a eutanasia si el volumen de su tumor excedía los parámetros indicados más arriba, se producía la ulceración del tumor, el tumor inhibía la movilidad del ratón, o si la pérdida de peso excedía el 20%.

Análisis estadísticos. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa GraphPad Prism. Se determinaron las diferencias significativas en los volúmenes tumorales medios y los volúmenes tumorales relativos medios se determinaron utilizando un ANOVA de una vía para datos no paramétricos (Test de Kruskal-Wallis) con un Post-Test de comparación múltiple de Dunn. Las diferencias significativas en la supervivencia de los ratones fueron determinadas utilizando el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier con un test de logaritmo del rango para comparar las curvas de supervivencia. Se determinaron las diferencias significativas en la incidencia de ratones libres de tumores utilizando el Test exacto de Fisher, los valores de $p < 0,05$ se consideraron significativos.

En los grupos tratados con Bendamustina se observaron pelajes desaliñados y diarrea que comenzaron alrededor del día 6. El día 10, un ratón del grupo de tratamiento con CAS024 + Bendamustina fue sometido a eutanasia debido a una pérdida de peso $> 20\%$. Este ratón fue tratado como un dato censurado para el análisis de las curvas de supervivencia. No se observaron signos clínicos de toxicidad en el grupo de tratamiento con CAS024 solo.

Todos los tratamientos, demostraron un efecto inhibitor sobre el crecimiento de DOHH2 en comparación con hulG. El día 13 (que fue el último día que todos los ratones estuvieron vivos) el volumen tumoral medio y el volumen tumoral relativo medio de todos los grupos de tratamiento fueron estadísticamente diferentes de los del grupo de ratones de control con hulG (Figuras 14A y 4B). También se observó una diferencia significativa en los volúmenes tumorales medios y los volúmenes tumorales relativos medios entre el grupo de tratamiento con Bendamustina y el de CAS024 + Bendamustina combinados. No hubo diferencias significativas en los volúmenes tumorales medios o los volúmenes tumorales relativos medios entre otros dos grupos de tratamiento cualesquiera. Los volúmenes tumorales medios a lo largo del tiempo de los cuatro grupos se muestran en la Figura 15.

Los tumores en los ratones tratados con hulG crecieron rápidamente, y todos los ratones de este grupo fueron sometidos a eutanasia el día 17. Como se muestra en la Figura 16 y se resume en las Tablas 12 y 13, la supervivencia de los ratones a los que se había administrado una dosis con cualquiera de los grupos de tratamiento se prolongó en comparación con el grupo tratado con hulG ($p < 0,0001$ para todos los grupos). También hubo una diferencia significativa entre las curvas de supervivencia de los tres grupos de tratamiento y entre sí siendo superior la combinación de CAS024/bendamustina a cualquier agente individual.

Ninguno de los ratones tratados con hulG permaneció con viva (por consiguiente ninguno estaba libre de tumores) al final del estudio (día 34) (Figura 17 y Tabla 12). La incidencia de ratones libres de tumores en los otros grupos fue de 0/15 (0%) en el caso de los grupos de tratamiento con CAS024 y Bendamustina y de 2/14 (14%) en el grupo de tratamiento combinado con CAS024 + Bendamustina. No hubo diferencia significativa en la incidencia de ratones libres de tumores entre ninguno de los grupos de tratamiento.

Tabla 12.

Tiempo Medio de Supervivencia e Incidencia de Ratones Libres de Tumores al final del Período de Observación

Grupo de Tratamiento ^a	Días de Tratamiento	Tiempo Medio Supervivencia (Días) ^a	Incidencia Libres de Tumores al Final del Estudio
hulG	Días 0, 4, 8	15	0/15 (0%)
CAS024 10 µg	Días 0, 4, 8	17^b	0/15 (0%)
Bendamustina 10 mg/kg	Días 0, 2, 4, 7, 9	17	0/15 (0%)
CAS024 + Bendamustina	Días 0, 4, 8, 0, 2, 4, 7, 9	24	2/14 (14%) ^d
^a La "supervivencia" de un ratón se determinó por el día que fue sometido a eutanasia debido al crecimiento del tumor. Un ratón del grupo con la combinación CAS024 + Bendamustina fue sometido a eutanasia el día 10 debido a una pérdida de peso $> 20\%$. Este ratón se trató como un dato censurado cuando se calcularon las curvas de supervivencia. Ningún otro ratón fue sometido a eutanasia por razones que no fueran que el volumen de su tumor alcanzara el límite predeterminado. ^b Los valores en negrita indican que las curvas de supervivencia del grupo indicado son significativamente diferentes de las del control con hulG control ($p < 0,0001$ para todos los grupos de tratamiento; Test del logaritmo del rango). ^c Los ratones "libres de tumores" no tienen tumores SC palpables. La ausencia de células tumorales no fue confirmada por la histología. El estudio terminó el día 34. ^d En el grupo con la combinación CAS024 + Bendamustina un ratón fue sometido a eutanasia el día 10 debido a una pérdida de peso $> 20\%$. Ningún otro ratón fue sometido a eutanasia por razones de toxicidad.			

Tabla 13. Valores para la Comparación de las curvas de supervivencia entre los Grupos Tratados

Valores de p para la Comparación de las curvas de supervivencia (Test del logaritmo del rango)				
	hulG	TRU-016	Bendamustina	TRU-016+Bendamustina
hulG	NA	<0,0001	<0,0001	<0,0001
TRU-016	<0,0001 ^a	NA	0,0050	0,01
Bendamustina	<0,0001	0,0050	NA	<0,0001
TRU-016 + Bendamustina	<0,0001	0,01	<0,0001	NA

Este estudio demuestra que CAS024 combinado con Bendamustina mostró efectos inhibidores sobre el crecimiento de tumores DOHH2 en ratones SCID mayores que los observados con cualquiera de los agentes solos.

- 5 Estos y otros cambios pueden ser realizados en las realizaciones a la luz de la descripción detallada anterior. En general, en las siguientes reivindicaciones, no se debe considerar que los términos utilizados limitan las reivindicaciones a las realizaciones específicas descritas en la memoria y en las reivindicaciones, si no que se debe considerar que incluyen todas las posibles realizaciones junto con el alcance total de los equivalentes a los cuales se dirigen dichas reivindicaciones. Por consiguiente, las reivindicaciones no están limitadas por la descripción.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Trubion Pharmaceuticals, Inc.
 Tan, Phillip
 Simon, Sandy A.
 Cervený, Charles G.
 Nilsson, Christy Anne
 Brady, William
 Ledbetter, Jeffrey A.
 Hayden-Ledbetter, Martha S.
 Thompson, Peter A.
 Morales, Cecile

<120> AGENTE INMUNOTERAPÉUTICO PARA CD37 Y COMBINACIÓN CON UN AGENTE QUIMIOTERAPÉUTICO BIFUNCIONAL DEL MISMO

<130> 910180.420PC

<140> PCT

<141> 10-04-2009

<150> US 61/190,067

<151> 11-04-2008

<160> 269

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 1510

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> proteína de unión específica a CD37

<400> 1

```

aagcttgccg ccatggatt tcaagtcag atttcagct tctgctaata cagtgttca    60
gtcataattg ccagaggagt cgacatccag atgactcagt ctccagcctc cctatctgca   120
tctgtgggag agactgtcac catcacatgt cgaacaagt aaaatgttta cagttatttg   180
gcttggtatc agcagaaaca gggaaaatct cctcagctcc tggctcttt tgcaaaaacc   240
ttagcagaag gtgtgccatc aaggttcagt ggcagtggat caggcacaca gtttctctg   300
aagatcagca gcctgcagcc tgaagattct ggaagttatt tctgtcaaca tcattccgat   360
aatccgtgga cggtcgggtg aggcaccgaa ctggagatca aaggtggcgg tggctcgggc   420
gggtggtggg cgggtggcgg cggatcgtca gcggtccagc tgcagcagtc tggacctgag   480
tcggaaaagc ctggcgcttc agtgaagatt tctgcaagg cttctggta ctattcact   540
    
```

ggctacaata tgaactgggt gaagcagaat aatggaaaga gccttgagt gattggaaat 600
 attgatcctt attatggtgg tactacctac aaccggaagt tcaagggcaa ggccacattg 660
 actgtagaca aatctccag cacagcctac atgcagctca agagtctgac atctgaggac 720
 tctgcagtct attactgtgc aagatcggtc ggcctatgg actactgggg tcaaggaacc 780
 tcagtcacgg tctctcaga tctggagccc aaatctctg acaaaactca cacatctcca 840
 ccgtgcccag cacctgaact ctgggtgga ccgtcagtct tctcttccc ccaaaaacc 900
 aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct gaggtcacat gcgtgggtt ggacgtgagc 960
 cacgaagacc ctgagggtcaa gtcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc 1020
 aagacaaagc cgcgaggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtggtcag cgtctcacc 1080
 gtctgcacc aggactggct gaatggcaag gatlacaagt gcaaggctc caacaaagcc 1140
 ctccagccc ccatcgagaa aacctctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag 1200
 gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc 1260
 ctggtcaaag gcttctatcc aagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcaaccg 1320
 gagaacaact acaagaccac gcctccgtg ctggactccg acggctcctt ctctctac 1380
 agcaagctca ccgtggacaa gagcagggtg cagcagggga acgtctctc atgctccgtg 1440
 atgcatgagg ctctgcacaa cactacacg cagaagagcc tctcctgtc tccgggtaaa 1500

tgagtctaga 1510

<210> 2
 <211> 496
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> proteína de unión específica a CD37
 <400> 2

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

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

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

ES 2 368 700 T3

Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly
50 55 60

Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val Ser Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly
65 70 75 80

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

Lys Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Gln
100 105 110

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

Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

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

Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr
165 170 175

Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Asn Asn Gly Lys Ser Leu Glu
180 185 190

Trp Ile Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg
195 200 205

Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr
210 215 220

Ala Tyr Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr
225 230 235 240

Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
245 250 255

Ser Val Thr Val Ser Ser Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr
260 265 270

ES 2 368 700 T3

His Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
275 280 285

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
290 295 300

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
305 310 315 320

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
325 330 335

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
340 345 350

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
355 360 365

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
370 375 380

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
385 390 395 400

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
405 410 415

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
420 425 430

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
435 440 445

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
450 455 460

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
465 470 475 480

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490 495

<210> 3
<400> 3
000

<210> 4
<400> 4
000

<210> 5
<211> 1482
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> proteína de unión específica a CD37

<400> 5

atggaagccc cagctcagct tctcttctc ctgtactct ggctcccaga taccaccgga 60
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc 120
ctctctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct 180
ggccaggctc ctaggctcct catctatctt gcaaaaacct tagcagaagg aattocagcc 240
aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 300
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggt ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt 420
gggaccggtg aggtgcagct ggtgcagtct ggagcagagg tgaaaaagcc cggagagtct 480
ctgaagattt cctgtaaggg atccgggtac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg 540
cgccagatgc ccgggaaagg cctcagtggt atgggcaata ttgatcctta ttatggtggt 600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc 660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca 720
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcaccc tggtcactgt ctctctgat 780
caggagccca aatcttctga caaaactcac acatctccac cgtgcccagc acctgaactc 840
ctgggtggac cgtcagtcct cctcttccc ccaaaacca aggacaccct catgatctcc 900
cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgagggtcaag 960
ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggt cataatgcc agacaaagcc gcgggaggag 1020
cagtacaaca gcacgtaacc tgtggtcagc gtctcaacc tctgcacca ggactggctg 1080

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1140
 accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1200
 cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg ctctatcca 1260
 agcgacatcg cgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1320
 cctcccgtagc tggactccga cggctcctc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1380
 agcagggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctcgtga tgcattgaggc tctgcacaac 1440
 cactacacgc agaagagocct ctccctgtct ccgggtaaat ga 1482

<210> 6
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Proteína de unión específica a CD37
 <400> 6

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

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

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

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

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
 65 70 75 80

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

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

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
 115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu
130 135 140

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

Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn
165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys
195 200 205

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

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
245 250 255

Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser
260 265 270

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 7

<211> 1482

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 7

atggaagccc cagctcagct tctcttctc ctgctactct ggctoccaga taccaccgga 60
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggoga aagagccacc 120
ctctctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct 180
ggccaggctc ctaggctcct catctatctt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc 240
aggttcagtg gcagtggtac cgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 300
gaagatttg cagttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggocaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggg ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt 420
gggagctctg aggtgcagct ggtgcagctt ggagcagagg tgaaaaagcc cggagagctt 480
ctgaagattt cctgtaaggg atccgggtac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg 540
cgccagatgc ccgggaaagg cctcagtggt atgggcaata ttgatctta ttatggtggt 600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc 660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca 720
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcaccc tggtcactgt ctctctgat 780
caggagccca aatcttctga caaaactcac acatctccac cgtgcccagc acctgaactc 840
ctgggtggac cgtcagttt cctctcccc ccaaaacca aggacaccct catgatctcc 900
cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag 960
ttcaactggt acgtggaagg cgtggagggt cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 1020
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtctcaccg tctgcacca ggactggctg 1080
aatggcaagg agtacaagt caaggtctoc acaaagccc tccagcccc catcgagaaa 1140
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacacct gccccatcc 1200
cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg ctctatcca 1260
agcgacatcg ccgtggagt ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccag 1320
cctcccgtc tggactccga cggctcctt ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1380
agcagggtgc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1440
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat ga 1482

<210> 8
<211> 493
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 8

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser

ES 2 368 700 T3

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

ES 2 368 700 T3

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

465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 9

<211> 1482

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 9

atggaagccc cagctcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga 60
gaaatttgt tgacacagtc tcagccacc ctgtcttgt ctccaggcga aagagccacc 120
ctctctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtagca acagaaacct 180
ggccaggctc ctaggctcct catctatctt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc 240
aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 300
gaagatttg cagttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggt ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt 420
gggacgggtg aggtgcagct ggtgcagtct ggagcagagt cgaaaaagcc cggagagtct 480
ctgaagattt cctgtaaggg atccggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg 540
cgccagatgc ccgggaaagg cctcgagtgg atgggcaata ttgatccta ttatggtggt 600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgaca gtccatcagc 660
accgctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca 720
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcaccc tggctactgt ctctctgat 780
caggagccca aatcttctga caaaactcac acatctccac cgtgcccagc acctgaactc 840
ctgggtggac cgtcagctct cctcttcccc caaaaacca aggacacct catgatctcc 900
cggacccctg aggtcacatg cgtggtgggt gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtaag 960
ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggt cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 1020
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtctcaacc tctgcacca ggactggctg 1080
aatggcaagg agtacaagt caaggtctcc aacaagccc tccagcccc catcgagaaa 1140
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacacct gccccatcc 1200

cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg cttctatcca 1260
 agcgacatcg cagtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1320
 cctcccgtgc tggactccga cggctcctc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1380
 agcagggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctcgtga tgcattgaggc tctgcacaac 1440
 cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat ga 1482

<210> 10
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 10

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

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

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

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

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
 65 70 75 80

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

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

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
 115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu
 130 135 140

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

Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn
165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys
195 200 205

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

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
245 250 255

Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser
260 265 270

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 11
<211> 1482
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 11

atggaagccc cagctcagct tctcttctc ctgctactct ggctoccaga taccaccgga 60
gaaatttgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc 120
ctctctgcc gaacaagtca aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct 180
ggccaggctc ctaggctcct catctatttt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc 240
agggtcagtg gcagtggatc cgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 300
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcgccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggg ggctcgggcg gtgttgatc tggaggaggt 420

gggaccggtg aggtgcagct ggtgcagtct ggagcagagg tgaaaaagcc cggagagtct 480
 ctgaagattt cctgtaaggg atccgggtac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg 540
 cgccagatgc ccgggaaagg cctcgagtgg atgggcaata ttgatccta ttatggtggt 600
 actacctaca accggaagtt caagggccag gtactatct ccgccgacaa gtccatcagc 660
 accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca 720
 cgctcagtgc gccctatgga ctactggggc cgcggcaccc tggcactgt ctctctgat 780
 caggagccca aatcttctga caaaactcac acatctccac cgtgccagc acctgaactc 840
 ctgggtggac cgtcagttt cctctcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 900
 cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtaag 960
 ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggt cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 1020
 cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtctcaccg tctgcacca ggactggctg 1080
 aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tccagcccc catcgagaaa 1140
 accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1200
 cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg ctctatcca 1260
 agcgacatcg cgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccagc 1320
 cctccgtgc tggactcga cggctcttc ttctctaca gcaagtcac cgtggacaag 1380
 agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcattgaggc tctgcacaac 1440
 cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat ga 1482

<210> 12
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 12

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

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

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Asn

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

ES 2 368 700 T3

260	265	270
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu		
275	280	285
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu		
290	295	300
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys		
305	310	315
	320	
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys		
325	330	335
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu		
340	345	350
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys		
355	360	365
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys		
370	375	380
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser		
385	390	395
	400	
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys		
405	410	415
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln		
420	425	430
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly		
435	440	445
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		
450	455	460
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		
465	470	475
	480	
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
485	490	

<210> 13
 <211> 1482
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 13

```

atggaagccc cagctcagct tctcttctc ctgctactct ggctoccaga taccaccgga    60
gaaatttgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc    120
ctctctgcc gaacaagtga aagtgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct    180
ggccaggctc ctaggctcct catctatctt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc    240
aggttcagtg gcagtggaac cgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct    300
gaagattttg cagttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcgccaa    360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggg ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt    420
gggaccggtg aggtgcagct ggtgcagtct ggagcagagg tgaaaaagcc cggagagtct    480
ctgaagattt cctgtaaggg atccggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg    540
cgccagatgc ccgggaaagg cctcgagtgg atgggcaata ttgatccta ttatggtggt    600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc    660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca    720
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgccgcaccc tggtcactgt ctctctgat    780
caggagccca aatcttctga caaaactcac acatctccac cgtgcccagc acctgaactc    840
ctgggtggac cgtcagtcct cctcttcccc ccaaaaccca aggacacct catgatctcc    900
cggacccttg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag    960
ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggt cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag   1020
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtctcaaccg tcctgcacca ggactggctg   1080
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa   1140
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacacct gccccatcc   1200
cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg ctctatcca   1260
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg   1320
    
```

cctcccggtgc tggactccga cggctccttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1380

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcattgaggc tctgcacaac 1440

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat ga 1482

<210> 14

<211> 493

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 14

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

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

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

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

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
65 70 75 80

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

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

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu
130 135 140

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

Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn
165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys
195 200 205

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

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
245 250 255

Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser
260 265 270

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 15

<211> 1482

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 15

atggaagccc cagctcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga 60

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc 120

ctctctgcc gagcaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct 180

ggccaggctc ctaggctcct catctatctt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc 240

aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 300

gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa 360

gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggg ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt 420

gggaccgggt aggtgcagct ggtgcagtct ggagcagagg tgaaaaagcc cggagagtct 480

ctgaagattt cctgtaaggg atccgggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg 540

cgccagatgc ccgggaaagg cctcgagtgg atgggcaata ttgatccta ttatggtggt 600
 actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtocatcagc 660
 accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca cggccatgta ttactgtgca 720
 cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcaccc tggtcactgt ctctctgat 780
 caggagccca aatcttctga caaaactcac acatctccac cgtgcccagc acctgaactc 840
 ctgggtggac cgtcagtctt cctctcccc ccaaaacca aggacaccct catgatctcc 900
 cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtaag 960
 ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggt cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 1020
 cagtacaaca gcacgtaccg tgggtcagc gtctcaaccg tctgcacca ggactggctg 1080
 aatggcaagg agtacaagt caaggtctcc acaaagccc tccagcccc catcgagaaa 1140
 accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacacct gccccatcc 1200
 cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg ctctatcca 1260
 agcgacatcg ccgtggagt ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccag 1320
 cctccgtgc tggactccga cggctcctc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1380
 agcagggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcattgaggc tctgcacaac 1440
 cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat ga 1482

<210> 16
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Proteína de unión específica a CD37
 <400> 16

ES 2 368 700 T3

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

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

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

Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

ES 2 368 700 T3

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

275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 17
<211> 1479
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 17

```

atggaagcac cagcgagct tctctctc ctgclactct ggctoccaga taccaccggt   60
gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga gactgtcacc  120
atcacatgic gaacaagtga aaatgtttac agttatttgg ctgggtatca gcagaaacag  180
ggaaaatctc ctgagctcct ggtctctttt gcaaaaacct tagcagaagg tgtgcatca  240
aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttctctga agatcagcag cctgcagcct  300
gaagattctg gaagtatttt ctgtcaacat cattccgata atccgtggac gtccggtgga  360
ggcaccgaac tggagatcaa aggtggcggg ggctcgggcg gtggtgggtc ggggtggcggc  420
ggagctagcg aggtgcagct ggtgcagctt ggagcagagg tgaaaaagcc cggagagtct  480
ctgaggattt cctgtaaggg atccgggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg  540
cgccagatgc ccgggaaagg cctggagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatggtggt  600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc  660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca  720
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgccggcacc ttgtcactgt ctctcagac  780
gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tctccaccgt gccagcacc tgaactcctg  840
ggtggaccgt cagtcctcct ctcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctccgg  900
accctgagg tcacatgctg ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc  960
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg ggaggagcag 1020
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgaccagga ctggtgaat 1080
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 1140
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaacctgcc ccatcccg 1200
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 1260
gacatgcccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1320
cccgtgctgg actccgacgg ctcttctc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1380
aggtggcagc aggggaacgt ctctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1440

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaata 1479

```

<210> 18

<211> 492

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 18

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

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

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

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

Gln Leu Leu Val Ser Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Ser
85 90 95

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Gln His His Ser
100 105 110

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

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Glu
130 135 140

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

Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn
165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys
195 200 205

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

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
245 250 255

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

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
275 280 285

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
290 295 300

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
305 310 315 320

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
325 330 335

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
340 345 350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
355 360 365

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
370 375 380

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

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

- <210> 19
- <211> 1479
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Proteína de unión específica a CD37
- <400> 19

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gaaattgtgt tgacacagtc tocagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc 120

ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaaacct 180

ggccaggctc ctaggctcct catctatttt gcaaaaacct tagcagaagg aattocagcc 240

aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 300

gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcgccaa 360

gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcgggt ggctcgggcg gtagtggatc tggaggaggt 420

ggagctagcg cggtcagct gcagcagctt ggacctgagt cggaaaagcc tggcgcttca 480

gtgaagattt cctgcaaggc ttctggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg 540

aagcagaata atggaaagag ccttgagtgg attggaaata ttgatcctta ttatgggtgt 600

actacctaca accggaagtt caagggaag gccacattga ctgtagacaa atcctccagc 660

acagcctaca tgcagctcaa gactctgaca tctgaggact ctgcagtcta ttactgtgca 720
 agatcggtcg gccctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctctcgagc 780
 gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tctccaccgt gccagcacc tgaactctg 840
 ggtggaccgt cagtcttct cttccccca aaaccaagg acaccctcat gatctccgg 900
 acccctgagg tcacatgctg ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 960
 aactggtacg tggacggcgt ggagggtcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 1020
 tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1080
 ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 1140
 atctccaaag ccaagggca gcccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc ccatcccg 1200
 gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 1260
 gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccaagcct 1320
 cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1380
 aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1440
 tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatga 1479

<210> 20
 <211> 492
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Proteína de unión específica a CD37
 <400> 20

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

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

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

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

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala

ES 2 368 700 T3

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

ES 2 368 700 T3

290 295 300
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 305 310 315 320
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 325 330 335
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 340 345 350
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 355 360 365
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 370 375 380
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 385 390 395 400
 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 405 410 415
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 420 425 430
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 435 440 445
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 450 455 460
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 465 470 475 480
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 485 490

<210> 21
 <211> 1479
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Proteína de unión específica a CD37
 <400> 21

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gaaatttgtg tgacacagtc tccagccacc ctgtcttgt ctccaggcga aagagccacc 120
ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaaacct 180
ggccaggctc ctaggctcct catctatctt gcaaaaacct tagcagaagg aattcagcc 240
agggtcagtg gcagtggtac cgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 300
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggg ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt 420
ggagctagcc aggtgcagct ggtggagtct ggtggaggcg tggccagcc tgggaggtcc 480
ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc acctcagtg gctacaatat gaactgggtc 540
cgccagatgc ccgggaaagg cctggagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatggtggt 600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtactatct ccgccgacaa gtccatcagc 660
accgctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca 720
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcaccc tggtcactgt ctctcagac 780
gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tctccaccgt gccagcacc tgaactctg 840
ggtggaccgt cagtcttct ctcccccca aaaccaagg acacctcat gatctccgg 900
acctctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc 960
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 1020
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggtgaat 1080
ggcaaggagt acaagtcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1140
atctcaaag ccaaagggca gcccgagaa ccacaggtgt acaacctgcc ccatcccgg 1200
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 1260
gacatgcgag tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccagcct 1320
ccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1380
agggtgcagc aggggaacgt ctctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1440
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatga 1479

<210> 22
<211> 492
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 22

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

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

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

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

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
65 70 75 80

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

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

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Gln
130 135 140

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
145 150 155 160

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Asn
165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys
195 200 205

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

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
245 250 255

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

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
275 280 285

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
290 295 300

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
305 310 315 320

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
325 330 335

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
340 345 350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
355 360 365

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
370 375 380

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

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 23
<211> 1503
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 23

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gcgggtccagc tgcagcagtc tggacctgag tcggaaaagc ctggcgcttc agtgaagatt 120
tcttgcaagg cttctgggta ctcaattcact ggctacaata tgaactgggt gaagcagaat 180
aatggaaaga gccttgagtg gattggaaat attgatcctt attatgggtg tactacctac 240
aaccggaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 300
atgcagctca agagtctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatcggtc 360
ggccctatgg actactgggg tcaaggaacc tcagtcaccg tctcttctgg tggcggtggc 420
tcgggcggtg gtgggtcggg tggcggcgga tcaggaggag gcgggagtg tagcgaaatt 480
gtgttgacac agtctccagc caccctgtct ttgtctccag gcgaaagagc caccctctcc 540
tgccgaacaa gtgaaaatgt ttacagctac ttagcctggt accaacagaa acctggccag 600
gctcctaggc tctcatcta tttgcaaaa acctagcag aagggaattcc agccaggttc 660
agtggcagtg gatccgggac agacttcaact ctccacatca gcagcctaga gcctgaagat 720
tttcagittt attactgtca acatcattcc gataatccgt ggacattcgg ccaagggacc 780

aaggtgaaa tcaaaggctc gagcgagccc aaatctctg acaaaactca cacatctcca 840
 ccgtgcccag cacctgaact cctgggtgga ccgtcagctt tcctctccc cccaaaaccc 900
 aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc 960
 cacgaagacc ctgagggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc 1020
 aagacaaagc cgcggggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtggtcag cgtctcacc 1080
 gtctgcacc aggactggct gaatggcaag gactacaagt gcaaggctc caacaaagcc 1140
 ctccagccc ccatcgagaa aacctctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag 1200
 gtgtacacc tgccccatc ccgggatgag ctgaccaaga accagggtcag cctgacctgc 1260
 ctggtcaaag gcttctatcc aagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg 1320
 gagaacaact acaagaacc gcctccgtg ctggactccg acggctcctt ctctctac 1380
 agcaagctca ccgtggacaa gagcagggtg cagcagggga acgtctctc atgctccgtg 1440
 atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1500

tga 1503

<210> 24
 <211> 500
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Proteína de unión específica a CD37
 <400> 24

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

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

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

Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Asn Asn Gly Lys Ser
 50 55 60

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

ES 2 368 700 T3

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

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

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ser Glu Ile
145 150 155 160

Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
165 170 175

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala
180 185 190

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Phe
195 200 205

Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp
225 230 235 240

Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr Phe
245 250 255

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Ser Glu Pro Lys Ser
260 265 270

Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
275 280 285

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
290 295 300

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
305 310 315 320

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
325 330 335

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
340 345 350

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
355 360 365

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
370 375 380

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
385 390 395 400

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
405 410 415

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
420 425 430

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
435 440 445

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
450 455 460

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
465 470 475 480

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
485 490 495

Ser Pro Gly Lys
500

<210> 25
<211> 1488
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 25

```

atggatttc aagtcagat ttcagcttc ctgctaatca gtgcttcagt cataattgcc   60
agaggagtcg aaattgtgtt gacacagtct ccagccaacc tgtctttgtc tccaggcgaa  120
agagccaccc tctcctgccg aacaagttaa aatgtttaca gctacttagc ctggtaccaa  180
cagaaacctg gccaggctcc taggtctctc atctattttg caaaaacctt agcagaagga  240
attccagcca ggttcagtgg cagtggatcc gggacagact tcactctcac catcagcagc  300
ctagagcctg aagattttgc agttattac tgcaacatc attcogataa tccgtggaca  360
ttcggccaag ggaccaaggt ggaaatcaaa ggtggcgggt gctcgggcgg tgggtgatct  420
ggaggagggt gagctagcgc ggtccagctg cagcagtctg gacctgagtc ggaaaagcct  480
ggcgcttcag tgaagatttc ctgcaaggct tctggttact cttcactgg ctacaatatg  540
aactgggtga agcagaataa tggaagagc cttgagtga ttggaatat tgatcctat  600
tatggtggtg ctacctacaa ccggaagttc aagggcaagg ccacattgac ttagacaaa  660
tctccagca cagcctacat gcagctcaag agtctgacat ctgaggactc tgcagtctat  720
tactgtgcaa gatcggctgg ccctatggac tactggggtc aaggaacctc agtcaccgtc  780
tctcgagcg agcccaaatt ttctgacaaa actcacacat ctccaccgtg cccagcacct  840
gaactcctgg gtggaccgtc agtcttctc tccccccaa aaccaagga caccctcatg  900
atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccaoga agaccctgag  960
gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1020
gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080
tggtgaatg gcaaggagta caagtgaag gtctccaaca aagccctccc agccccatc 1140
gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtga caccctgccc 1200
ccatcccggt atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260
tatccaagcg acatgcctgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
accagcctc ccgtgtctga ctccgacggc tcttcttcc tctacagcaa gtcaccgtg 1380
gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctatgct ccgtgatga tgaggctctg 1440
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctcgg gtaaatga          1488

```

<210> 26

<211> 495

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 26

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

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

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

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

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly
65 70 75 80

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

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

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

Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

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

Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr
165 170 175

Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Asn Asn Gly Lys Ser Leu Glu

ES 2 368 700 T3

180	185	190
Trp Ile Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg		
195	200	205
Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr		
210	215	220
Ala Tyr Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr		
225	230	235 240
Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr		
245	250	255
Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His		
260	265	270
Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val		
275	280	285
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		
290	295	300
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu		
305	310	315 320
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
325	330	335
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
340	345	350
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
355	360	365
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile		
370	375	380
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro		
385	390	395 400
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		

405 410 415

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
420 425 430

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
435 440 445

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
450 455 460

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
465 470 475 480

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490 495

- <210> 27
<211> 1503
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 27

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gcggtccagc tgcagcagtc tggacctgag tcggaaaagc ctggcgcttc agtgaagatt 120
tcttcaagg ctcttggtta ctattcact ggctacaata tgaactgggt gaagcagaat 180
aatggaaga gccttgagt gattggaaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240
aaccggaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 300
atgcagctca agagtctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatcggtc 360
ggccctatgg actactgggg tcaaggaacc tcagtcaccg tctcttctgg tggcgggtggc 420
tcgggcggtg gtgggtcggg tggcggcgga tcaggaggag gcgggagtg tagcgaaatt 480
gtgttgacac agtctccagc caccctgtct ttgtctccag gcgaaagagc caccctctcc 540
tgccgaacaa gtgaaaatgt ttacagctac ttagcctggt accaacagaa acctggccag 600
gctcttaggc tctcatcta tttgcaaaa accttagcag aaggaattcc agccagggtc 660
agtggcagtg gatccgggac agacttcaact ctaccatca gcagcctaga gctgaagat 720

ttgcagttt attactgtca acatcattcc gataatccgt ggacattcgg ccaagggacc 780
 aagggtgaaa tcaaaggctc gagcgagccc aaatcttctg acaaaactca cacatgccc 840
 ccgtgcccag cacctgaact cctgggtgga ccgtcagict tctcttccc cccaaaaccc 900
 aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc 960
 cacgaagacc ctgagggtcaa gtccaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc 1020
 aagacaaagc cgcggggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtggtcag cgtctcacc 1080
 gtctgcacc aggactggct gaatggcaag gactacaagt gcaaggctc caacaaagcc 1140
 ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag 1200
 gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc 1260
 ctggtcaaag gcttctatcc aagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg 1320
 gagaacaact acaagaccac gcctcccggtg ctggactccg acggctcctt ctctcttac 1380
 agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg 1440
 atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1500
 tga 1503

<210> 28
 <211> 500
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Proteína de unión específica a CD37
 <400> 28

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

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

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

Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Asn Asn Gly Lys Ser
 50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr

ES 2 368 700 T3

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

ES 2 368 700 T3

290 295 300

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
305 310 315 320

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
325 330 335

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
340 345 350

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
355 360 365

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
370 375 380

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
385 390 395 400

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
405 410 415

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
420 425 430

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
435 440 445

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
450 455 460

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
465 470 475 480

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
485 490 495

Ser Pro Gly Lys
500

<210> 29
<211> 1479

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 29

```

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgtactct ggctcccaga taccaccggt   60
gaaatttgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc   120
ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct   180
ggccaggctc ctaggctcct catctatctt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc   240
aggttcagtg gcagtggaac cgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct   300
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa   360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggg ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt   420
ggagctagcg cggtcagct gcagcagctt ggacctgagt cggaaaagcc tggcgcttca   480
gtgaagattt cctgcaaggc ttctggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg   540
aagcagaata atggaaagag ccttgagtgg attggaaata ttgatcctta ttatggtggt   600
actacctaca accggaagtt caagggcaag gccacattga ctgtagacaa atcctccagc   660
acagcctaca tgcagctcaa gactctgaca tctgaggact ctgcagtcta ttactgtgca   720
agatcggctg gccctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctctcgagc   780
gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tctccaccgt gcccagcacc tgaactcctg   840
ggtggaccgt cagctctcct ctcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctccggg   900
accctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc   960
aactggtacg tggacggcgt ggagggtgat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag  1020
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat  1080
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc  1140
atctccaaag ccaaaggga gccccgagaa ccacagggtg acaccctgcc ccatcccg   1200
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc  1260
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct  1320
cccgctgtgg actccgacgg ctctctctc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc  1380
aggtggcagc aggggaacgt ctctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac  1440
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatga                               1479

```

<210> 30
 <211> 492
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Proteína de unión específica a CD37
 <400> 30

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

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

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

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

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
 65 70 75 80

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

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

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
 115 120 125

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

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

Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn
 165 170 175

ES 2 368 700 T3

Met Asn Trp Val Lys Gln Asn Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys
195 200 205

Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
210 215 220

Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr
245 250 255

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

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
275 280 285

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
290 295 300

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
305 310 315 320

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
325 330 335

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
340 345 350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
355 360 365

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
370 375 380

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

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 31
<211> 1479
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 31

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc 120
ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaaacct 180
ggccaggctc ctaggctcct catctatctt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc 240
agggtcagtg gcagtggatc cgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 300
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcgccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggt ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt 420
ggagctagcg cggtcagct gcagcagctt ggacctgagt cggaaaagcc tggcgcttca 480
gtgaagattt cctgcaaggc ttctggttac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg 540
aagcagaata atggaaagag ccttgagtgg attggaaata ttgatcctta ttatggtggt 600
actacctaca accggaagtt caagggaag gccacattga ctgtagacaa atcctocagc 660

acagcctaca tgcagctcaa gagtctgaca tctgaggact ctgcagtcta ttactgtgca 720
 agatcggctcg gccctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctctcgagc 780
 gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gccagcacc tgaactctg 840
 ggtggaccgt cagtcttct ctccccca aaaccaagg acaccctcat gatctccgg 900
 acccctgagg tcacatgcgt ggtggggac gtgagccaag aagaccctga ggtcaagtc 960
 aactggtacg tggacggcgt ggagggtcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 1020
 tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgttc tgcaccagga ctggctgaat 1080
 ggcaaggagt acaagtcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1140
 atctccaaag ccaaagggca gcccgagaa ccacagggtg acaccctgcc cccatccgg 1200
 gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 1260
 gacatgcgcg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccagcct 1320
 cccgtgctgg actccgacgg ctcttctc ctctacagca agtcaccgt ggacaagagc 1380
 aggtggcagc aggggaacgt ctctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1440
 tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatga 1479

<210> 32
 <211> 492
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Proteína de unión específica a CD37
 <400> 32

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

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

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

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

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala

ES 2 368 700 T3

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

ES 2 368 700 T3

290 295 300
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 305 310 315 320
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 325 330 335
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 340 345 350
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 355 360 365
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 370 375 380
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 385 390 395 400
 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 405 410 415
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 420 425 430
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 435 440 445
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 450 455 460
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 465 470 475 480
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 485 490

- <210> 33
- <211> 1479
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Proteína de unión específica a CD37
- <400> 33

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtcttgt ctccaggcga aagagccacc 120
ctctctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaaact 180
ggccaggctc ctaggctcct catctatftt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc 240
aggttcagtg gcagtggtac cgggacagac ttcacttca ccatcagcag cctagagcct 300
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attoggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggg ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt 420
ggagctagcc aggtgcagct ggtggagtct ggtggaggcg tggccagcc tgggaggtcc 480
ctgagactct cctgtgcagc ctctggatc accttcagtg gctacaatat gaactgggtc 540
cgccagatgc ccgggaaaagg cctggagtgg atgggcaata ttgatccta ttatggtggt 600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc 660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca 720
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcaccc tggtcactgt ctctcagac 780
gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tggccaccgt gccagcacc tgaactcctg 840
ggtggaccgt cagtcttct ctccccca aaaccaagg acaccctcat gatctccgg 900
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 960
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 1020
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1080
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1140
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatccgg 1200
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 1260
gacatgcccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1320
cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1380
aggtggcagc aggggaacgt ctctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1440
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatga 1479

<210> 34
<211> 492
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 34

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

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

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

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

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
65 70 75 80

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

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

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Gln
130 135 140

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
145 150 155 160

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Asn
165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys
195 200 205

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

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
245 250 255

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

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
275 280 285

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
290 295 300

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
305 310 315 320

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
325 330 335

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
340 345 350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
355 360 365

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
370 375 380

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

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 35
<211> 1479
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 35

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gaaatttgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc 120
ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct 180
ggccaggctc ctaggctcct catctatctt gcaaaaaacct tagcagaagg aattccagcc 240
aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 300
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attoggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggg ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt 420
ggagctagcc aggtgcagct ggtggagtct ggtggaggcg tggccagcc tgggaggtcc 480
ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc accttcagtg gctacaatat gaactgggtc 540
cgccagatgc ccgggaaagg cctggagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatggtggt 600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc 660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgcatgta ttactgtgca 720
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcacc tggtcactgt ctctcgagc 780

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gccagcacc tgaactcctg 840
 ggtggacogt cagttctct cttccccca aaaccaagg acacctcat gatctccgg 900
 acccctgagg tcacatgctt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 960
 aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 1020
 tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1080
 ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 1140
 atctccaaag ccaaagggca gcccagagaa ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg 1200
 gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 1260
 gacatgcccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1320
 cccgtgctgg actccgacgg ctctctctc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1380
 aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1440
 tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatga 1479

<210> 36
 <211> 492
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Proteína de unión específica a CD37
 <400> 36

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

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

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

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

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
 65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

ES 2 368 700 T3

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

305 310 315 320
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 325 330 335
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 340 345 350
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 355 360 365
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 370 375 380
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 385 390 395 400
 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 405 410 415
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 420 425 430
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 435 440 445
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 450 455 460
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 465 470 475 480
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 485 490

<210> 37
 <211> 1476
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Proteína de unión específica a CD37
 <400> 37

atggaagcac cagcgcagct tctctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 gaaatttgt tgacacagtc tccagccacc ctgtcttgt ctccaggcga aagagccacc 120
 ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct 180
 ggccaggctc ctaggctcct catctatctt gcaaaaacct tagcagaagg aattocagcc 240
 aggttcagt gtagtggatc cgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 300
 gaagatttg cagttatta ctgcaacat cattccgata atccgtggac attcgccaa 360
 gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggg ggctcgggcg gtgtggatc tggaggaggt 420
 ggggctagcg aggtgcagct ggtggagtct ggtggaggct tggccagcc tggagggtcc 480
 ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc accttcagt gctacaatat gaactgggtc 540
 cgccagatgc ccgggaaagg cctggagtgg atgggcaata ttgatccta ttatggtgt 600
 actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgaca gtccatcagc 660
 accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgcatgta ttactgtgca 720
 cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcacc tggtcactgt ctctcagc 780
 gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tctccaccgt gccagcacc tgaactctg 840
 ggtggaccgt cagtcttct ctccccca aaaccaagg acacctcat gatctccgg 900
 accctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccaag aagacctga ggtcaagttc 960
 aactggtacg tggacggcgt ggagggtcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 1020
 tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1080
 ggcaaggagt acaagtcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1140
 atctcaaag ccaaagggca gcccgagaa ccacagggtg acacctgcc ccatcccg 1200
 gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 1260
 gacatgcccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaaa gaccacgcct 1320
 cccgtgctgg actccgacgg ctctctctc ctctacagca agctaccgt ggacaagagc 1380
 aggtggcagc aggggaacgt ctctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1440
 tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1476

<210> 38
 <211> 492
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 368 700 T3

<220>

<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 38

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

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

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

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

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
65 70 75 80

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

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

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Glu
130 135 140

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
145 150 155 160

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Asn
165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys
195 200 205

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

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
245 250 255

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

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
275 280 285

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
290 295 300

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
305 310 315 320

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
325 330 335

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
340 345 350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
355 360 365

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
370 375 380

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

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 39
<211> 1476
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 39

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctccaga taccaccggt 60
gaaattgtg tgacacagtc tcagccacc ctgtcttgt ctccaggcga aagagccacc 120
ctctctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct 180
ggccaggctc ctaggctcct catctatctt gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc 240
aggttcagtg gcagtggaac cgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 300
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcgccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggg ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt 420
ggggctagcg aggtgcagct ggtggagtct ggtggaggct tggccagcc tggagggtcc 480
ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc acctcagtg gctacaatat gaactgggtc 540
cgccagatgc ccgggaaagg cctggagtgg atgggcaata ttgatccta ttatggtggt 600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtocatcagc 660
accgctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgcatgta ttactgtgca 720
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggaaccc tggcactgt ctctcagagc 780
gagcccaaatt ctctgacaa aactcacaca tggccaccgt gccagcacc tgaactcctg 840
ggtggaccgt cagttctct ctctccccc aaaccaagg acacctcat gatctccgg 900

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 960
 aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 1020
 tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgaccagga ctggctgaat 1080
 ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 1140
 atctcaaag ccaaagggca gcccgagaa ccacaggtgt aacccctgcc cccatcccgg 1200
 gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 1260
 gacatgcgag tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccaagcct 1320
 cccgtgctgg actccgacgg ctctcttc ctctacagca agctaccgt ggacaagagc 1380
 aggtggcagc aggggaacgt ctctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1440
 tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1476

<210> 40
 <211> 492
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Proteína de unión específica a CD37
 <400> 40

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

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

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

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

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
 65 70 75 80

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser

ES 2 368 700 T3

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

325 330 335
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 340 345 350
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 355 360 365
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 370 375 380
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 385 390 395 400
 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 405 410 415
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 420 425 430
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 435 440 445
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 450 455 460
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 465 470 475 480
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 485 490

<210> 41
 <211> 1476
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 41

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc 120

ctctcctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct 180
ggccaggctc ctaggctcct catctatctt gcaaaaaacct tagcagaagg aattocagcc 240
aggttcagtgc gcagtggatc cgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 300
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggg ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt 420
ggggctagcg aggtgcagct ggtggagtct ggtggaggct ctgtccagcc tggagggtcc 480
ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc accttcagtgc gctacaatat gaactgggtc 540
cgccagatgc ccgggaaagg cctggagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatggtggt 600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc 660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gctcgggaca ccgccatgta ttactgtgca 720
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcaccc tggtcactgt ctctcagcgc 780
gagcccaaatt cttctgacaa aactcacaca tctccaccgt gccagcacc tgaactcctg 840
ggtggaccgt cagtcttctt ctcccccca aaaccaagg acacctcat gatctccggg 900
acctctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc 960
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 1020
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1080
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 1140
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaacctgcc ccatcccg 1200
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 1260
gacatgcgcc tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1320
ccggtgctgg actccgacgg ctcttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1380
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1440
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1476

<210> 42
<211> 492
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 42

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

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

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

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

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
65 70 75 80

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

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

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Glu
130 135 140

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Pro Gly Gly Ser
145 150 155 160

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Asn
165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys
195 200 205

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

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
245 250 255

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

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
275 280 285

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
290 295 300

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
305 310 315 320

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
325 330 335

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
340 345 350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
355 360 365

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
370 375 380

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

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 43
<211> 1476
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 43

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc 120
ctctctgcc gaacaagtga aaatgtttac agctacttag cctggtacca acagaaaact 180
ggccaggctc ctaggctcct catctatctt gcaaaaact tagcagaagg aattccagcc 240
aggttcagtg gcagtggatc cgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 300
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcgccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggg ggctcgggcg gtgtgggatc tggaggaggt 420
ggggctagcg aggtgcagct ggtggagtct ggtggaggct ctgtccagcc tggagggtoc 480
ctgagactct cctgtgcagc ctctggatc accttcagtg gctacaatat gaactgggtc 540
cgccagatgc ccgggaaagg cctggagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatggtggt 600
actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgaca gtccatcagc 660
accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca 720
cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcggcacc ttgtcactgt ctctcagc 780
gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gccagcacc tgaactcctg 840
gggtggaccgt cagtcttct ctccccca aaaccaagg acacctcat gatctccgg 900
accctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 960
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 1020

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1080
 ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 1140
 atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaacctgcc ccatccccgg 1200
 gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 1260
 gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccaogcct 1320
 cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1380
 aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1440
 tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1476

<210> 44
 <211> 492
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Proteína de unión específica a CD37
 <400> 44

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

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

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

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

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
65 70 75 80

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

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

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly

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

340 345 350
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 355 360 365
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 370 375 380
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 385 390 395 400
 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 405 410 415
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 420 425 430
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 435 440 445
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 450 455 460
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 465 470 475 480
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 485 490

<210> 45
 <211> 1482
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 45

atggaagccc cagctcagct tctcttctc ctgtactct ggctcccaga taccaccgga 60
 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggcga aagagccacc 120
 ctctctgcc gagcaagtc aagtgtttac agctacttag cctggtacca acagaaacct 180
 ggccaggctc ctaggctcct catctatfff gcaaaaacct tagcagaagg aattccagcc 240

aggttcagtg gcagtgatc cgggacagac ttcacttca ccatcagcag cctagagcct 300
 gaagatttg cagttatta ctgtcaacat cattccgata atccgtggac attcgccaa 360
 gggaccaagg tggaaatcaa aggtggcggg ggctcgggcg gtggtggatc tggaggaggt 420
 gggaccgggt aggtgcagct ggtgcagtct ggagcagagg tgaaaaagcc cggagagtct 480
 ctgaagattt cctgtaaggg atccgggtac tcattcactg gctacaatat gaactgggtg 540
 cgccagatgc ccgggaaagg cctcgagtgg atgggcaata ttgatcctta ttatggtggt 600
 actacctaca accggaagtt caagggccag gtcactatct ccgccgacaa gtccatcagc 660
 accgcctacc tgcaatggag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta ttactgtgca 720
 cgctcagtcg gccctatgga ctactggggc cgcgccaccc tggtcactgt ctctctgat 780
 caggagccca aatcttctga caaaactcac acatctccac cgtgccagc accgaaactc 840
 ctgggtggac cgtcagttt cctctcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 900
 cggacccctg aggtcacatg cgtgggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 960
 ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcc aagacaaagcc gcgggaggag 1020
 cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtctcaccg tctgcacca ggactggctg 1080
 aatggcaagg agtacaagt caaggtctcc aacaaagccc tccagcccc catcgagaaa 1140
 accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1200
 cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg cttctatcca 1260
 agcgacatcg ccgtggagt ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1320
 cctcccgtc tggactccga cggctcctt ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1380
 agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcattaggc tctgcacaac 1440
 cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat ga 1482

<210> 46
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 46

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

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

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

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

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
65 70 75 80

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

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

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Thr Gly Glu
130 135 140

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

Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn
165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys
195 200 205

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

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
245 250 255

Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser
260 265 270

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 47
<211> 1500
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 47

aagcttgccg ccatggaagc cccagcgcag ctctcttcc tctgtctact ctggctccca 60
gataccaccg gagaaattgt gtgacacag tctccagcca ccctgtcttt gtctccaggc 120
gaaagagcca ccctctctg ccgagcaagt gaaaatgtt acagctactt agcctggtag 180
caacagaaac ctggccaggc tctaggctc ctcatctatt ttgcaaaaac ctagcagaa 240
ggaattccag ccaggttcag tggcagtga tccgggacag acttactct caccatcagc 300
agcctagagc ctgaagattt tgcatgttat tactgtcaac atcattccga taatccgtgg 360
acattcggcc aagggaacaa ggtggaaatc aaagggtggc gcggctcggg cgggtggtga 420
tctggaggag gtgggaccgg tgagggtcag ctggtgcagt ctggagcaga ggtgaaaaag 480
cccggagagt ctctgaagat ttctgttaag ggatccggtt actcattcac tggctacaat 540
atgaactggg tgcgccagat gcccgggaaa ggccctcagat ggatgggcaa tattgatcct 600
tattatgggt gtactaccta caaccggaag ttcaagggcc aggtcactat ctccgccgac 660
aagtocatca gcaccgccta cctgcaatgg agcagcctga aggcctcggg caccgcatg 720
tattactgtg cacgtcagt cggcccttc gactactggg gccagggcac cctggtcact 780
gtctctctg atcaggagcc caaatcttct gacaaaactc acacatctcc accgtgccca 840
gcacctgaac tctgggtgg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 900
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 960
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 1020
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtctcac cgtctgcac 1080
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctt ccaacaaagc cctcccagcc 1140

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 1200
 ctgccccat cccgggatga gctgaccaag aaccagggtca gctgacctg cctgggcaaa 1260
 ggcttctatc caagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 1320
 tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctcta cagcaagctc 1380
 accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 1440
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa atgatctaga 1500

<210> 48
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Proteína de unión específica a CD37
 <400> 48

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

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

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

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

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
 65 70 75 80

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

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

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
 115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Thr Gly Glu

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

355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 49
<400> 49
000

<210> 50
<400> 50
000

<210> 51
<211> 1381
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 51

aagcttgccg ccatggaagc cccagcgcag cttctcttc tctgctact ctggctccca 60

gataccaccg gagaaattgt gttgacacag tctccagcca cctgtcttt gtctccaggc 120

gaaagagcca ccctctctg ccgagcaagt gaaaatgtt acagctactt agcctgttac 180
 caacagaaac ctggccaggc tctaggctc ctcatctatt ttgcaaaaac ctagcagaa 240
 ggaattccag ccagggtcag tggcagtga tccgggacag acttcactct caccatcagc 300
 agcctagagc ctgaagatt tgcagttat tactgtcaac atcattccga taatccgtgg 360
 acattcggcc aagggaacaa ggtggaaatc aaagggtggc gtggctcggg cgggtggtga 420
 tctggaggag gtgggaccgg tgaggtgcag ctggtgcagt ctggagcaga ggtgaaaaag 480
 cccggagagt ctctgaagat ttctgttaag ggalccgggt actcattcac tggctacaat 540
 atgaactggg tgcgccagat gcccgggaaa ggctcagat ggatgggcaa tattgatcct 600
 tattatggtg gtactaccta caaccggaag ttcaagggcc aggtcactat ctccgccgac 660
 aagtccatca gcaccgcta cctgcaatgg agcagcctga aggcctcgga caccgccatg 720
 tattactgtg cagctcagt cggcccttc gactcctggg gccagggcac cctggtcact 780
 gtctctctg atcaggagcc caaatctct gacaaaactc acacatctcc accgtgcca 840
 gcacctgaac tctgggtgg accgtcagtc ttctcttc cccaaaacc caaggacacc 900
 ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac 960
 cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 1020
 ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 1080
 caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaagggtc ccaacaaagc cctcccagcc 1140
 cccatcgaga aaacctctc caagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 1200
 ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag aaccagggtc gcctgacctg cctggtcaaa 1260
 ggcttctatc caagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 1320
 tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctct tctcctcta cagcaagctc 1380

a 1381

<210> 52
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Proteína de unión específica a CD37
 <400> 52

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

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

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

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
65 70 75 80

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

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

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Thr Gly Glu
130 135 140

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

Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn
165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys
195 200 205

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

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala

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

450

455

460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 53
<400> 53
000

<210> 54
<400> 54
000

<210> 55
<400> 55
000

<210> 56
<400> 56
000

<210> 57
<400> 57
000

<210> 58
<400> 58
000

<210> 59
<400> 59
000

<210> 60
<400> 60
000

<210> 61
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> CDR

<400> 61

Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 62
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> CDR

<400> 62

Arg Thr Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala
 1 5 10

<210> 63
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> CDR
 <400> 63

Gly Tyr Met Asn Met
 1 5

<210> 64
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> CDR
 <400> 64

Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu
 1 5

<210> 65
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> CDR
 <400> 65

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

Gly

<210> 66
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> CDR
 <400> 66

Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr
 1 5

<210> 67
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR

<400> 67

Ser Val Gly Pro Phe Asp Tyr

1 5

<210> 68

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR

<400> 68

Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser

1 5

<210> 69

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR

<400> 69

Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr

1 5

<210> 70

<400> 70

000

<210> 71

<400> 71

000

<210> 72

<400> 72

000

<210> 73

<400> 73

000

<210> 74

<400> 74

000

<210> 75

<400> 75

000

<210> 76

<400> 76

000

<210> 77

<400> 77

000

<210> 78

<400> 78
000

<210> 79
<211> 1500
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 79

aagcttgccg ccatggaagc cccagcgag ctctcttc tctgtact ctggctcca 60
gataccaccg gagaaattgt gttgacacag tctccagcca cctgtctt gtctccaggc 120
gaaagagcca cctctcctg ccgagcaagt gaaaatgtt acagctactt agcctgttac 180
caacagaaac ctggccaggc tctaggctc ctcatctatt ttgcaaaaac cttagcagaa 240
ggaattccag ccagggtcag tggcagtga tccgggacag acttcactct caccatcagc 300
agcctagagc ctgaagattt tgcagttat tactgtcaac atcattccga taatccgtgg 360
acattcgcc aagggacca ggtggaaatc aaaggtggcg gtggctcggg cgggtgtgga 420
tctggaggag gtgggaccg tgagggtcag ctgggtcagt ctggagcaga ggtgaaaaag 480
cccgagagct ctctgaagat ttctgtaag ggatccggtt actcattcac tggctacaat 540
atgaactggg tgcgccagat gcccggaag ggctcgagt ggtgggcaa tattgatcct 600
tattatggtg gtactaccta caaccggaag ttcaagggcc aggtcactat ctccgccgac 660
aagtcacat gcaccgcta cctgcaatgg agcagcctga aggcctcgga caccgcatg 720
tattactgtg cagctcagt cggcccttc gacctgtgg gcagaggcac cctggctact 780
gtctctctg atcaggagcc caaatctct gacaaaactc acacatctcc accgtgcca 840
gcacctgaac tctgggtgg accgtcagtc ttctcttc cccaaaacc caaggacacc 900
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtg tggacgtgag ccaagaagac 960
cctgaggta agtcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 1020
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtgtgca gctcctcac cgtcctgcac 1080
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctt ccaacaaagc cctccagcc 1140
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 1200
ctgccccat cccgggatga gctgaccaag aaccaggta gctgacctg cctggtcaaa 1260
ggcttctatc caagcgacat cgcgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 1320
tacaagacca cgcctccgt gctggactcc gacggctct tctctcta cagcaagctc 1380
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtctct catgctcgt gatgcatgag 1440
gctctgaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa atgatctaga 1500

<210> 80
<211> 493
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>

ES 2 368 700 T3

<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 80

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

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

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

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

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
65 70 75 80

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

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

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu
130 135 140

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

Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn
165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys
195 200 205

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

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
245 250 255

Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser
260 265 270

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 81

<211> 1494

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 81

aagcttgccg ccatggaagc cccagctcag ctctcttcc tctgtctact ctggctccca 60
gataccaccg gagaaattgt gtgacacag tctccagcca ccctgtcttt gtctccaggc 120
gaaagagcca ccctctctg ccgagcaagt gaaaatgttt acagctactt agcctggtac 180
caacagaaac ctggccaggc tctaggctc ctcatctatt ttgcaaaaac ctagcagaa 240
ggaattccag ccagggtcag tggcagtgga tccgggacag acttactct caccatcagc 300
agcctagagc ctgaagattt tgcagtttat tactgtcaac atcattccga taatccgtgg 360
acattcggcc aaggggaccaa ggtggaaatc aaaggtggcg gtggctcggg cgggtggtgga 420
tctggaggag gtggggctag cgaggtgcag ctggtgcagt ctggagcaga ggtgaaaaag 480
ccggagagt ctctgaagat ttctgtaag ggalccggtt actcattcac tagctacaat 540
atgaactggg tgcgccagat gcccgggaaa ggcttgaggt ggaatgggcaa tattgatcct 600
tattatggtg gtactaacta cgcccagaag ttccagggcc aggtcactat ctccgccgac 660
aagtccatca gcaccgcta cctgcaatgg agcagcctga aggcctcgga caccgccatg 720
tattactgtg cacgtcagt cggccctatg gactactggg gccgcggcac cctggtcact 780
gtctctctg atcaggagcc caaatcttct gacaaaactc acacatctcc accgtgcca 840

gcacctgaac tcttgggtgg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 900
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac 960
cctgagggtca agtcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 1020
ccgcggggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtgggtc gcgtcctcac cgtcctgcac 1080
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaagggtc ccaacaaagc cctcccagcc 1140
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 1200
ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag aaccagggtc gcctgacctg cctggtcaaa 1260
ggcttctatc caagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 1320
tacaagacca cgctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctcta cagcaagctc 1380
accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 1440
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa atga 1494

<210> 82
<211> 493
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Proteína de unión específica a CD37
<400> 82

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

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

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

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

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
65 70 75 80

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

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

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Glu
130 135 140

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

Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Asn
165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
195 200 205

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

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
245 250 255

Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser
260 265 270

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 83
<211> 1476
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 83

aagcttgccg ccatggaagc cccagcgcag cttctctcc tctgtctact ctggctccca 60

gataccaccg gagaaattgt gttgacacag tctccagcca cctgtcttt gtctccaggc 120
 gaaagagcca cctctcctg ccgagcaagt gagaatgttt acagctactt agcctggtag 180
 caacagaaac ctggccaggc tctaggctc ctcatctatt ttgcaaaaac ctagcagaa 240
 gggattccag ccagattcag tggcagtgg tccgggacag acttactct caccatcagc 300
 agcctagagc ctgaagattt tgcagttat tactgtcaac atcattccga taatccgtgg 360
 acattcgcc aagggaacaa ggtggaaatc aaaggtggcg gtggctcggg cgggtggtgga 420
 tctggaggag gtgggagcgg aggaggagct agcgagggtc agctggtgca gtctggagca 480
 gaggtgaaaa agcccggaga gtctctgaag atttctgtta agggatccgg ttactattc 540
 actggctaca atatgaactg ggtgcgccag atgcccggga aaggcctcga atggatgggc 600
 aatattgatc cttattatgg tggactacc tacaaccgga agtcaaggg ccaggtcact 660
 atctccgccg acaagtccat cagcaccgcc tacctgcaag gagcagcctg aaggcctcgg 720
 acaccgccat gtattactgt gcacgctcag tggcccttt cgactcctgg ggccagggca 780
 ccttggtcac tgtctcaggt tgtccacgt gccagcacc tgaactcctg ggtggaccgt 840
 cagtcttct cttccccca aaaccaagg acacctcat gatctccgg acccctgagg 900
 tcacatcgt ggtgggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagtc aactggtacg 960
 tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca 1020
 cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggagt 1080
 acaagtcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc atctcaaag 1140
 ccaaaggga gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc ccatccgg gatgagctga 1200
 ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg 1260
 tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgct cccgtgctgg 1320
 actccgacgg ctcttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc 1380
 aggggaacgt ctctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga 1440
 agagcctctc cctgtctccg ggtaaatgac tctaga 1476

- <210> 84
- <211> 485
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 84

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

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

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

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

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
65 70 75 80

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

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

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
115 120 125

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

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

Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe
165 170 175

Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu
180 185 190

Glu Trp Met Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn
195 200 205

Arg Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser
210 215 220

Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
260 265 270

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
275 280 285

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
290 295 300

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
305 310 315 320

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
325 330 335

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
340 345 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
355 360 365

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
370 375 380

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

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
405 410 415

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
420 425 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
435 440 445

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
450 455 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
465 470 475 480

Leu Ser Pro Gly Lys
485

- <210> 85
- <211> 1494
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Proteína de unión específica a CD37
- <400> 85

aagcttgccg ccatggaagc cccagctcag ctctcttcc tctgtact ctggctcca 60
 gataccaccg gagaaattgt gttgacacag tctccagcca ccctgtctt gttccaggc 120
 gaaagagcca ccctctctg ccgaacaagt gaaaatgtt acagctactt agcctgttac 180
 caacagaaac ctggccaggc tctaggctc ctcatctatt ttgcaaaaac ctagcagaa 240
 ggaattccag ccaggttcag tggcagtga tccgggacag actcactct caccatcagc 300
 agcctagagc ctgaagattt tgcagtttat tactgtcaac atcattccga taatccgtgg 360
 acattcggcc aagggaacca ggtggaaatc aaagggtggc gtggctcggc cgggtgtgga 420
 tctggaggag gtgggaccg tgggtgcag ctggtgcagt ctggagcaga ggtgaaaaag 480
 cccggagagt ctctgaagat ttctgtgaag ggaaccggtt actcattcac tggctacaat 540
 atgaactggg tgcgccagat gcccggaag ggctggagt ggaaggcaa tattgatcct 600
 tattatggtg gtactaccta caaccggaag ttcaagggcc aggtcactat ctccgccgac 660
 aagtcacata gcaccgcta cctgcaatgg agcagcctga aggcctcga caccgccatg 720
 tattactgtg cagctcagt cggccctatg gactactggg gccgcggcac cctgtcact 780
 gtctctctg atcaggagcc caaatctct gacaaaactc acacatctcc accgtgcca 840
 gcacctgaac tctgggtgg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 900
 ctcatgatct cccggacccc tgggtcaca tgcgtgtgg tggacgtgag ccacgaagac 960
 cctgaggta agtcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 1020
 ccgcgaggag agcagtacaa cagcacgtac cgtgtgtga gcgtctcac cgtcctgcac 1080
 caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctt ccaacaaagc cctccagcc 1140
 cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 1200
 ctgccccat cccgggatga gctgaccaag aaccaggta gctgacctg cctgtgtaa 1260
 ggcttctatc caagcagat cgcctggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 1320
 tacaagacca cgctcccggt gctggactcc gaaggctct tctctcta cagcaagctc 1380
 accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtctct catgctccgt gatgcatgag 1440
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa atga 1494

<210> 86
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 86

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

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

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

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

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
65 70 75 80

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

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

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Glu
130 135 140

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

Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn
165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys
195 200 205

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

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
245 250 255

Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser
260 265 270

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

- <210> 87
- <211> 1494
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Proteína de unión específica a CD37
- <400> 87

aagctgccg ccatggaagc cccagctcag ctctcttcc tctgtctact ctggctccca 60
gataccaocg gtgaaattgt gttgacacag tctocagcca cctgtcttt gtctccaggc 120
gaaagagcca ccctctcctg ccgaacaagt gaaaaatgtt acagctactt agcctggtac 180
caacagaaac ctggccaggc tctaggctc ctcatctatt ttgcaaaaac cttagcagaa 240
ggaattccag ccagggtcag tggcagtggg tccgggacag acttcactct caocatcagc 300
agcctagagc ctgaagattt tgcagttat tactgtcaac atcattccga taatccgtgg 360
acattcggcc aaggggacca ggtggaaatc aaagggtggcg gtggctcggg cgggtgtgga 420
tctggaggag gtggggctag cgagggtcag ctggtgcagt ctggagcaga ggtgaaaaag 480
cccgagagat ctctgaggat ttctgttaag ggatccggtt actcattcac tggctacaat 540
atgaactggg tgcgccagat gcccgggaaa ggcttgaggt ggatgggcaa tattgatcct 600
tattatggtg gtactaccta caaccggaag ttcaagggcc aggtcactat ctocgccgac 660
aagtocatca gcaccgcta cctgcaatgg agcagcctga aggcctcggg caccgcatg 720
tattactgtg cagctcagt cggccctatg gactactggg gccgcggcac cctggtcact 780
gtctctctg atcaggagcc caaatctct gacaaaactc acacatctcc accgtgcca 840
gcacctgaac tctgggtgg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 900
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 960
cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 1020
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 1080
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctt ccaacaaagc cctcccagcc 1140
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 1200
ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag aaccagggtc gcctgacctg cctggtcaaa 1260
ggcttctatc caagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 1320
lacaagacca cgctcccggt gctggactcc gaoggtcctt tcttctcta cagcaagctc 1380
accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 1440
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa atga 1494

<210> 88
<211> 493
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 88

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

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

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

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

Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala
65 70 75 80

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

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

Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Glu
130 135 140

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

Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn
165 170 175

Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
180 185 190

Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys
195 200 205

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

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240

Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
245 250 255

Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser
260 265 270

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 89
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Región bisagra

<400> 89
gagcccaaatt cttgtgacaa aactcacaca tgtccaccgt gccca 45

<210> 90
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Región bisagra

<400> 90

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 91
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Región bisagra

<400> 91
gagcccaaatt cttgtgacaa aactcacaca tgtccaccgt gccca 45

<210> 92
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Región bisagra

<400> 92

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 93
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región bisagra

<400> 93

gagcccaaatt cttctgacaa aactcacaca tgtccaccgt gctca

45

<210> 94

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región bisagra

<400> 94

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Ser
1 5 10 15

<210> 95

<211> 45

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región bisagra

<400> 95

gagcccaaatt cttgtgacaa aactcacaca tgtccaccga gctca

45

<210> 96

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región bisagra

<400> 96

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

<210> 97

<211> 45

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región bisagra

<400> 97 45

gagcccaaatt cttctgacaa aactcacaca tctccaccga gccca

45

<210> 98

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región bisagra

<400> 98

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro
1 5 10 15

<210> 99
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región bisagra
 <400> 99

gagcccaaattcttgacaa aactcacaca tctccaccga gctca 45

<210> 100
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región bisagra
 <400> 100

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15

<210> 101
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región bisagra
 <400> 101

gagcccaaattcttgacaa aactcacaca tctccaccgt gccca 45

<210> 102
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región bisagra
 <400> 102

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15

<210> 103
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región bisagra

<400> 103
 gagcccaaattcttgacaa aactcacaca tctccaccgt gctca 45

<210> 104
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región bisagra

<400> 104

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser
1 5 10 15

<210> 105

<211> 45

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región bisagra

<400> 105

gagcccaaattcttgacaa aactcacaca tctccaccgt gccca

45

<210> 106

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región bisagra

<400> 106

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 107

<211> 45

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región bisagra

<400> 107

gagcccaaattcttgacaa aactcacaca tctccaccgt gctca

45

<210> 108

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región bisagra

<400> 108

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser
1 5 10 15

<210> 109

<211> 45

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región bisagra

<400> 109

gagcccaaatt cttgtgacaa aactcacaca tctccaccga gccca

45

<210> 110
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Región bisagra

<400> 110

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro
1 5 10 15

<210> 111
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Región bisagra

<400> 111

gagcccaaatt cttgtgacaa aactcacaca tctccaccga gctca

45

<210> 112
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Región bisagra

<400> 112

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

<210> 113
<400> 113
000

<210> 114
<400> 114

000

<210> 115
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Región bisagra

<400> 115

Val Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro
1 5 10 15

Ser Pro Ser

<210> 116
<211> 6

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Región bisagra

<400> 116

Val Pro Pro Pro Pro Pro
1 5

<210> 117
<211> 186
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Región bisagra

<400> 117

gagctcaaaa ctctctcgg ggatacgacc catacgtgtc cccgctgtcc tgaaccgaag 60

tcctcgata ogcctccgcc atgtccacgg tgcccagagc ccaaatactg cgatacgccc 120

ccaccgtgtc cccgctgtcc tgaaccaaag tcatgcgata cccaccacc atgtccaaga 180

tgccca 186

<210> 118
<211> 62
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Región bisagra

<400> 118

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys
1 5 10 15

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
20 25 30

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu
35 40 45

Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
50 55 60

<210> 119
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región bisagra

<400> 119

gagcccaaattcttgacacacctcccccatgccacggtgcccc

45

<210> 120

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región bisagra

<400> 120

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro

1 5 10 15

<210> 121

<211> 45

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región bisagra

<400> 121

gagcccaaattcttgacacacctcccccatccccacggtcccca

45

<210> 122

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región bisagra

<400> 122

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Ser Pro

1 5 10 15

<210> 123

<211> 45

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región bisagra

<400> 123

gagcccaaattcttgacacacctcccccatccccacggtcccca

45

<210> 124

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región bisagra

<400> 124

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Ser Pro
1 5 10 15

<210> 125
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región bisagra

<400> 125
 gagcccaaattctgtgacacacctccccca tccccacggt gccca

45

<210> 126
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región bisagra

<400> 126

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Cys Pro
1 5 10 15

<210> 127
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región bisagra

<400> 127

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

Ala Glu Gly Ser Leu Ala Lys Ala Thr Thr Ala Pro Ala Thr Thr Arg
20 25 30

Asn Thr Gly Arg Gly Gly Glu Glu Lys Lys Lys Glu Lys Glu Lys Glu
35 40 45

Glu Gln Glu Glu Arg Glu Thr Lys Thr Pro
50 55

<210> 128
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> CDR

<400> 128

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

<210> 129
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> CDR
 <400> 129

Arg Thr Ser Glu Ser Val Tyr Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 130
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> CDR
 <400> 130

Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 131
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> CDR
 <400> 131

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 132
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> CDR
 <400> 132

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 133
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> CDR
 <400> 133

Ser Tyr Met Asn Met

1 5

<210> 134
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> CDR

<400> 134

Ser Tyr Trp Ile Gly

1 5

<210> 135
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> CDR

<400> 135

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 136
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> CDR

<400> 136

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 137
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> CDR

<400> 137

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 138
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> CDR

<400> 138

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 139
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> CDR
<400> 139

Arg Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 140
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Región marco
<400> 140

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

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

<210> 141
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Región marco
<400> 141

Gln 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
20 25 30

<210> 142
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Región marco

<400> 142

Gln 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
20 25 30

<210> 143
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Región marco

<400> 143

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 144
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Región marco

<400> 144

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

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

<210> 145
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región marco
 <400> 145

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

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

<210> 146
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región marco
 <400> 146

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

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

<210> 147
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región marco
 <400> 147

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

<210> 148
 <400> 148
 000

<210> 149
 <400> 149
 000

<210> 150
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región marco

<400> 150

Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 151

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región marco

<400> 151

Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 152

<400> 152

000

<210> 153

<400> 153

000

<210> 154

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región marco

<400> 154

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

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

<210> 155

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región marco

<400> 155

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

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 156
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región marco
 <400> 156

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 157
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región marco
 <400> 157

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

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
 20 25 30

<210> 158
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región marco
 <400> 158

Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 159
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región marco

<400> 159

His Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 160

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región marco

<400> 160

Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 161

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región marco

<400> 161

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 162

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región marco

<400> 162

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 163

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región marco

<400> 163

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 164

<400> 164

000

<210> 165

<400> 165

000

<210> 166

<400> 166

000

<210> 167

<400> 167

000

<210> 168

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región marco

<400> 168

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 169

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región marco

<400> 169

Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 170

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región marco

<400> 170

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

20

<210> 171
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región marco

<400> 171

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
 20

<210> 172
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región marco

<400> 172

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
 20

<210> 173
 <400> 173
 000

<210> 174
 <400> 174
 000

<210> 175
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región marco

<400> 175

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 20

<210> 176
 <400> 176

000

<210> 177
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región marco

<400> 177

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 20

<210> 178
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región marco

<400> 178

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 20

<210> 179
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región marco

<400> 179

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 20

<210> 180
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región marco

<400> 180

Ala 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
20

<210> 181

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región marco

<400> 181

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 182

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región marco

<400> 182

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

<210> 183

<400> 183

000

<210> 184

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región marco

<400> 184

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 185

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región marco
 <400> 185

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 186
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región marco
 <400> 186

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

<210> 187
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región marco
 <400> 187

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys His Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 188
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región marco
 <400> 188

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 189
 <400> 189
 000

<210> 190
 <400> 190
 000

<210> 191
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región marco

<400> 191

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ala Lys Ala Pro Lys Leu Phe Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 192

<400> 192
000

<210> 193

<400> 193
000

<210> 194

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región marco

<400> 194

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 195

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región marco

<400> 195

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

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 196

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región marco

<400> 196

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 197
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Región marco

<400> 197

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 198
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Región marco

<400> 198

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 199
<400> 199
000

<210> 200
<400> 200
000

<210> 201
<400> 201
000

<210> 202
<400> 202
000

<210> 203
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región marco
 <400> 203

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

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 204
 <400> 204
 000
 <210> 205
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región marco
 <400> 205

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
 1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 206
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Región marco
 <400> 206

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 207
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Región marco
 <400> 207

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 208
 <211> 10

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Región marco

<400> 208

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

1 5 10

<210> 209
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Región marco

<400> 209

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

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

<220>
<223> Región marco

<400> 210

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 211
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> CDR

<400> 211

Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr

1 5

<210> 212
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> CDR

<400> 212

Ser Val Gly Pro Phe Asp Tyr

1 5

<210> 213
<211> 7

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> CDR

<400> 213

Ser Val Gly Pro Met Asp Val

1 5

<210> 214
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> CDR

<400> 214

Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser

1 5

<210> 215
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> CDR

<400> 215

Ser Val Gly Pro Phe Asp Pro

1 5

<210> 216
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> CDR

<400> 216

Ser Val Gly Pro Phe Gln His

1 5

<210> 217
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> CDR

<400> 217

Ser Val Gly Pro Phe Asp Val

1 5

<210> 218
<211> 7

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> CDR

<400> 218

Ser Val Gly Pro Phe Asp Ile

1 5

<210> 219
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> CDR

<400> 219

Ser Val Gly Pro Phe Asp Leu

1 5

<210> 220
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> CDR

<400> 220

Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr

1 5

<210> 221
<211> 1530
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 221

aagcttgccg ccatggaagc cccagctcag cttctctcc tctgctact ctggctccca 60

gataccaccg gagagggtgca gctggtgcag tctggagcag aggtgaaaaa gcccgagag 120

tctctgaaga ttctctgtaa gggctccggt tactcattca ctggctacaa tatgaactgg 180

gtgcgccaga tgccgggaa aggcctcgag tggatgggca atattgatcc ttattatggt 240

ggtactacct acaaccggaa gttcaagggc caggctacta tctccgccga caagtccatc 300

agcacgcct acctgcaatg gagcagcctg aaggcctcgg acaccgccat gtattactgt 360

gcacgctcag tcggcccttt cgactcctgg ggccagggca ccctgggtcac tgtctcctct 420

gggggtggag gctctggtgg cgggtggctct ggcggagggt gatccggtgg cggcggtatct 480

ggcgggggtg gctctgaaat tgtgtgaca cagtctccag ccaccctgtc ttgtctcca 540
ggcgaaagag ccaccctctc ctgccgagca agtgaaaatg ttacagcta ctagcctgg 600
taccaacaga aacctggcca ggctcctagg ctctcatct atttgcaaa aaccttagca 660
gaaggaattc cagccagggt cagtggcagt ggctccggga cagacttcac tctaccatc 720
agcagcctag agcctgaaga ttgtcagtt tattactgtc aacatcattc cgataatccg 780
tggacattcg gccaaaggac caagggtgaa atcaaagggtg atcaggagcc caaatcttct 840
gacaaaactc acacatctcc accgtgccca gcacctgaac tcttgggtgg accgtcagtc 900
ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 960
tgctgtgtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac 1020
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 1080
cgtgtgttca gcgtctcac cgtctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 1140
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1200
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggatga gctgaccaag 1260
aaccagggtc gcctgacctg cctgttcaaa ggcttctatc caagcgacat cgccgtggag 1320
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccggt gctggactcc 1380
gacggctctt tcttctcta cagcaagctc accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg 1440
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1500
ctctccctgt ctccgggtaa atgatctaga 1530

<210> 222

<211> 503

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 222

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
20 25 30

Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser

ES 2 368 700 T3

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

260	265	270
Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
275	280	285
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
290	295	300
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
305	310	315
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
325	330	335
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
340	345	350
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
355	360	365
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
370	375	380
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
385	390	395
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys		
405	410	415
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
420	425	430
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
435	440	445
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
450	455	460
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
465	470	475
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		

485

490

495

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

500

<210> 223

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia conectora

<400> 223

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser

1 5 10 15

Val Ile Ile Ala Arg Gly Val

20

<210> 224

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia conectora

<400> 224

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly

20

<210> 225

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia conectora

<400> 225

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser

1 5 10 15

<210> 226

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia conectora

<400> 226

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser

1 5 10 15

<210> 227

<211> 16

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia conectora
 <400> 227

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser
 1 5 10 15

<210> 228
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia conectora
 <400> 228

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly
 1 5 10 15

<210> 229
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia conectora
 <400> 229

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5 10 15
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 20 25

<210> 230
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bisagra
 <400> 230

Cys Pro Pro Cys Pro
 1 5

<210> 231
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bisagra
 <400> 231

Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 232
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia bisagra

<400> 232

Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys
1 5 10 15
Pro

<210> 233
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia bisagra

<400> 233

Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys
1 5 10 15
Pro

<210> 234
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia bisagra

<400> 234

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

<210> 235
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia bisagra

<400> 235

Gly Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro
1 5 10 15
Cys Pro

<210> 236
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera

<400> 236

```

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

```

<210> 237

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera

<400> 237

```

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

```

<210> 238

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera

<400> 238

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

<210> 239

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera

<400> 239

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

<210> 240

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera

<400> 240

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

<210> 241
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Región variable de cadena pesada
 <400> 241

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

<210> 242
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Región variable de cadena pesada
 <400> 242

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

<210> 243
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región variable de cadena pesada

<400> 243

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

<210> 244
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región variable de cadena pesada

<400> 244

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

<210> 245
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada

<400> 245

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

<210> 246
 <211> 217
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Regiones CH2 y CH3 de IgG1 humana

<400> 246

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

<210> 247
 <211> 473
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 247

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
 35 40 45
 Ser Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ala Val Gln Leu Gln
 115 120 125
 Gln Ser Gly Pro Glu Ser Glu Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser
 130 135 140
 Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val
 145 150 155 160
 Lys Gln Asn Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Asp Pro
 165 170 175
 Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr
 180 185 190
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Lys Ser
 195 200 205
 Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly
 210 215 220
 Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Asp
 225 230 235 240
 Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
 245 250 255
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly 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 Lys 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 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 325 330 335
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 340 345 350
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 355 360 365
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 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 Val 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> 248
 <211> 473

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 248

```

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1         5         10        15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr
 20        25        30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35        40        45
Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50        55        60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65        70        75        80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp
 85        90        95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100       105       110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu Val Gln Leu Val
115       120       125
Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser
130       135       140
Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val
145       150       155       160
Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Asn Ile Asp Pro
165       170       175
Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr
180       185       190
Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser
195       200       205
Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly
210       215       220
Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp
225       230       235       240
Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
245       250       255
Ala Pro Glu Leu Leu Gly 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 Lys 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 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
325       330       335
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
340       345       350
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
355       360       365
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
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 Val 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> 249

<211> 473

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 249

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu Val Gln Leu Val
 115 120 125
 Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser
 130 135 140
 Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val
 145 150 155 160
 Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Asn Ile Asp Pro
 165 170 175
 Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr
 180 185 190
 Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser
 195 200 205
 Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly
 210 215 220
 Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp
 225 230 235 240
 Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
 245 250 255
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly 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 Lys 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 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 325 330 335
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 340 345 350
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 355 360 365
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 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 Val 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> 250

<211> 473

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 250

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

Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val
 145 150 155 160
 Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Asn Ile Asp Pro
 165 170 175
 Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr
 180 185 190
 Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser
 195 200 205
 Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly
 210 215 220
 Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp
 225 230 235 240
 Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
 245 250 255
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly 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 Lys 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 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 325 330 335
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 340 345 350
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 355 360 365
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 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 Val 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> 251
 <211> 480
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Proteína de unión específica a CD37
 <400> 251

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

20 25 30
 Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Asn Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser 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 Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln
 130 135 140
 Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
 145 150 155 160
 Cys Arg Thr Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
 165 170 175
 Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Lys Thr Leu
 180 185 190
 Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 195 200 205
 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
 210 215 220
 Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr
 225 230 235 240
 Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr
 245 250 255
 His Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 260 265 270
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 275 280 285
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 290 295 300
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 305 310 315 320
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 325 330 335
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 340 345 350
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 355 360 365
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 370 375 380
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 385 390 395 400
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 405 410 415
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 420 425 430
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 435 440 445
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 450 455 460
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470 475 480

<210> 252
 <211> 472
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 252

```

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1         5         10        15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr
 20        25        30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35        40        45
Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50        55        60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65        70        75        80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp
 85        90        95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100       105       110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Ala Val Gln Leu Gln
115       120       125
Gln Ser Gly Pro Glu Ser Glu Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser
130       135       140
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val
145       150       155       160
Lys Gln Asn Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Asp Pro
165       170       175
Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr
180       185       190
Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Lys Ser
195       200       205
Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly
210       215       220
Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser
225       230       235       240
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala
245       250       255
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
260       265       270
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
275       280       285
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
290       295       300
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
305       310       315       320
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
325       330       335
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
340       345       350
    
```

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 355 360 365
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 370 375 380
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 385 390 395 400
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 405 410 415
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 420 425 430
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 435 440 445
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 450 455 460
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 253

<211> 483

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 253

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

225 230 235 240
 Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser
 245 250 255
 Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 260 265 270
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 275 280 285
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 290 295 300
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 305 310 315 320
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 325 330 335
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 340 345 350
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 355 360 365
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 370 375 380
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 385 390 395 400
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 405 410 415
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 420 425 430
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 435 440 445
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 450 455 460
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 465 470 475 480
 Pro Gly Lys

<210> 254
 <211> 473
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 254

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu Val Gln Leu Val
 115 120 125
 Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser
 130 135 140
 Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val
 145 150 155 160
 Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Asn Ile Asp Pro
 165 170 175
 Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr
 180 185 190
 Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser
 195 200 205
 Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly
 210 215 220
 Pro Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Asp
 225 230 235 240
 Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
 245 250 255
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly 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 Lys 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 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 325 330 335
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 340 345 350
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 355 360 365
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 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 Val 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> 255
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Región bisagra

 <400> 255

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro
1 5 10 15

<210> 256
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Región bisagra
 <400> 256

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

<210> 257
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Región bisagra
 <400> 257

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro
1 5 10 15

<210> 258
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Región bisagra
 <400> 258

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
1 5 10 15

<210> 259
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Región bisagra
 <400> 259

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Ser Pro
1 5 10 15

<210> 260
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Región bisagra

<400> 260

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Cys Pro
1 5 10 15

<210> 261

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región bisagra

<400> 261

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Ser Pro
1 5 10 15

<210> 262

<211> 493

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 262

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

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser
 145 150 155 160
 Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Asn
 165 170 175
 Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
 180 185 190
 Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 195 200 205
 Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
 210 215 220
 Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
 225 230 235 240
 Arg Ser Val Gly Pro Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
 245 250 255
 Val Ser Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser
 260 265 270
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 275 280 285
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 290 295 300
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 305 310 315 320
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 325 330 335
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 340 345 350
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 355 360 365
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 370 375 380
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 385 390 395 400
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 405 410 415
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 420 425 430
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 435 440 445
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 450 455 460
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 465 470 475 480
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 485 490

<210> 263
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 263

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 1 5 10

<210> 264

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

<400> 264

Cys Pro Pro Cys

1

<210> 265
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 265

Gly Thr Cys Tyr

1

<210> 266
<211> 473
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 266

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

210 215 220
 Pro Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp
 225 230 235 240
 Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
 245 250 255
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly 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 Lys 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 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 325 330 335
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 340 345 350
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 355 360 365
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 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 Val 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> 267
 <211> 473
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 267

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu Val Gln Leu Val
 115 120 125
 Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser
 130 135 140
 Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val
 145 150 155 160
 Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Asn Ile Asp Pro
 165 170 175
 Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr
 180 185 190
 Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser
 195 200 205
 Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly
 210 215 220
 Pro Met Glu His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asp
 225 230 235 240
 Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
 245 250 255
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly 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 Lys 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 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 325 330 335
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 340 345 350
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 355 360 365
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 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 Val 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> 268
 <211> 473
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 268

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu Val Gln Leu Val
 115 120 125
 Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser
 130 135 140
 Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val
 145 150 155 160
 Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Asn Ile Asp Pro
 165 170 175
 Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr
 180 185 190
 Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser
 195 200 205
 Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly
 210 215 220
 Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Asp
 225 230 235 240
 Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
 245 250 255
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly 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 Lys 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 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 325 330 335
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 340 345 350
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 355 360 365
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 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 Val 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> 269
 <211> 473
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Proteína de unión específica a CD37

<400> 269

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Glu Val Gln Leu Val
 115 120 125
 Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser
 130 135 140
 Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val
 145 150 155 160
 Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Asn Ile Asp Pro
 165 170 175
 Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe Lys Gly Gln Val Thr
 180 185 190
 Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser
 195 200 205
 Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Val Gly
 210 215 220
 Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Asp
 225 230 235 240
 Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
 245 250 255
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly 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 Lys 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 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 325 330 335
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 340 345 350
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 355 360 365
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 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 Val 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

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de unión específica a CD37, que comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en el SEQ ID NO. 253.
- 5 2. Una molécula de unión específica a CD37 de la reivindicación 1, que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en el SEQ ID NO: 253.
3. Una molécula de ácido nucleico aislada, que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la molécula de unión específica a CD37 humanizada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
4. Un vector que comprende la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 3.
5. Una célula anfitriona que comprende un vector de acuerdo con la reivindicación 4.
- 10 6. Una composición que comprende una molécula de unión específica a CD37 humanizada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 y un portador farmacéuticamente aceptable.
7. Una molécula de unión de la reivindicación 1 o 2 o la composición de la reivindicación 6 para su uso en terapia.
8. Una molécula de unión específica a CD37 humanizada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 para su uso en un método para reducir las células B o tratar una enfermedad asociada con la actividad aberrante de las células B.
- 15 9. Una molécula de unión de la reivindicación 8, donde la enfermedad asociada con la actividad aberrante de las células B es un linfoma de las células B, una leucemia de células B, un mieloma de células B, una enfermedad **caracterizada por** la producción de auto-anticuerpos, o una enfermedad **caracterizada por** la estimulación inapropiada de las células B asociada con una ruta de las células B.
- 20 10. La molécula de unión de la reivindicación 9, donde la enfermedad **caracterizada por** la producción de auto-anticuerpos es la miopatía inflamatoria idiopática, la artritis reumatoide, la artritis reumatoide juvenil, la miastenia grave, la enfermedad de Graves, la diabetes melitus de tipo I, la enfermedad de la membrana del basamento anti-glomerular, la glomerulonefritis de progreso rápido, la enfermedad de Berger (nefropatía IgA), el lupus eritematoso generalizado (LEG), la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa, la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), el
- 25 síndrome de anticuerpos anti-fosfolípidos, la neuromielitis óptica, la esclerosis múltiple, una enfermedad autoinmunitaria, la dermatomiositis, la polimiositis, o la macroglobinemia de Waldenstrom.
- 30 11. La molécula de unión de la reivindicación 9, donde la enfermedad asociada con la actividad aberrante de las células B es la leucemia linfocítica crónica (LLC), el linfoma no Hodgkins (LNH), la leucemia de las células pilosas, el linfoma linfocítico de células pequeñas, el linfoma linfoplasmacítico, el linfoma esplénico de la zona marginal, el linfoma de células B de la zona marginal extra-nodal de tipo tejido linfoide asociado a la mucosa (TLAM), el linfoma de células B de la zona marginal nodal, el linfoma folicular, el linfoma de las células del manto, el linfoma de células B grandes difuso, el linfoma de células B grandes de mediastino (tímico), el linfoma de células B grandes intravascular, el linfoma de efusión primaria, o el linfoma/leucemia de Burkitt.
- 35 12. El uso de la molécula de unión específica a CD37 humanizada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 para la fabricación de un medicamento para su uso en un método para reducir las células B o tratar una enfermedad asociada con la actividad aberrante de las células B.
- 40 13. El uso de la reivindicación 12, donde la enfermedad asociada con la actividad aberrante de las células B es un linfoma de células B, una leucemia de células B, un mieloma de células B, una enfermedad **caracterizada por** la producción de auto-anticuerpos, o una enfermedad **caracterizada por** la estimulación inapropiada de las células T asociada con una ruta de las células B.
- 45 14. El uso de la reivindicación 13, donde la enfermedad **caracterizada por** la producción de auto-anticuerpos es la miopatía inflamatoria idiopática, la artritis reumatoide, la artritis reumatoide juvenil, la miastenia grave, la enfermedad de Graves, la diabetes melitus de tipo I, la enfermedad de la membrana del basamento anti-glomerular, la glomerulonefritis de progreso rápido, la enfermedad de Berger (nefropatía IgA), el lupus eritematoso generalizado (LEG), la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa, la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), el síndrome de anticuerpos anti-fosfolípidos, la neuromielitis óptica, la esclerosis múltiple, una enfermedad autoinmunitaria, la dermatomiositis, la polimiositis, o la macroglobinemia de Waldenstrom.
- 50 15. El uso de la reivindicación 13, donde la enfermedad asociada con la actividad aberrante de las células B es la leucemia linfocítica crónica (LLC), el linfoma no Hodgkins (LNH), la leucemia de las células pilosas, el linfoma linfocítico de células pequeñas, el linfoma linfoplasmacítico, el linfoma esplénico de la zona marginal, el linfoma de células B de la zona marginal extra-nodal de tipo tejido linfoide asociado a la mucosa (TLAM), el linfoma de células B de la zona marginal nodal, el linfoma folicular, el linfoma de las células del manto, el linfoma de células B grandes difuso, el linfoma de células B grandes de mediastino (tímico), el linfoma de células B grandes intravascular, el linfoma de efusión primaria, o el linfoma/leucemia de Burkitt.

CADENA PESADA

	FR1.....	FR2.....	CDR1	CDR2
G28-1	AVQLQQSGPESEKPGASVKISCKASGYST	WVKQNNKGSLEWIG	GYNMN	<u>NIDPYYGGTTYNRKFKG</u>
CAS-024	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYST	WVRQMPGKGLEWMG	GYNMN	<u>NIDPYYGGTTYNRKFKG</u>
Consenso	-VQL-QSG-E--KPG-S-KISCK-SGYST	WV-Q--GK-LEW-G	GYNMN	<u>NIDPYYGGTTYNRKFKG</u>

G28-1	FR3.....	CDR3	FR4...
CAS-024	KATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCAR	<u>SVGPMDY</u>	WGQGTSVTVSS
Consenso	QVTISADKSIStAYLQWSSLKASDTAMYYCAR	<u>SVGPFDs</u>	WGQGTlVTVSS
	--T---DKS-STAY-Q--SL---D-A-YYCAR	SVGP-D-	WGQGT-VTVSS

CADENA LIGERA

	FR1.....	<u>CDR1</u>	FR2.....	<u>CDR2</u>
G28-1	DIQMTQSPASLSASVGETVTITC	RTSENVYSYLA	WYQKQKGKSPQLLV	FAKTLAE
CAS-024	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	RASENVYSYLA	WYQKQKPGQAPRLIIY	FAKTLAE
Consenso	-I--TQSPATLS-S-GE--T--C	R-SENVYSYLA	WYQOK-G--P-LL--	FAKTLAE

	FR3.....	<u>CDR3</u>	FR4....
G28-1	GVPSRFSGSGGTQFSLKISSLPEDSGSYFC	QHSDNPWT	FQGGTKVEIK
CAS-024	GIPARFSGSGGTDFTLTISSEPEDFAVYYC	QHSDNPWT	FQGGTKVEIK
Consenso	G-P-RFSGSGGT-F-L-ISSL-PED---Y-C	QHSDNPWT	FQGGTKVEIK

Fig. 1

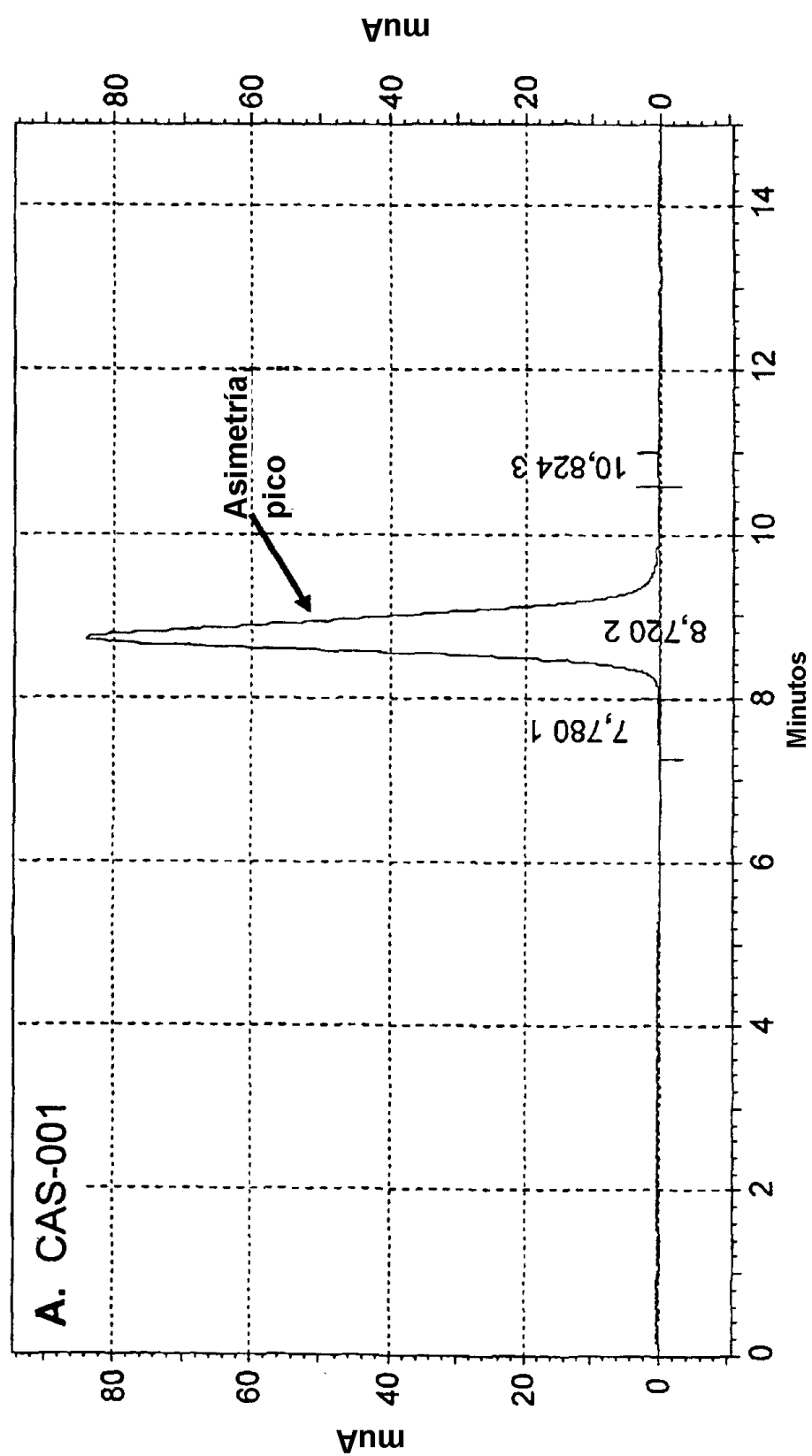


Fig. 2A

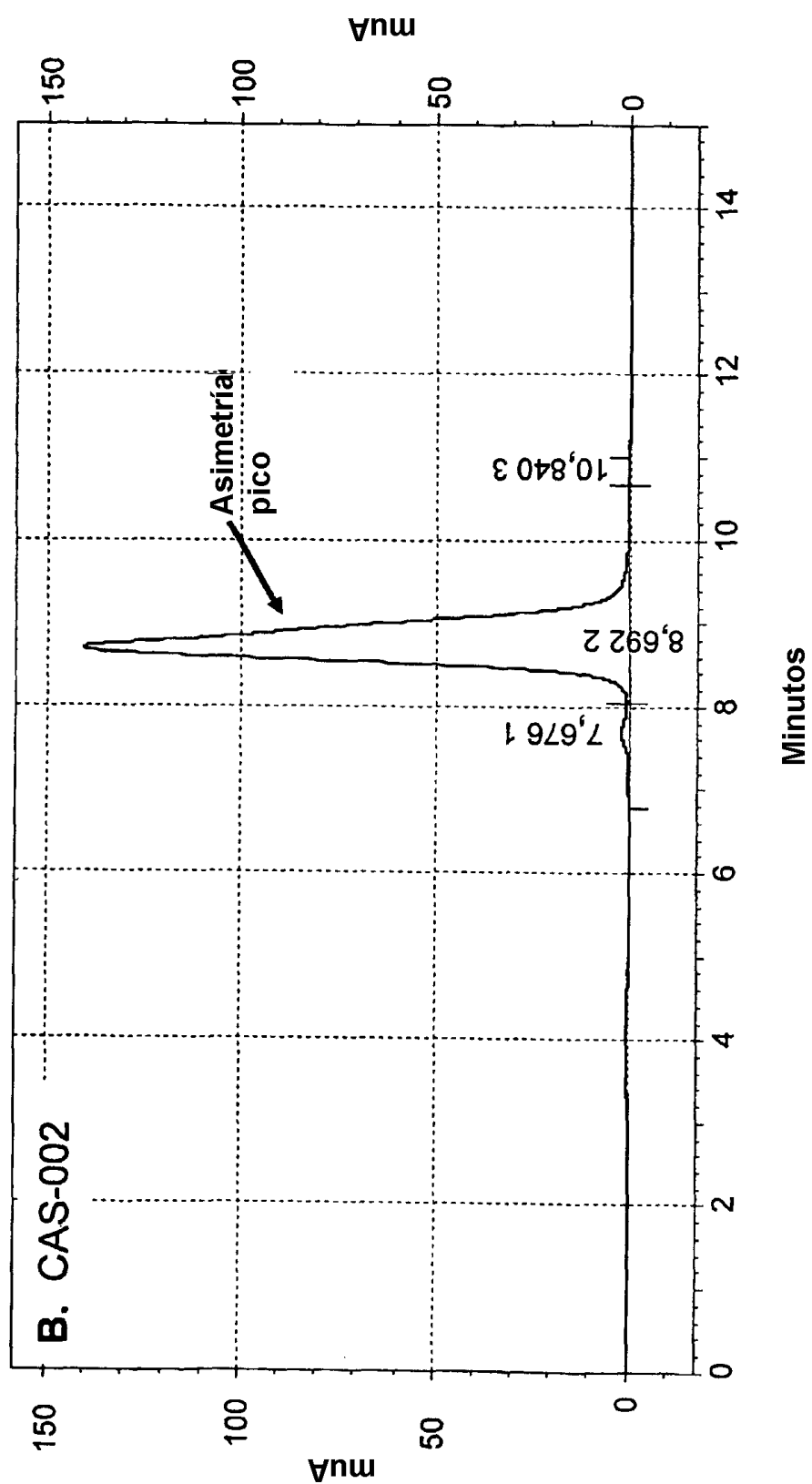


Fig. 2B

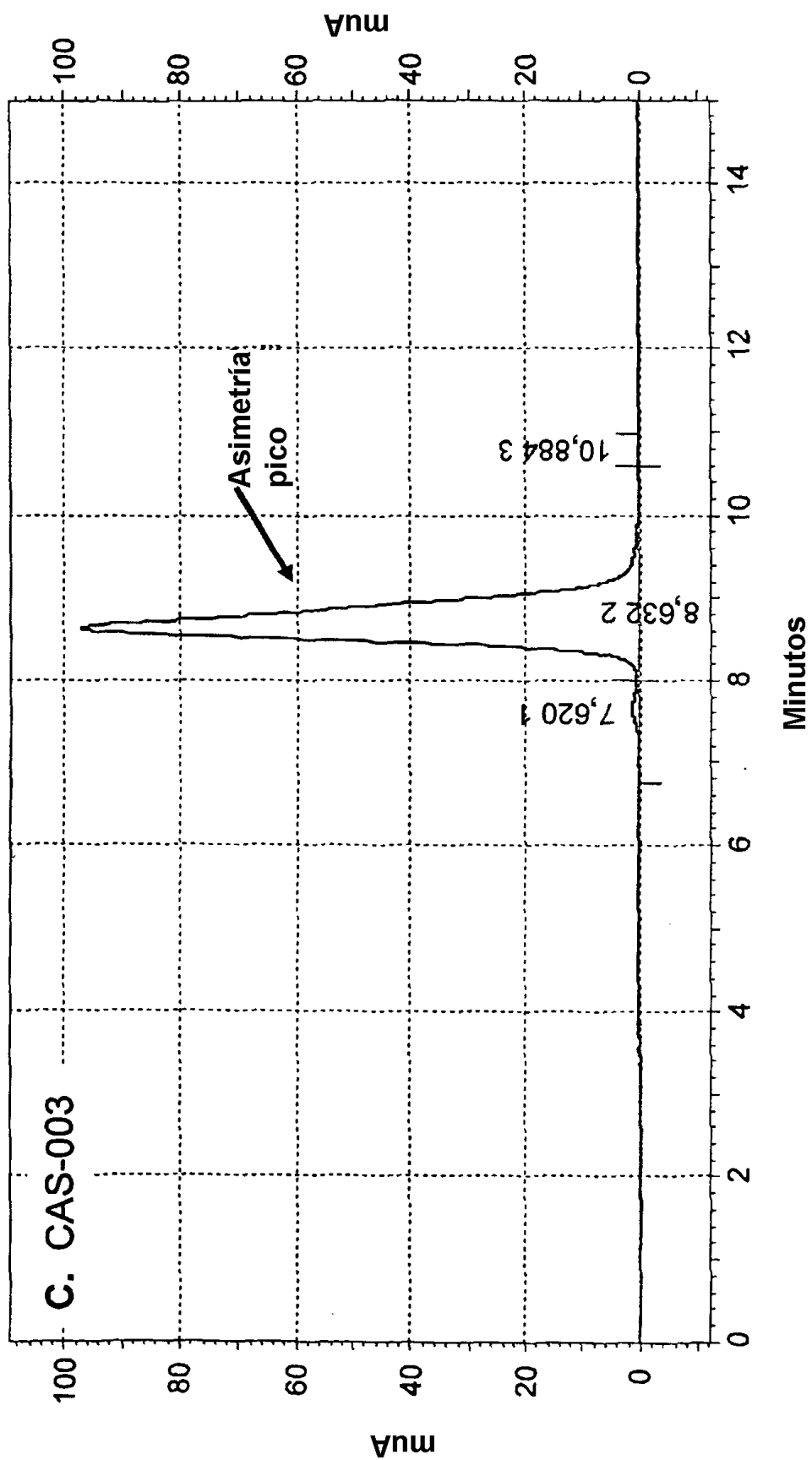


Fig. 2C

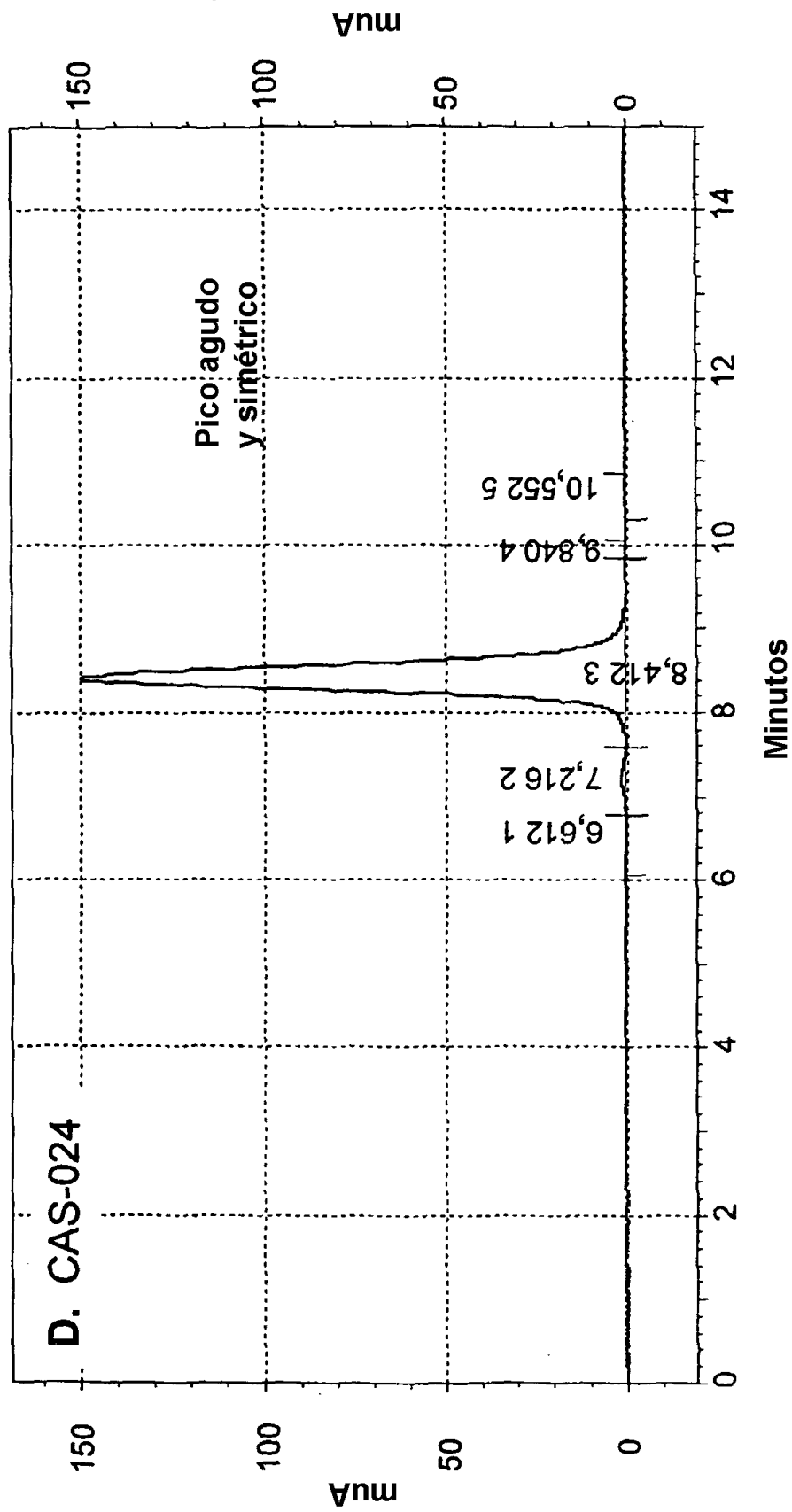
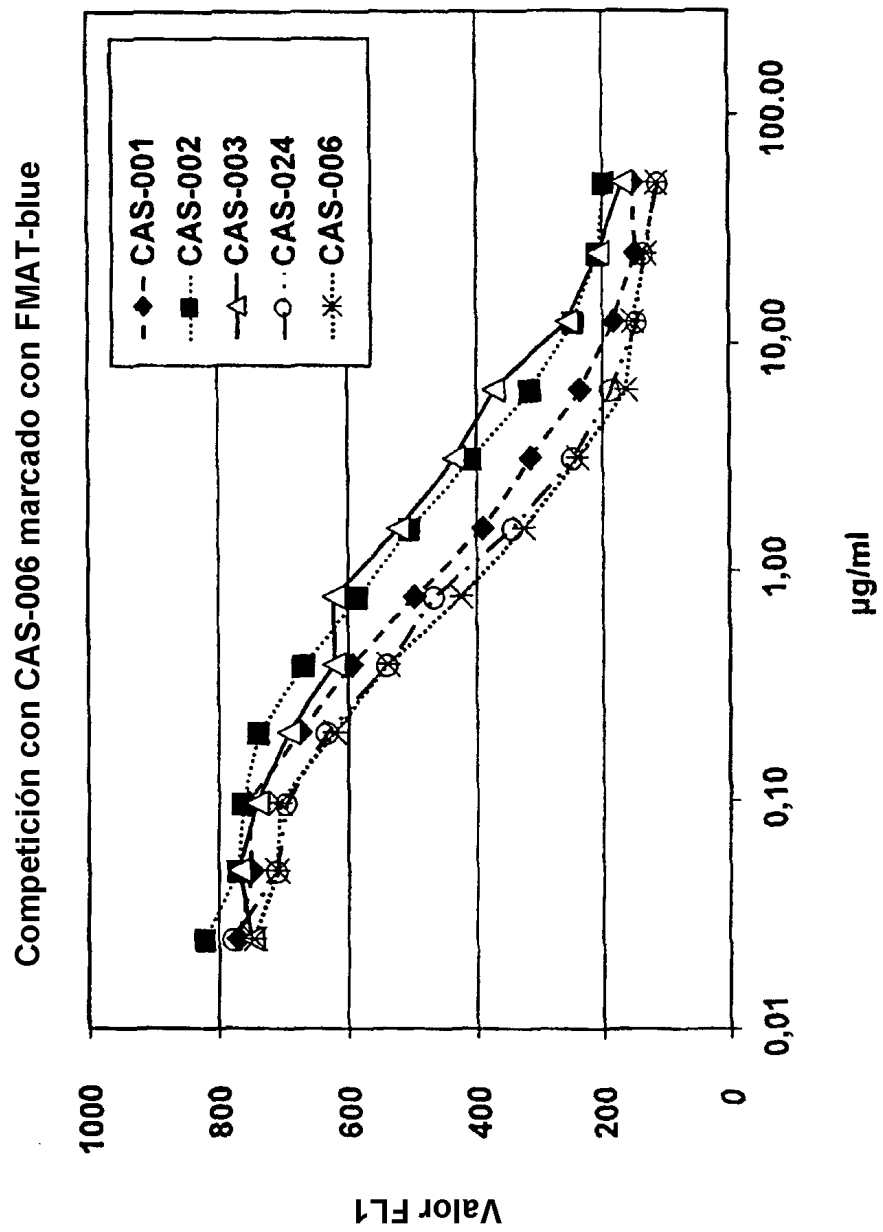
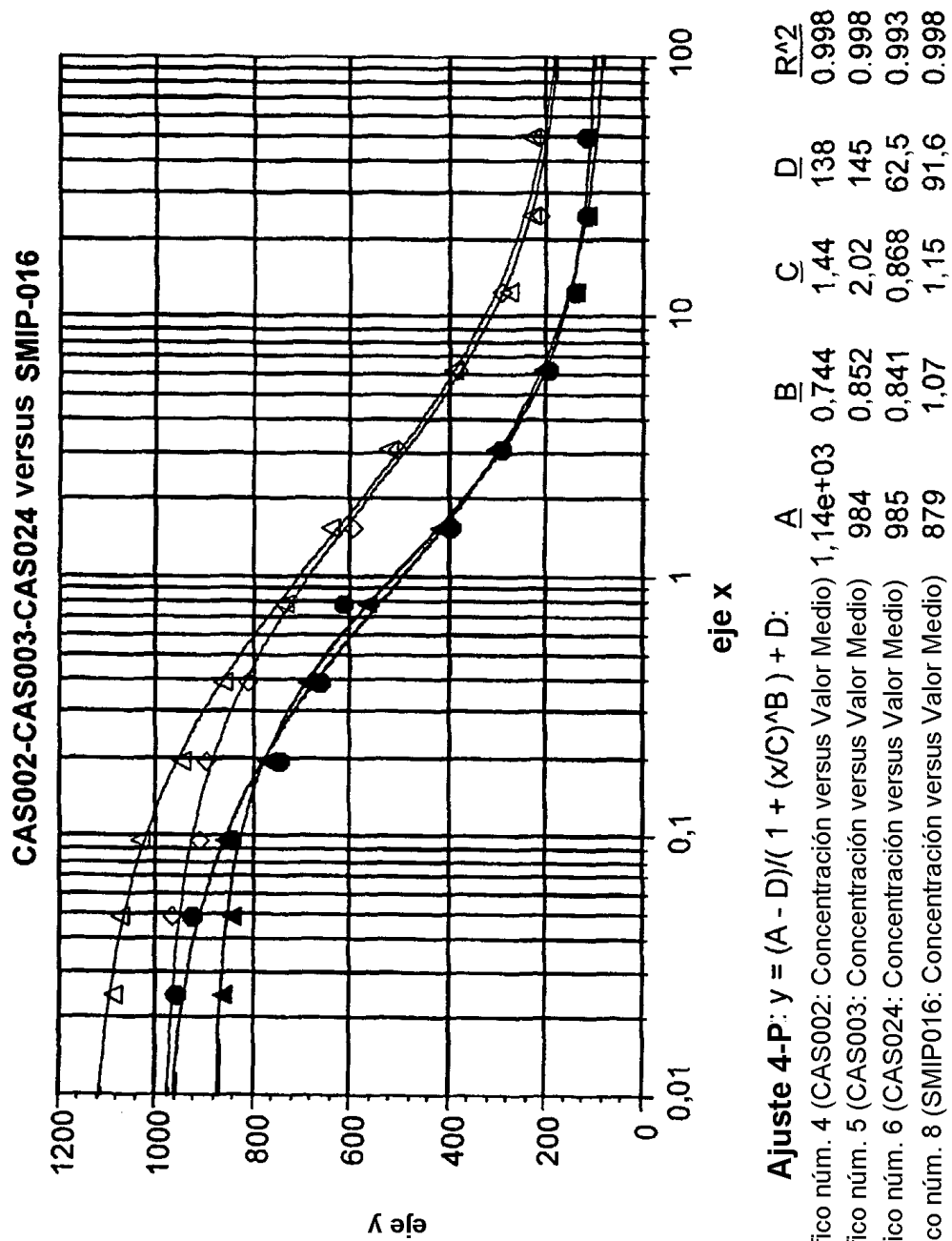


Fig. 2D

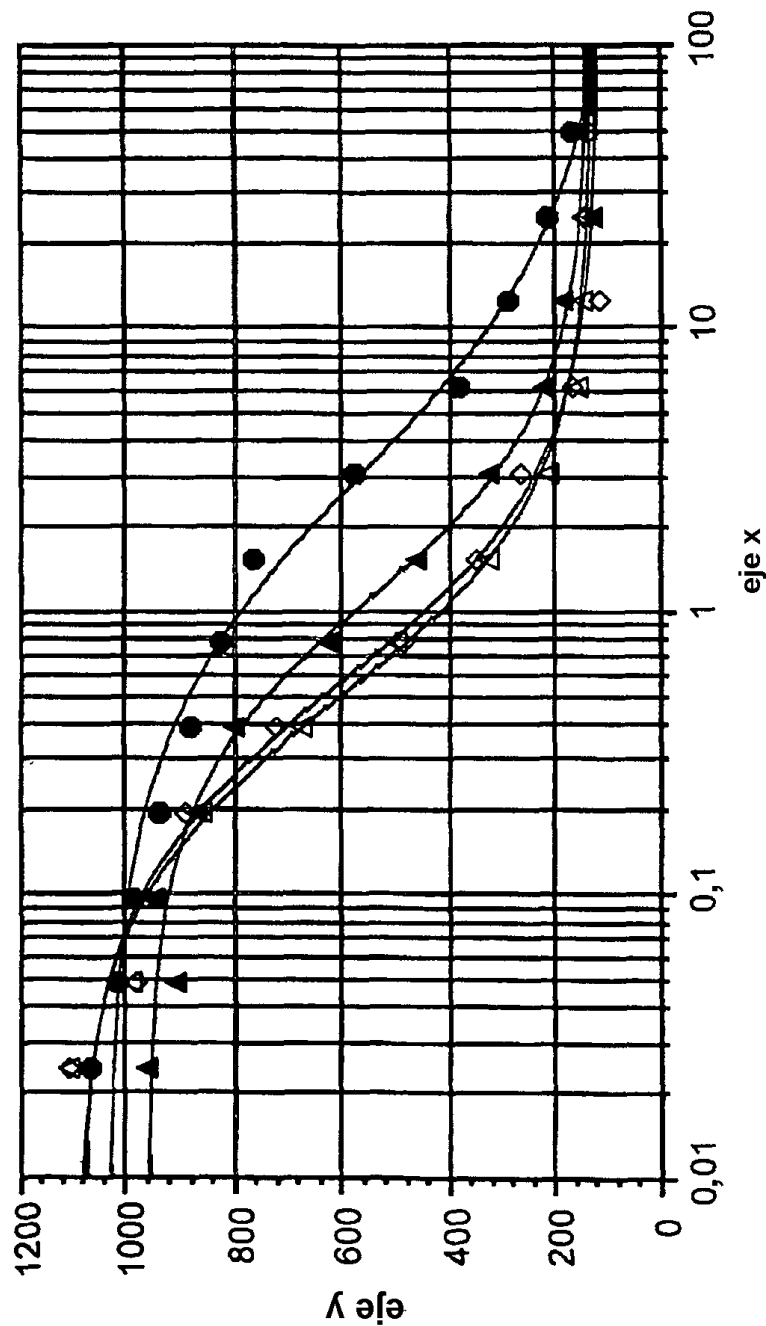
*Fig. 3*



Opción de Ajuste de la Curva - Valor de Peso Fijado

Fig. 4A

CAS014-CAS017-CAS003 versus SMIP-016



Ajuste 4P: $y = (A - D) / (1 + (x/C)^B) + D$:

△ Gráfico núm. 4 (CAS014: Concentración versus Valor Medio)	A	B	C	D	R ²
◇ Gráfico núm. 5 (CAS017: Concentración versus Valor Medio)	1,09e+03	1,17	0,493	128	0,996
● Gráfico núm. 6 (CAS003: Concentración versus Valor Medio)	1,09e+03	1,14	0,57	116	0,995
▲ Gráfico núm. 8 (SMIP016: Concentración versus Valor Medio)	1,03e+03	0,92	3,21	82,7	0,994
	958	1,26	1,14	135	0,997

Opción de Ajuste de la Curva - Valor de Peso Fijado

Fig. 4B

Reactivo anti-CD37 no marcado

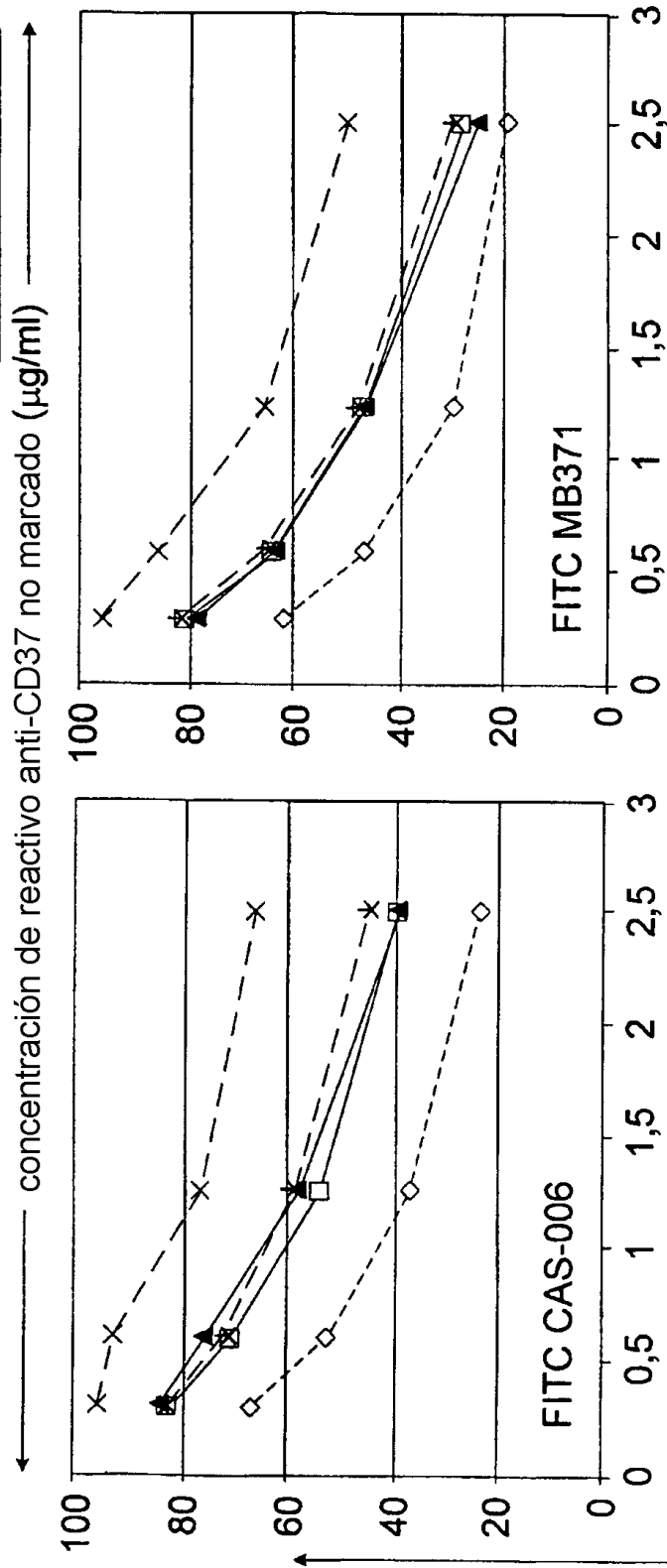
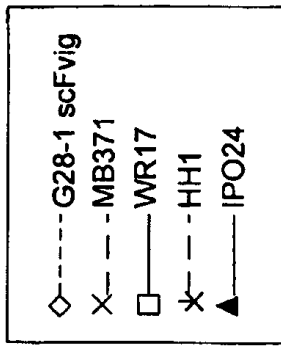


Fig. 5A

Fig. 5B

Reactivo anti-CD37 no marcado

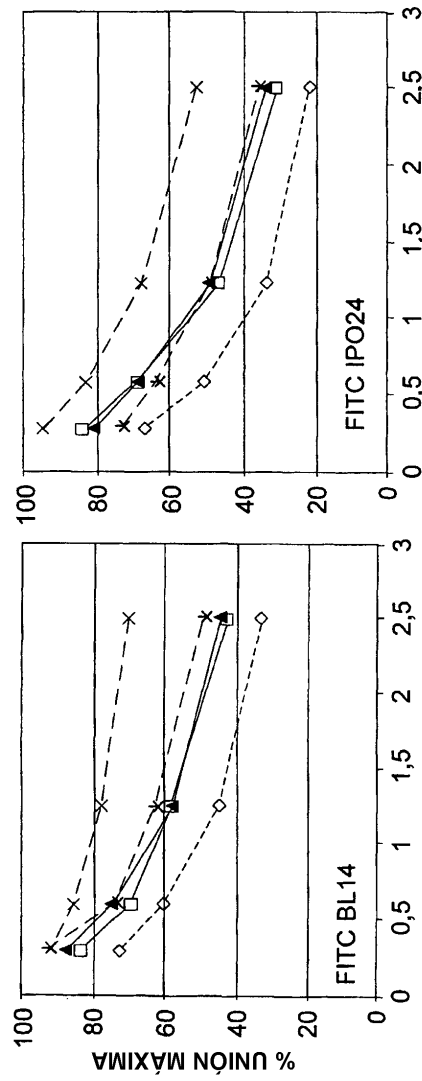
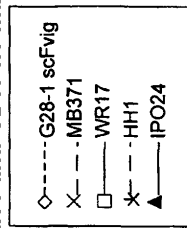


Fig. 5D

Fig. 5C

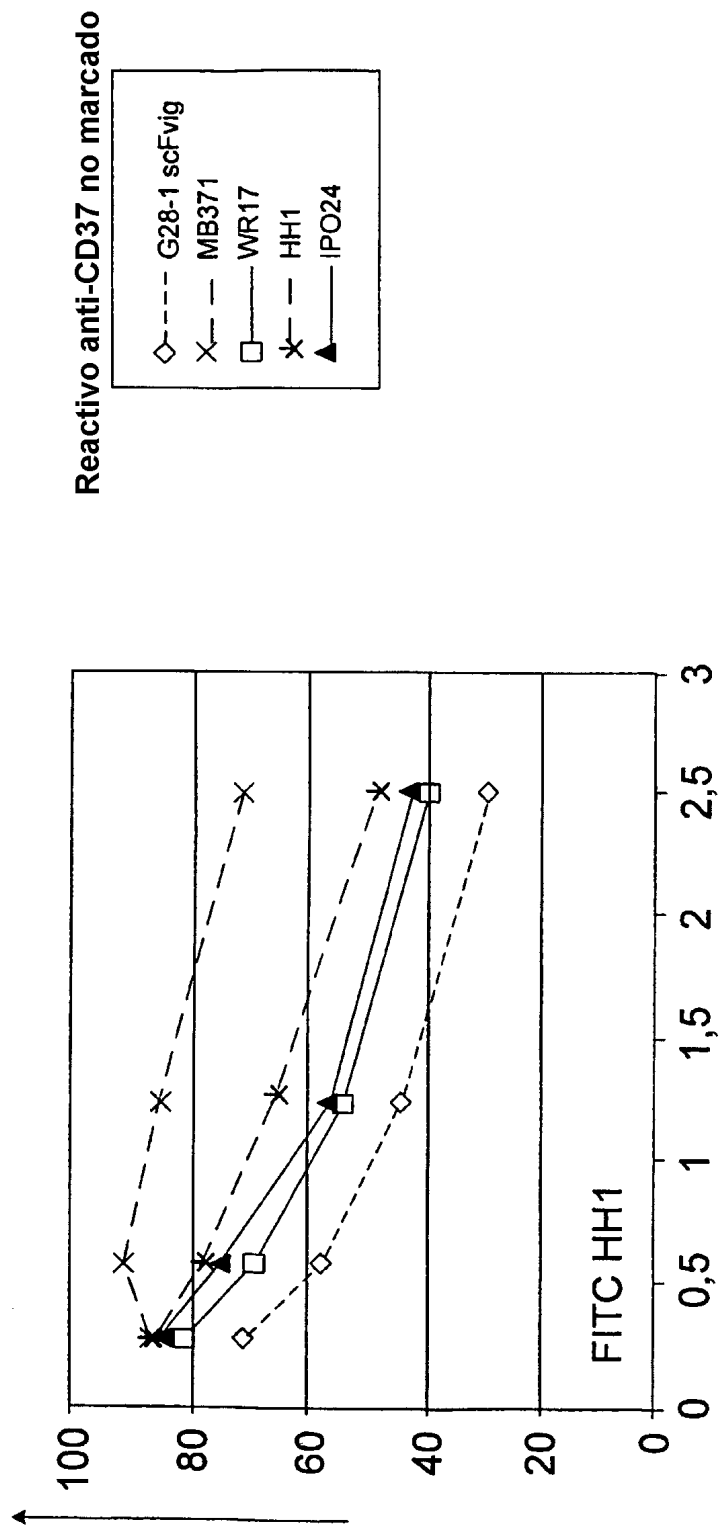


Fig. 5E

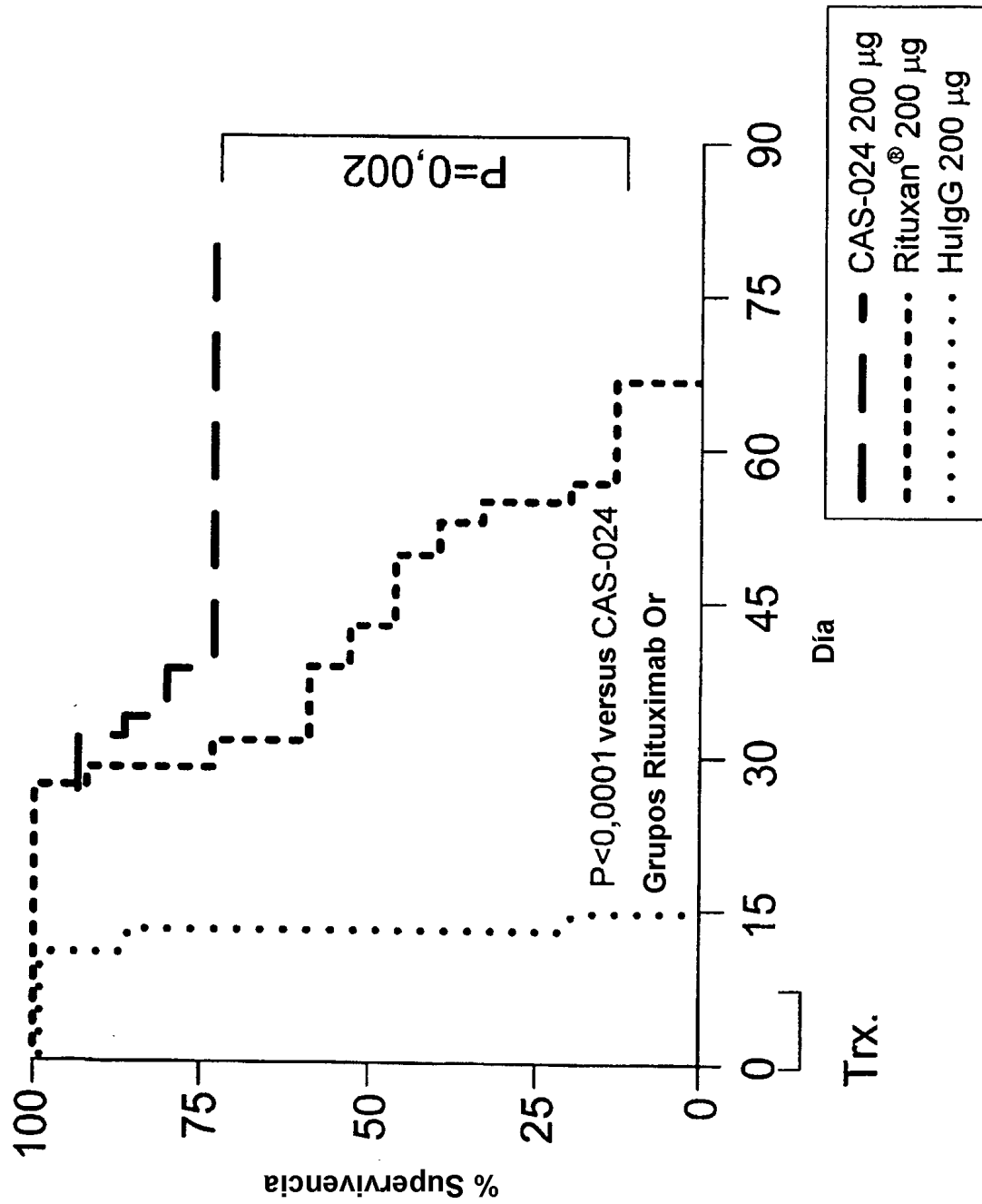


Fig. 6A

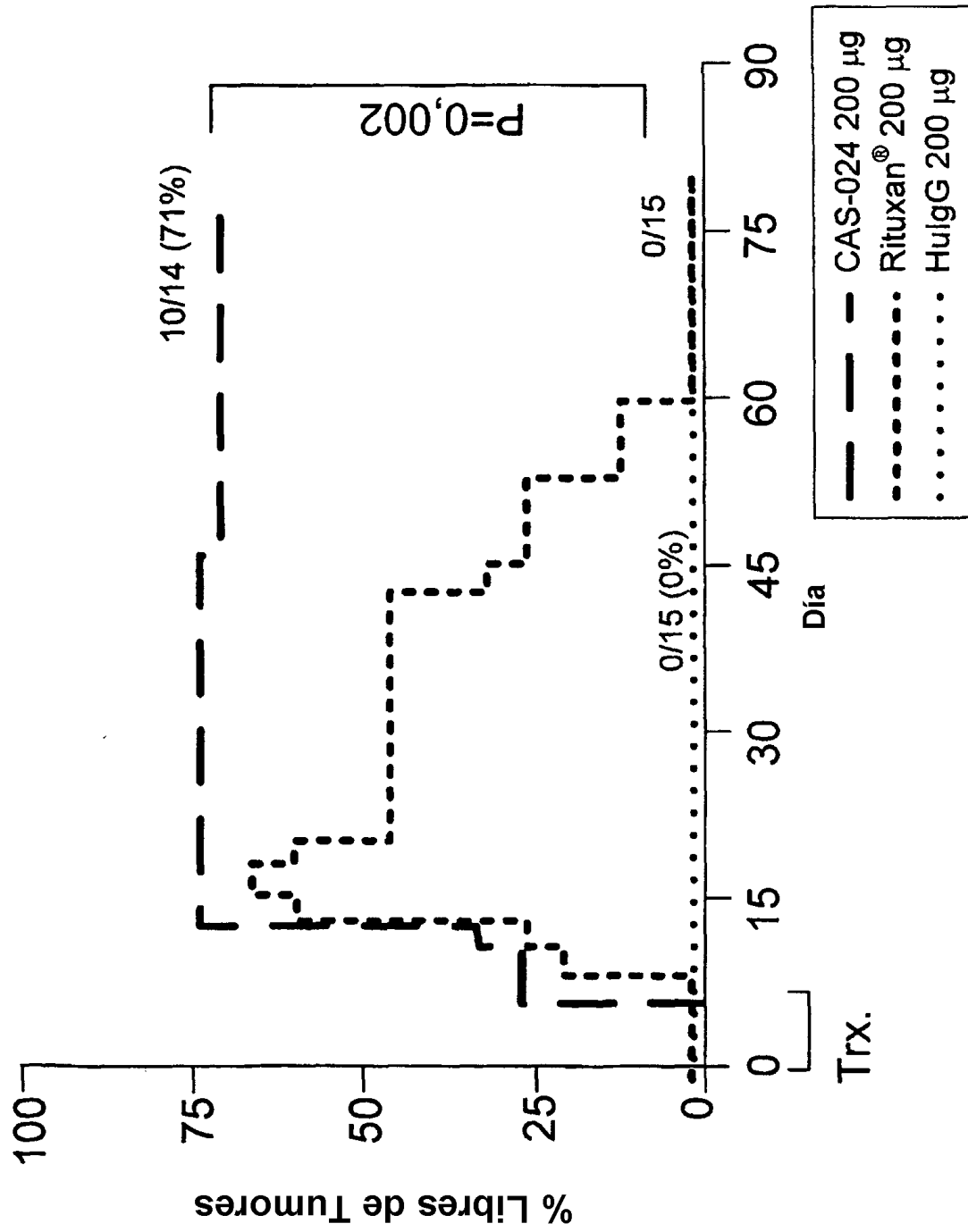


Fig. 6B

Efectos de la Combinación sobre Rec-1 LCM

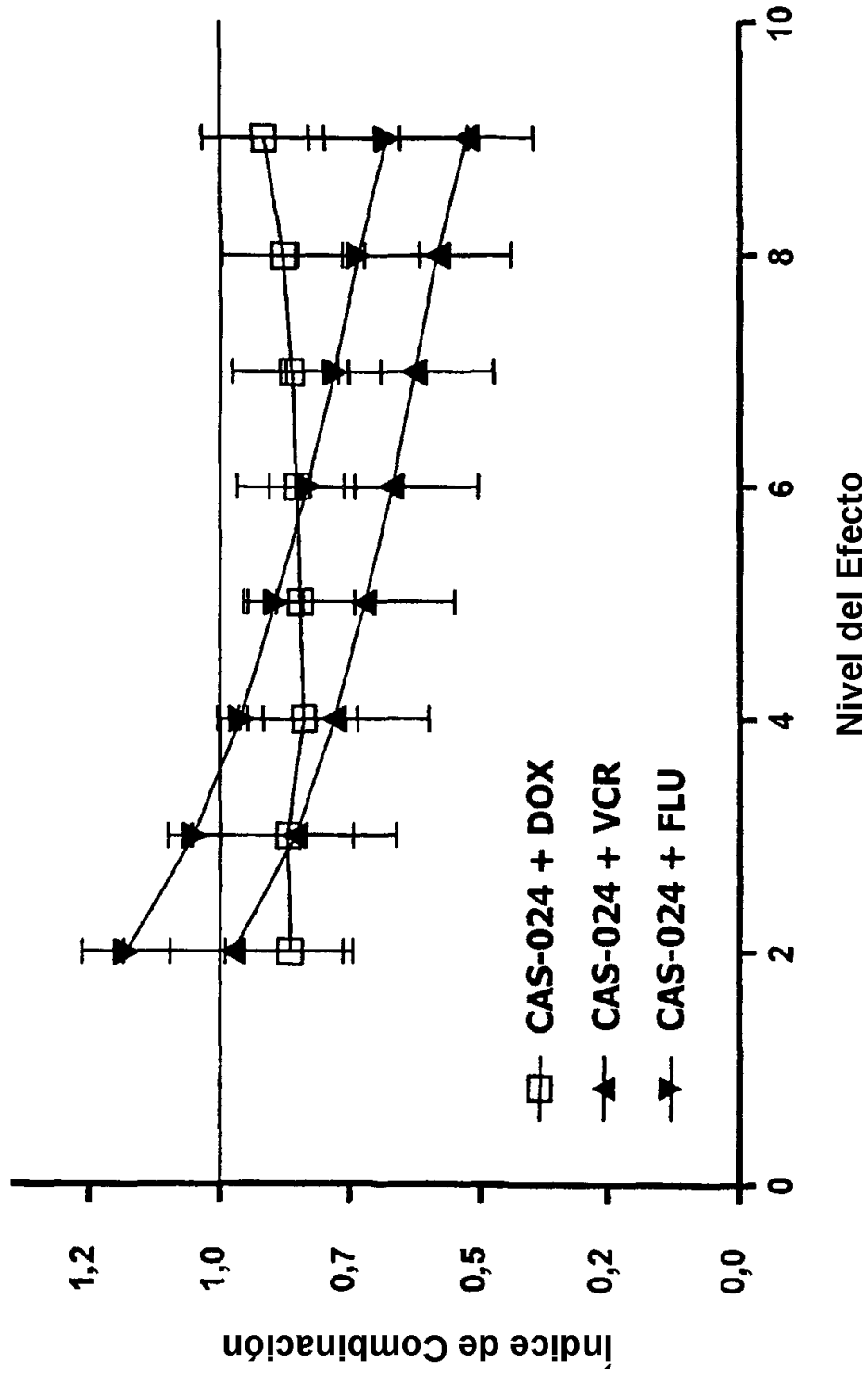


Fig. 7

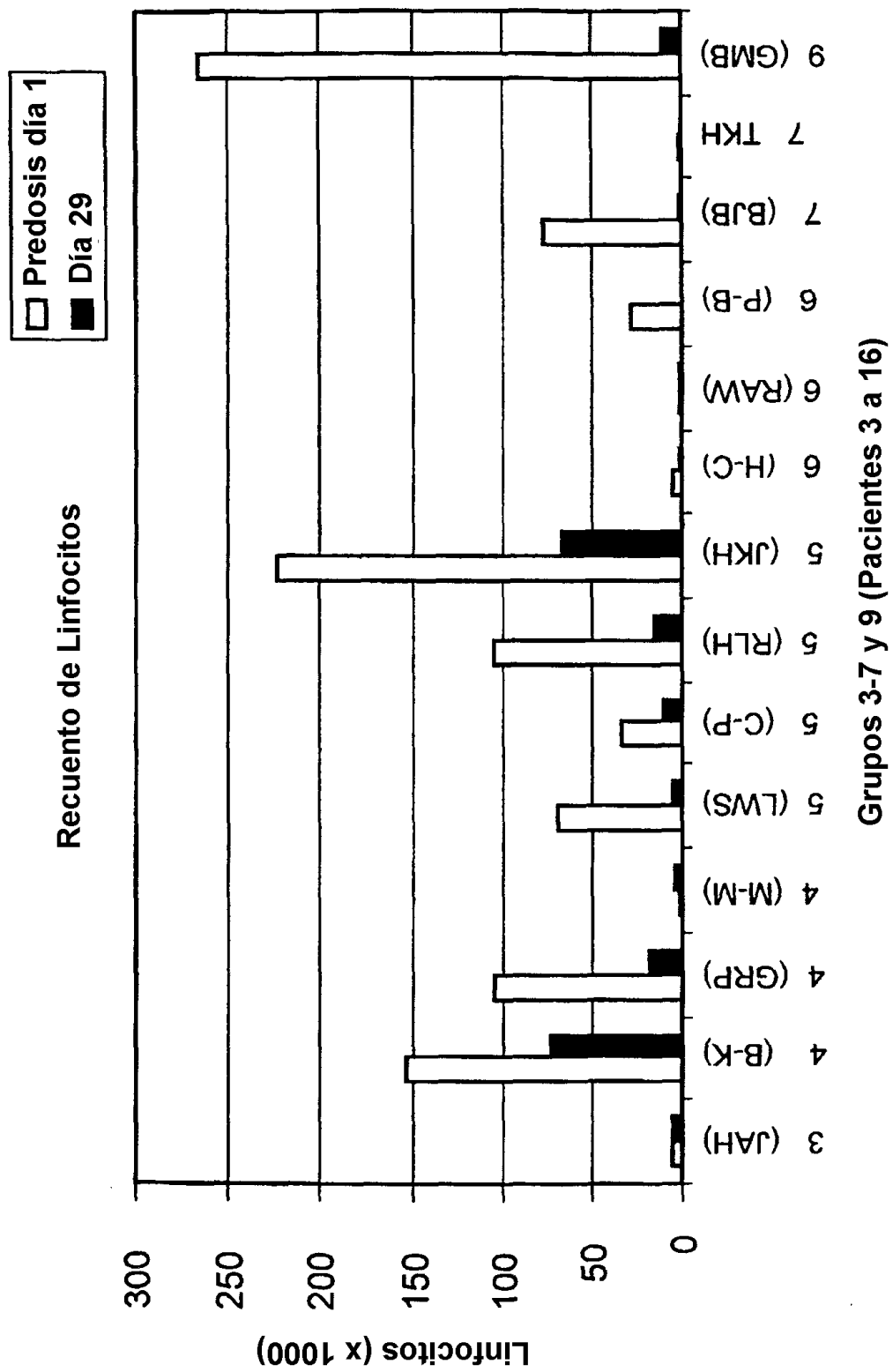


Fig. 8

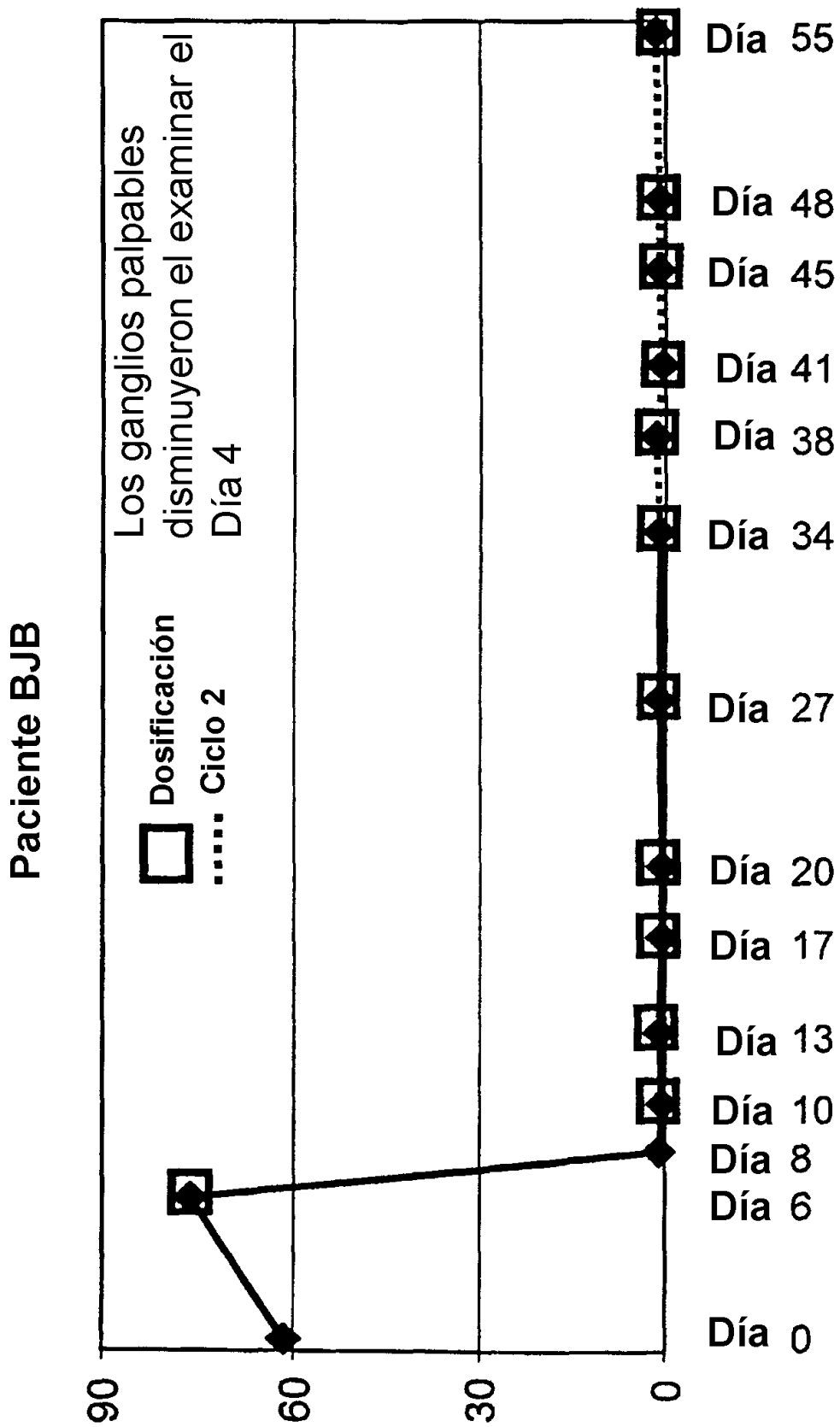


Fig. 9

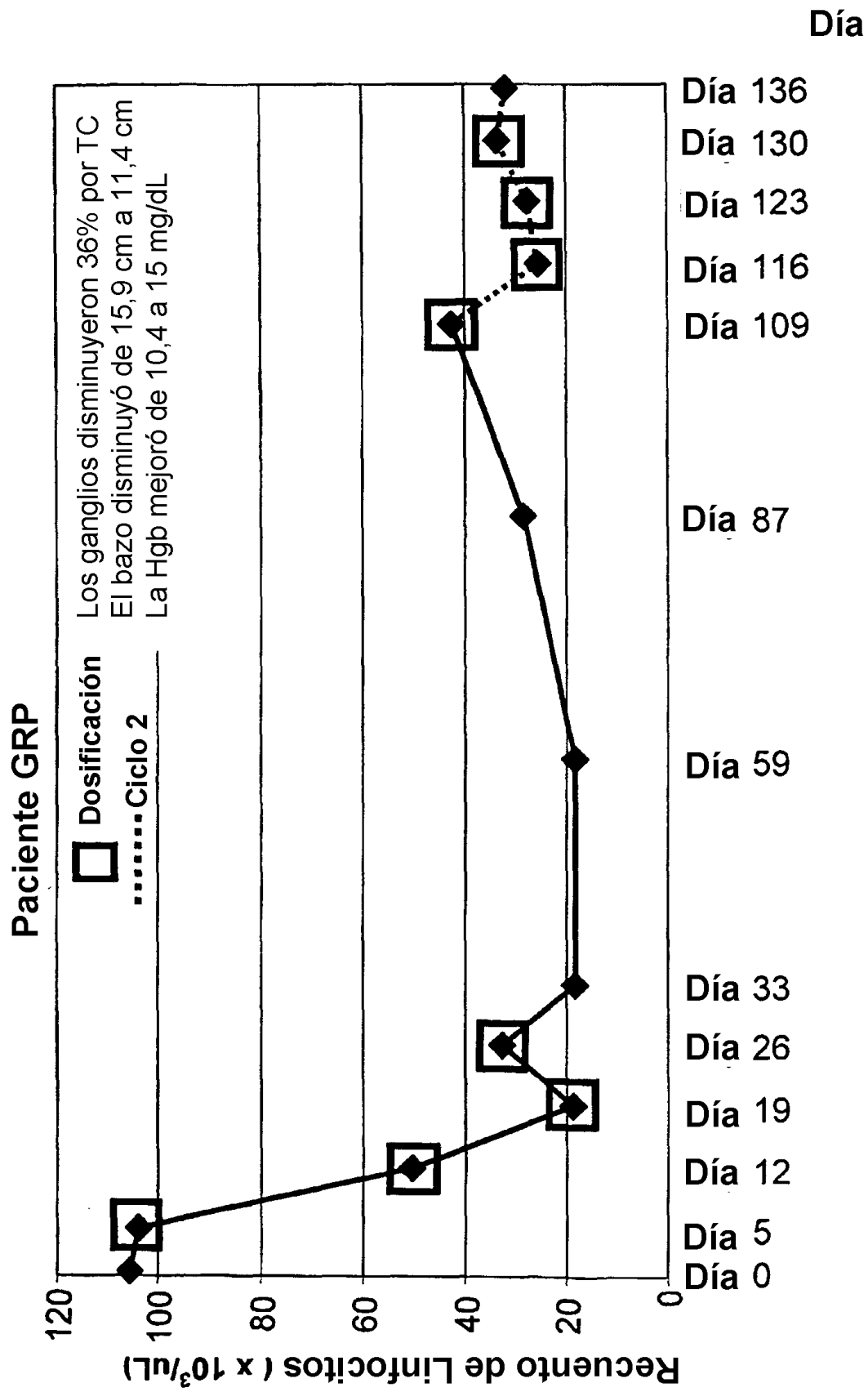


Fig. 10

Valores del Índice de Combinación para CAS-024 + Bendamustina frente a Rec-1

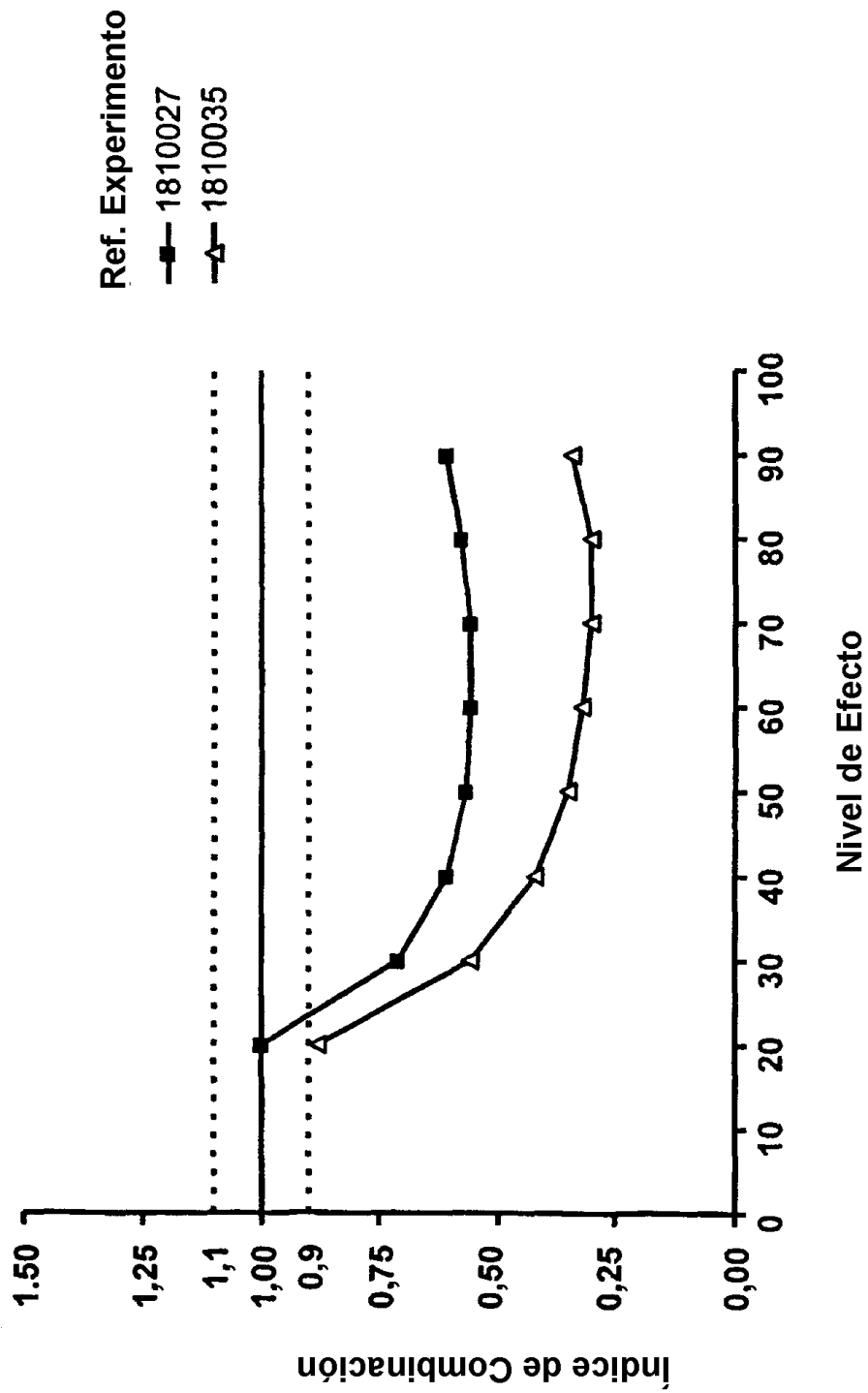
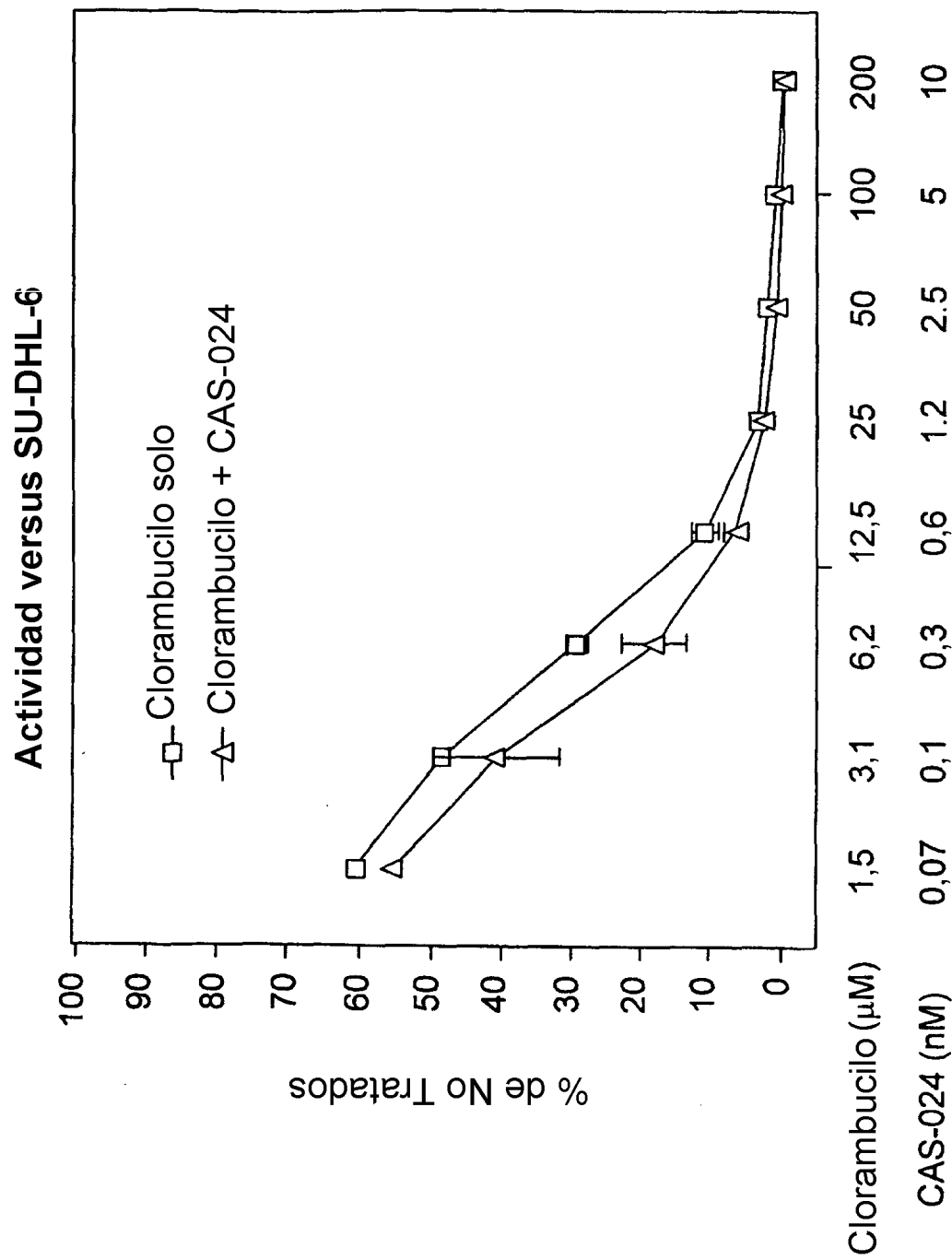


Fig. 11

**Fig. 12**

Análisis de la Combinación de CAS024 y Clorambucilo vesrsus SU-DHL-6

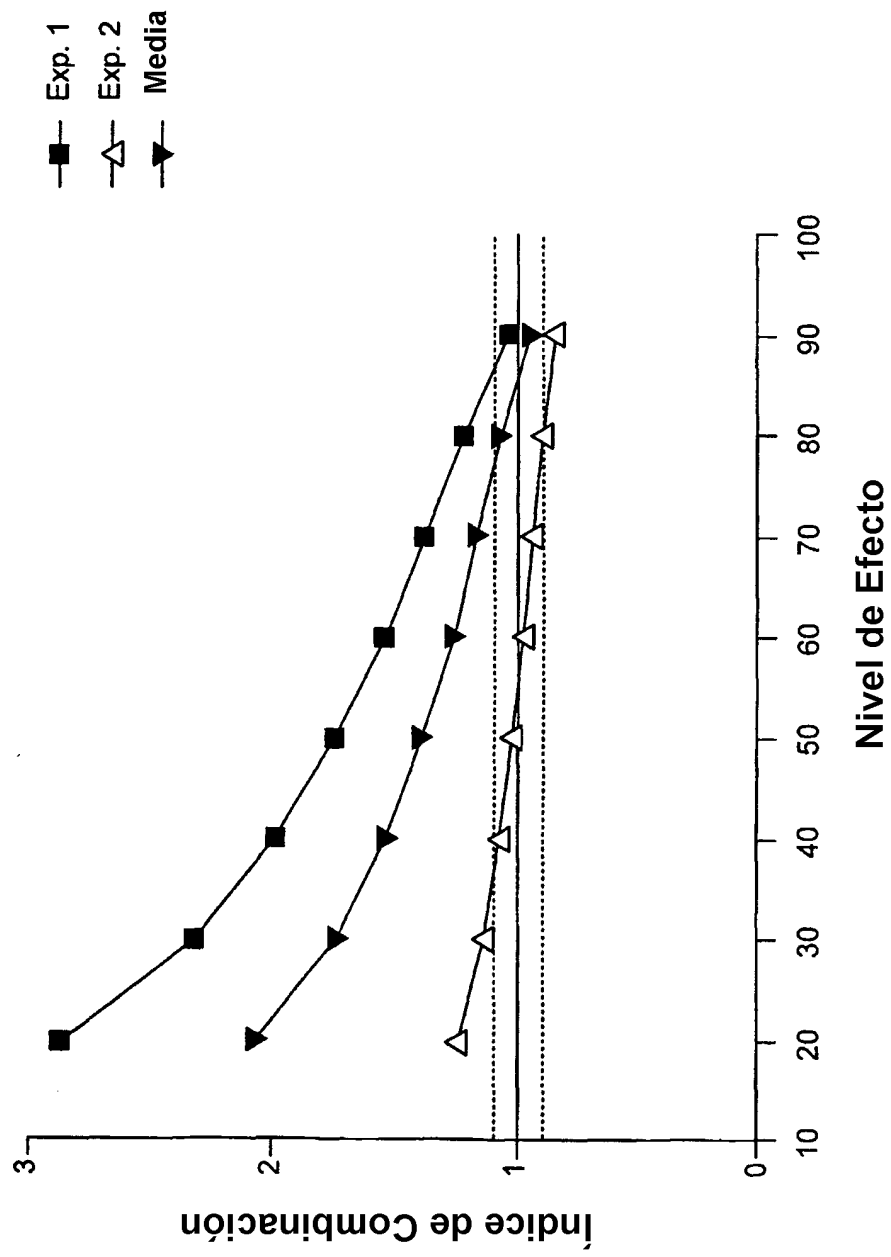


Fig. 13

Comparación en el Test de Kruskal-Wallis con el Post-Test de Comparación Múltiple de Dunn	valor p
hulgG versus CAS-024	< 0,001
hulgG versus Bendamustina	< 0,05
hulgG versus CAS-024+Bendamustina	< 0,001
CAS-024 versus Bendamustina	> 0,05
CAS-024 vs CAS-024+Bendamustina	> 0,05
Bendamustina vs CAS-024+Bendamustina	< 0,01

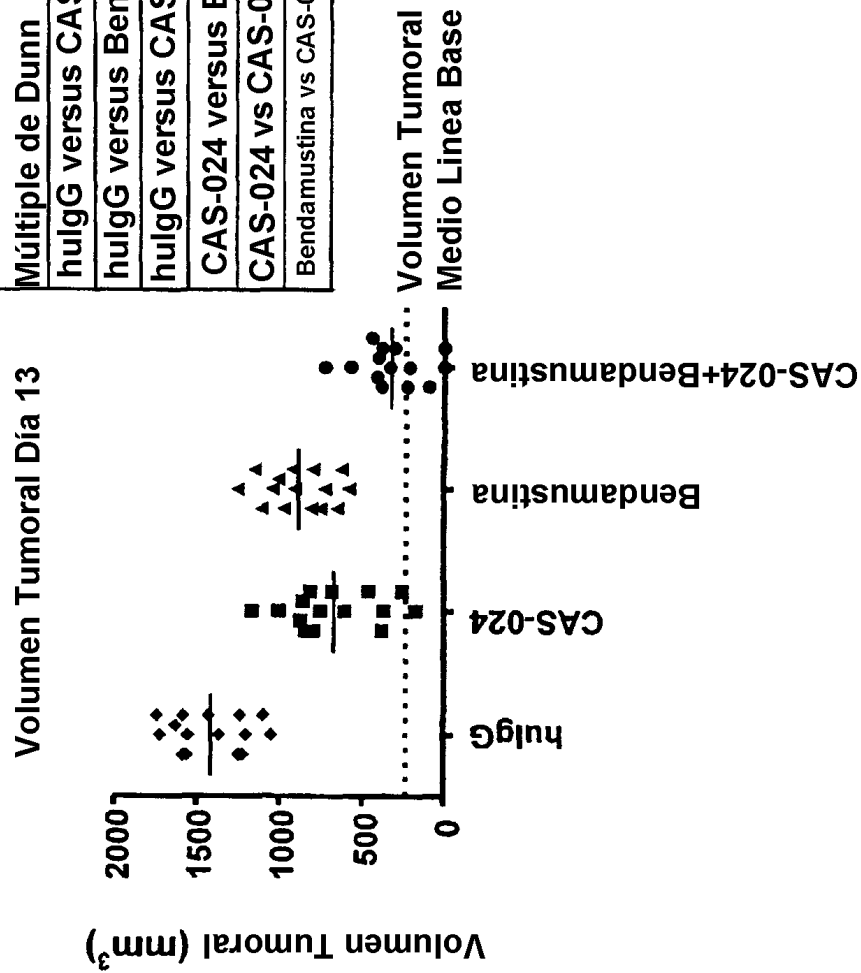


Fig. 14A

Comparación en el Test de Kruskal-Wallis con el Post-Test de Comparación Múltiple de Dunn	valor p
hulgG versus CAS-024	< 0,001
hulgG versus Bendamustina	< 0,05
hulgG versus CAS-024+Bendamustina	< 0,001
CAS-024 versus Bendamustina	> 0,05
CAS-024 vs CAS-024+Bendamustina	> 0,05
Bendamustina vs CAS-024+Bendamustina	< 0,01

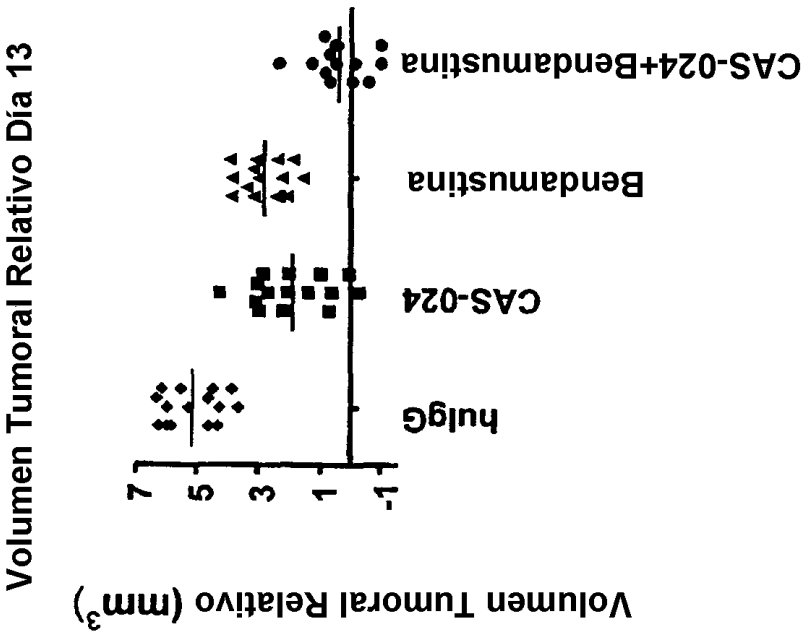


Fig. 14B

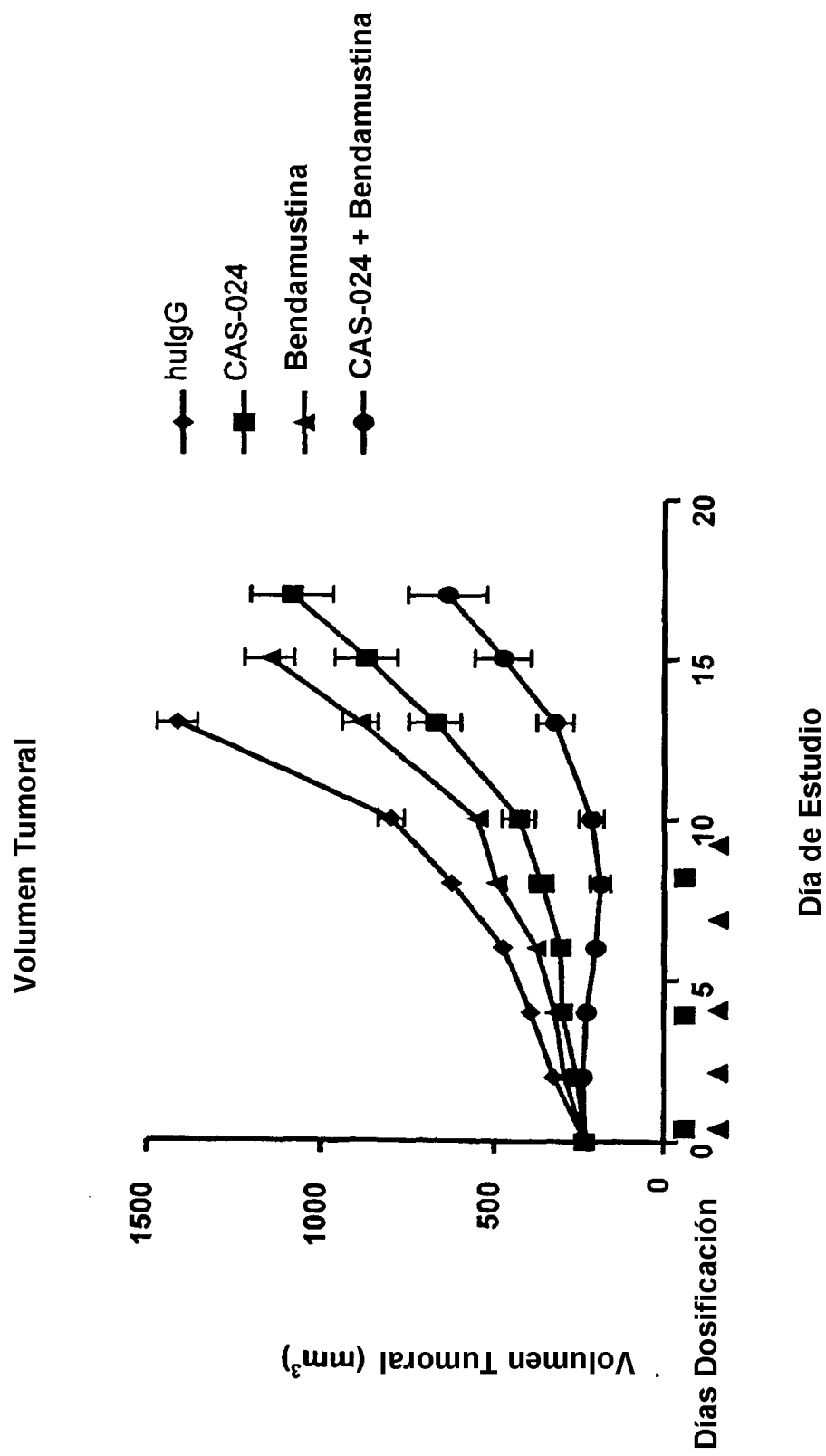


Fig. 15

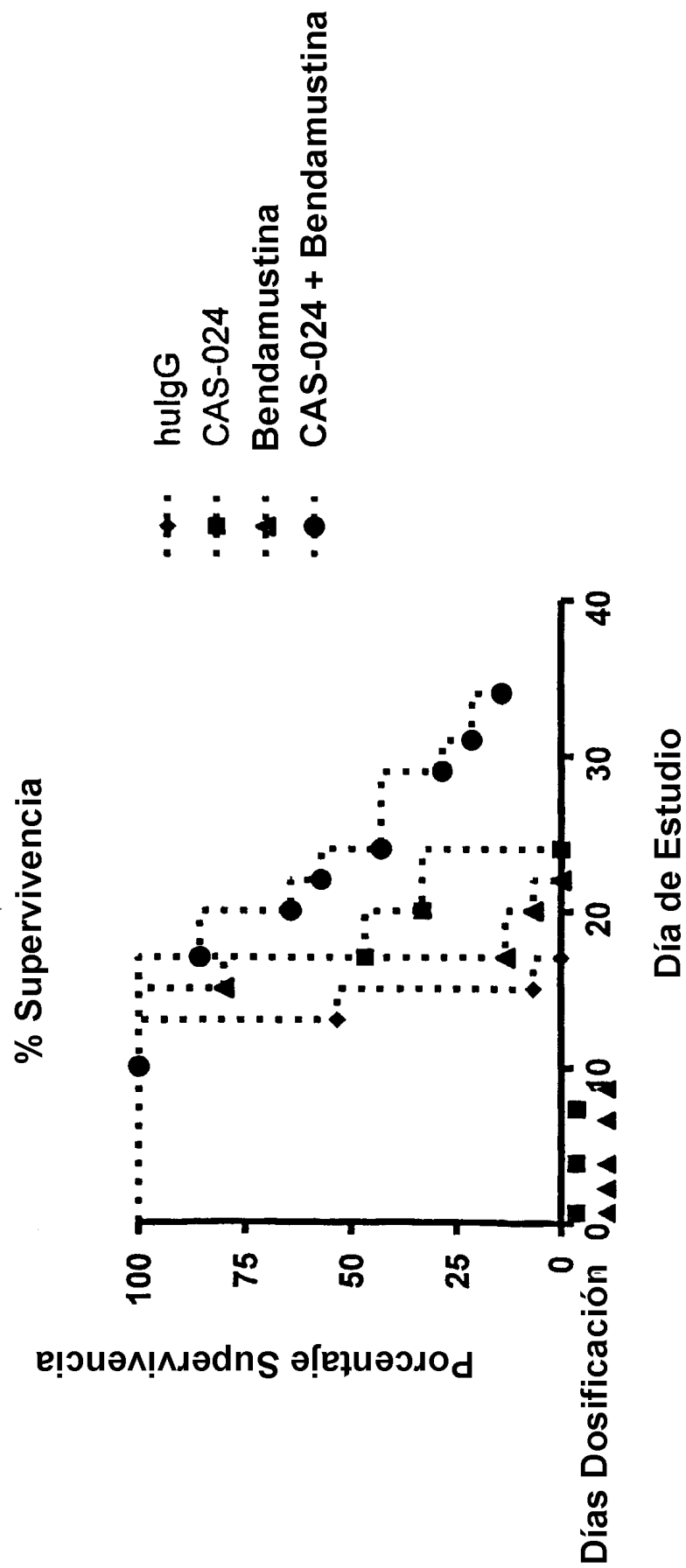


Fig. 16

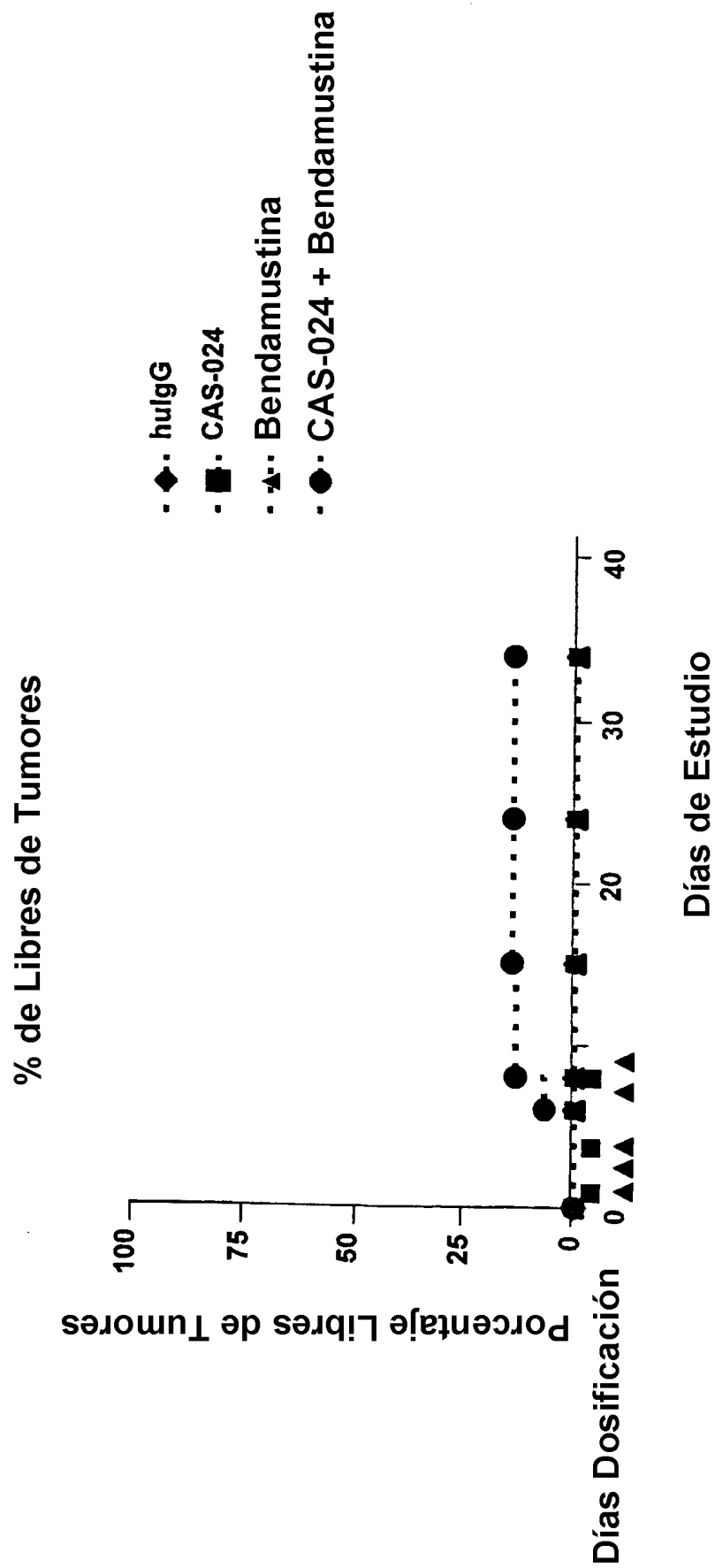


Fig. 17