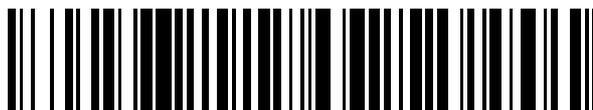


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 924**

51 Int. Cl.:

G01N 33/574 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

G01N 33/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2007** **E 11162598 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013** **EP 2405270**

54 Título: **Biomarcador IGFBP2**

30 Prioridad:

30.06.2006 US 818004 P

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

04.11.2013

73 Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907, US

72 Inventor/es:

WANG, YAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 427 924 T3

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

DESCRIPCIÓN

Biomarcador IGFBP2

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a procedimientos para determinar si un inhibidor del IGF1R es eficaz en un paciente que recibe el inhibidor, por ejemplo, para tratar el cáncer.

Antecedentes de la invención

Los factores de crecimiento insulinoideos, también conocidos como somatomedinas, incluyen el factor de crecimiento insulinoide 1 (IGF-1) y el factor de crecimiento insulinoide II (IGF-II) (Klapper, *et al.*, (1983) *Endocrinol.* 112:2215 y Rinderknecht, *et al.*, (1978) *Febs.Lett.* 89:283). Estos factores de crecimiento ejercen una actividad mitógena sobre diversos tipos de células, incluidas células tumorales (Macaulay, (1992) *Br. J. Cancer* 65:311), al unirse a un receptor común llamado receptor del factor de crecimiento insulinoide 1 (IGF1R) (Sepp-Lorenzino, (1998) *Breast Cancer Research and Treatment* 47:235). La interacción de los IGF con el IGF1R activa el receptor al desencadenar la autofosforilación del receptor en residuos de tirosina (Butler, *et al.*, (1998) *Comparative Biochemistry and Physiology* 121:19). Una vez activado, el IGF1R se puede unir a sustratos intracelulares tales como IRS-1 y Sch. El IRS-1 fosforilado puede activar la subunidad reguladora p85 de la cinasa PI3, dando lugar a la activación de varios sustratos posteriores, incluida la cinasa p70 S6 y la proteína cinasa B (Akt). La fosforilación de la Akt potencia a su vez la síntesis proteínica por medio de la activación de mTOR y desencadena efectos antiapoptóticos del IGF1R a través de la fosforilación y la inactivación de Bad. En paralelo a la señalización dirigida por la cinasa PI3, el reclutamiento de Grb2/SOS por IRS-1 o Shc fosforilados conduce al reclutamiento de Ras y la activación de la ruta Raf1/MEK/ERK y factores nucleares posteriores, que da lugar a la inducción de la proliferación celular. Claramente, la inhibición de la actividad en esta ruta sería un medio valioso por el que tratar enfermedades mediadas por cualquier miembro de esta ruta (p. ej., el IGF1R). Se ha demostrado que la inhibición de la actividad de IGF1R es un procedimiento valioso para tratar o evitar la aparición de cánceres humanos y otras enfermedades proliferativas. Por ejemplo, se ha demostrado la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento insulinoide I en varias líneas celulares cancerosas y tejidos tumorales. Del mismo modo, el seguimiento de la actividad de esta ruta es un marcador valioso del efecto de un inhibidor del IGF1R sobre los efectos posteriores de la ruta, p. ej., la proliferación de células malignas.

Otro modulador de la proliferación celular es el IGFBP2. Se ha identificado el IGFBP2 como un posible promotor de la proliferación de células malignas. La expresión del IGFBP2 depende, al menos en parte, de la activación del IGF1R mediada por el IGF1 (Martin *et al.*, *Endocrinology* (2007) 148(5): 2532-2541). Se ha relacionado la activación de la parte de cinasa PI3 de la ruta de señalización del IGF1R con la expresión del IGFBP2 (Martin *et al.* (2007)).

Actualmente, existen varios tratamientos antineoplásicos que se dirigen al IGF1R; por ejemplo, anticuerpos anti-IGF1R (véase, p. ej., el documento WO2003/100008). La valoración de la dosificación correcta que se ha de proporcionar a un sujeto que recibe un tratamiento inhibidor del IGF1R puede ser difícil usando la tecnología actual. Por ejemplo, un médico puede tener la necesidad de recurrir a medir el tamaño del tumor o la progresión del cáncer después de varias semanas o meses de tratamiento con el fin de determinar si la dosificación es correcta. Este procedimiento puede consumir tiempo y, por tanto, ser peligroso en vista del hecho de que determinados cánceres deben ser tratados rápida y eficazmente para conseguir un resultado terapéutico positivo (p. ej., la supervivencia). Por tanto, en la técnica existe una necesidad de determinar de forma rápida y cómoda si una dosificación dada es correcta.

El documento WO 2006/060419 divulga la fosforilación de IRS-1 como biomarcador para la selección de pacientes para tratamientos anti-IGF1R. El documento WO 2004/111603 divulga biomarcadores que incluyen el IGFBP-1 para predecir la respuesta a la quimioterapia usando doxorubicina y docetaxel.

Sumario de la invención

45 La presente invención aborda esta necesidad al proporcionar los procedimientos de la presente invención. Como se analiza en el presente documento, la presente invención proporciona un procedimiento sencillo y cómodo para realizar un seguimiento de la magnitud o la inhibición del sistema o la cascada del IGF1R en el organismo de un sujeto que recibe un tratamiento inhibidor del IGF1R mediante el seguimiento de los niveles de IGFBP2 en el organismo del sujeto durante el curso del tratamiento inhibidor. Se ha demostrado que el tratamiento de IGF1R hace que con el tiempo disminuyan los niveles de IGFBP2 en el organismo de un sujeto que recibe el inhibidor. La relación entre los niveles de niveles de IGFBP2 y el nivel de actividad en la cascada de señalización del IGF1R hacen de los niveles sanguíneos de IGFBP2 un indicador conveniente de la magnitud del efecto que un tratamiento inhibidor tiene sobre la cascada. También se ha demostrado que los niveles de IGFBP2 disminuyen en una cantidad máxima y que esta cantidad representa un objetivo farmacocinético conveniente. Un internista u otro facultativo que administra un inhibidor del IGF1R a un sujeto con una afección médica mediada por el IGF1R puede realizar a su vez un seguimiento de los niveles sanguíneos de IGFBP2 en el tiempo en el organismo del sujeto y, basándose en esta observación, decidir si se debería modificar el tratamiento de alguna manera, p. ej., si se debería aumentar, disminuir, mantener o retirar la dosificación.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un procedimiento para realizar un seguimiento del efecto de un inhibidor del IGF1R sobre la concentración de IGFBP2 en el organismo de un sujeto al que se le administra dicho inhibidor que comprende medir los niveles de IGFBP2 en el organismo del sujeto en el tiempo durante el curso de un tratamiento de dicho inhibidor. Estos datos clínicos/farmacocinéticos son valiosos para la evaluación tanto de la eficacia como de la dosificación (p. ej., la cantidad y/o la frecuencia) de una pauta terapéutica con inhibidor del IGF1R dada. En un ejemplo más específico, el procedimiento comprende (i) medir una concentración de IGFBP2 en el organismo de dicho sujeto antes del tratamiento con dicho inhibidor (p. ej., en un sujeto que no ha recibido antes tratamiento, nunca expuesto al inhibidor, o en un sujeto que está en medio de una pauta terapéutica en curso); (ii) administrar una o más dosis de dicho inhibidor a dicho sujeto; (iii) medir una concentración de IGFBP2 en el organismo de dicho sujeto después de dicha administración; (iv) comparar el nivel de IGFBP2 medido en la etapa (i) con el nivel de IGFBP2 medido en la etapa (iii). Por ejemplo, se determina que el inhibidor reduce la concentración de IGFBP2 si el nivel medido en la etapa (i) es mayor que la concentración medida en la etapa (iii); y en el que se determina que el inhibidor no reduce la concentración de IGFBP2 si el nivel medido en la etapa (i) no es mayor que la concentración medida en la etapa (iii).

La presente invención proporciona un procedimiento para realizar el seguimiento del efecto de un inhibidor del IGF1R sobre el receptor de IGF1 en el organismo de un sujeto al que se le administra dicho inhibidor que comprende evaluar los niveles de IGFBP2 en el organismo del sujeto en el tiempo como se define mediante las reivindicaciones; p. ej., en el que se determina que el inhibidor inhibe el receptor si se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen con el tiempo después de dicha administración; o en el que se determina que el inhibidor no inhibe el receptor si no se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen con el tiempo después de dicha administración. En un modo de realización de la invención, se determina que el inhibidor inhibe el receptor si se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen en al menos el 51 % con el tiempo después de una primera administración de dicho inhibidor; o en el que se determina que el inhibidor no inhibe el receptor si no se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen en al menos el 51 % con el tiempo después de una primera administración de dicho inhibidor. En un modo de realización de la invención, el procedimiento comprende (i) medir un nivel de IGFBP2 en el organismo de dicho sujeto antes del tratamiento con dicho inhibidor; (ii) medir un nivel de IGFBP2 en el organismo de dicho sujeto después de la administración de una o más dosis de dichos inhibidores; (iii) comparar el nivel de IGFBP2 medido en la etapa (i) con el nivel de IGFBP2 medido en la etapa (ii); en el que se determina que el inhibidor inhibe el receptor si se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen con el tiempo después de dicha administración; o en el que se determina que el inhibidor no inhibe el receptor si no se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen con el tiempo después de dicha administración. En un modo de realización de la invención, el inhibidor del IGF1R es un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente al IGF1R.

La presente invención también proporciona un procedimiento para evaluar la dosificación de un inhibidor del IGF1R administrada a un sujeto como se define en las reivindicaciones que comprende evaluar los niveles de IGFBP2 en el organismo del sujeto en el tiempo; en el que se determina que dicha dosificación es insuficiente si no se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen en el menos el 51 % con el tiempo después de dicha administración; o en el que se determina que dicha dosificación es suficiente si se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen en al menos el 51 % con el tiempo después de dicha administración. En un modo de realización de la invención, el procedimiento comprende: (i) medir un nivel de IGFBP2 en el organismo de dicho sujeto antes del tratamiento con dicho inhibidor; (ii) medir un nivel de IGFBP2 en el organismo de dicho sujeto después de la administración de una o más dosis de dicho inhibidor; (iii) comparar el nivel de IGFBP2 medido en la etapa (i) con el nivel de IGFBP2 medido en la etapa (ii); en el que se determina que dicha dosificación es insuficiente si no se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen en al menos el 51 % con el tiempo después de dicha administración; o en el que se determina que dicha dosificación es suficiente si se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen en al menos el 51 % con el tiempo después de dicha administración. Por ejemplo, en un modo de realización de la invención, si se determina que la dosificación es aceptable, se mantiene al sujeto en una pauta terapéutica que comprende la administración de la dosis evaluada.

La presente invención comprende además un procedimiento para determinar si un sujeto que padece cáncer tiene un cáncer que responde a un inhibidor del IGF1R como se define en las reivindicaciones, que comprende administrar dicho inhibidor a dicho sujeto y evaluar los niveles de IGFBP2 en el organismo del sujeto en el tiempo; en el que se determina que dicha afección no responde a dicho inhibidor si no se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen con el tiempo después de dicha administración. En un modo de realización de la invención, el procedimiento comprende: (i) medir un nivel de IGFBP2 en el organismo de dicho sujeto antes del tratamiento con dicho inhibidor; (ii) medir un nivel de IGFBP2 en el organismo de dicho sujeto después de la administración de una o más dosis de dicho inhibidor; (iii) comparar el nivel de IGFBP2 medido en la etapa (i) con el nivel de IGFBP2 medido en la etapa (ii); en el que se determina que dicho cáncer no responde a dicho inhibidor si no se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen con el tiempo después de dicha administración.

Por ejemplo, el sujeto está sometido a una pauta terapéutica que comprende administrar el inhibidor del IGF1R, p. ej., a una dosificación de 0,3, 1, 3, 10 o 20 mg/kg una vez por semana.

Se divulga además un procedimiento para tratar una afección médica en un sujeto mediada por la expresión o la actividad del IGF1R que comprende: (i) medir un nivel de IGFBP2 en el organismo de dicho sujeto antes de cualquier administración de un inhibidor del IGF1R; (ii) administrar una o más dosis de un inhibidor del IGF1R a

dicho sujeto; (iii) medir un nivel de IGFBP2 en el organismo de dicho sujeto después de dicha administración; (iv) comparar el nivel de IGFBP2 medido en la etapa (i) con el nivel de IGFBP2 medido en la etapa (iii); y (v) aumentar la dosificación de dicho inhibidor si el nivel de IGFBP2 no disminuye en al menos el 51 % después de dicha administración. Si se alcanza el objetivo del 51 % se puede mantener la dosificación. Si los niveles de IGFBP2 disminuyen significativamente y de forma inaceptable por debajo del 51 % se puede reducir la dosificación.

También se divulga un procedimiento para seleccionar una dosis de un inhibidor del IGF1R que comprende administrar una dosis de dicho inhibidor a un sujeto con una afección médica mediada por la expresión o la actividad del IGF1R y evaluar los niveles de IGFBP2 en el organismo del sujeto; en el que se selecciona dicha dosificación si se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen en al menos el 51 % de un nivel de IGFBP2 medido antes de la primera administración de dicho inhibidor después de dicha administración. Por ejemplo, el procedimiento comprende (i) medir un nivel de IGFBP2 en el organismo de dicho sujeto antes del tratamiento con dicho inhibidor; (ii) administrar una o más dosis de dicho inhibidor a dicho sujeto (p. ej., en el que las dosis son de cantidad y frecuencia comunes); (iii) medir un nivel de IGFBP2 en el organismo de dicho sujeto después de dicha administración; y (iv) comparar el nivel de IGFBP2 medido en la etapa (i) con el nivel de IGFBP2 medido en la etapa (iii); en el que se selecciona dicha dosis si se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen en al menos el 51 % de un nivel de IGFBP2 medido antes de la primera administración de dicho inhibidor después de dicha administración. Por ejemplo, si se selecciona la dosis, se mantiene la pauta terapéutica que comprende la administración de la dosis.

En un modo de realización de cualquiera de las invenciones analizadas en el presente documento, el inhibidor del IGF1R es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente al IGF1R, p. ej., en el que el anticuerpo o fragmento comprende una o más regiones determinantes de la complementariedad (CDR) seleccionadas del grupo constituido por:

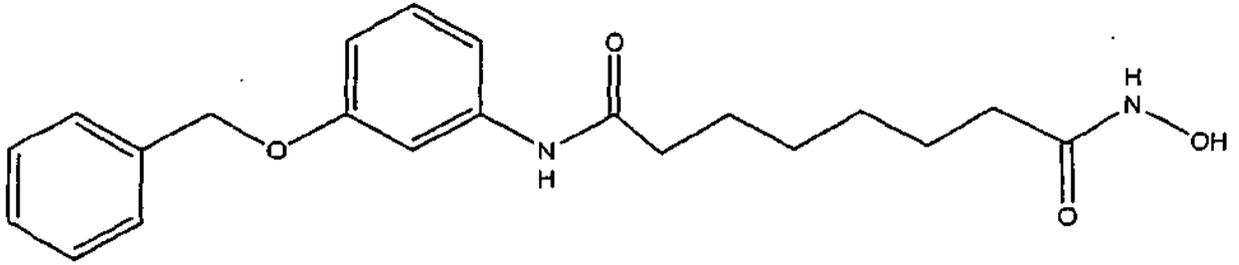
RASQSIGSSLH (SEC ID N°:) p. ej., que es CDR-L1;
 YASQSLS (SEC ID N°:) p. ej., que es CDR-L2;
 HQSSRLPHT (SEC ID N°:) p. ej., que es CDR-L3;
 SFAMH (SEC ID N°:) p. ej., que es CDR-H1
 GFTFSSFAMH (SEC ID N°:) p. ej., que es CDR-H1;
 VIDTRGATYYADSVKG (SEC ID N°:) p. ej., que es CDR-H2;
 LGNFYYGMDV (SEC ID N°:) p. ej., que es CDR-H3;

o un fragmento maduro de una cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de las SEC ID N°: 2, 4, 6 o 8; o un fragmento maduro de una cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de las SEC ID N°: 10 o 12; o una composición farmacéutica del mismo que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un modo de realización de cualquiera de las invenciones analizadas en el presente documento el sujeto padece, p. ej., osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, cualquier cáncer pediátrico, cáncer de riñón, leucemia, cáncer de células de transición de riñón, acromegalia, cáncer de vejiga, cáncer de Wilms, cáncer ovárico, cáncer pancreático, hiperplasia prostática benigna, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de hueso, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, sarcoma sinovial, tumores secretores de péptidos intestinales vasoactivos, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas, mieloma múltiple, plasmocitoma solitario, cáncer de células renales, retinoblastoma, tumores de células germinales, hepatoblastoma, carcinoma hepatocelular, melanoma, tumor rabdoide del riñón, sarcoma de Ewing, condrosarcoma, neoplasias malignas hematológicas, leucemia linfoblástica crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia mieloblástica crónica, enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia de células pilosas, leucemia mastocítica, neoplasia mastocítica, linfoma folicular, linfoma difuso de células grandes, linfoma de células del manto, linfoma de Burkitt, micosis fungoide, linfoma cutáneo de linfocitos T, trastornos mieloproliferativos crónicos, un tumor del sistema nervioso central, cáncer cerebral, glioblastoma, cáncer cerebral que no es glioblastoma, meningioma, adenoma de la pituitaria, schwannoma vestibular, un tumor neuroectodérmico primitivo, meduloblastoma, astrocitoma, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma, ependimoma y un trastorno mieloproliferativo, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de tiroides, cáncer de endometrio, cáncer carcinoide, tumores de células germinales, cáncer de hígado.

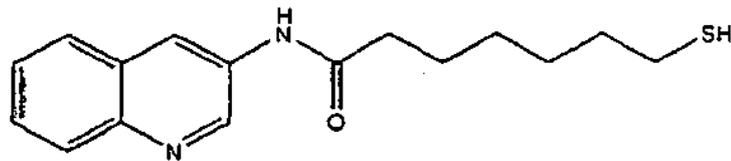
En un modo de realización de cualquiera de las invenciones analizadas en el presente documento, al sujeto también se le administra uno o más miembros seleccionados del grupo constituido por everolimus, trabectedina, abraxano, TLK 286, AV-299, DN-101, pazopanib, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, enzastaurina, vandetanib, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, un inhibidor de FLT-3, un inhibidor del VEGFR, un inhibidor de la EGFR TK, un inhibidor de la aurora cinasa, un modulador de la PIK-1, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de HDAC, un inhibidor de c-MET, un inhibidor de PARP, un inhibidor de Cdk, un inhibidor de la IGFR-TK, un anticuerpo anti-HGF, inhibidores de la cinasa PI3, un inhibidor de AKT, un inhibidor de JAK/STAT, un inhibidor del punto de control 1 o 2, un inhibidor de la cinasa de adhesión focal, un inhibidor de la cinasa de la cinasa Map (mek), un anticuerpo de VEGF trap, pemetrexed, erlotinib, dasatinib, nilotinib, decatanib, panitumumab, amrubicina, oregovomab, Lep-etu, nolatrexed, azd2171, batabulina,

ofatumumab, zanolimumab, edotecarina, tetrandrina, rubitecán, tesimalifeno, oblimersen, ticilimumab, ipilimumab, gosipol, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, cilengtida, gimatecán, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR, KRX-0402, lucantona, LY 317615, neuradiab, vitespan, Rta 744, Sdx 102, talampanel, atrasentan, Xr 311, romidepsina, ADS-100380,



5

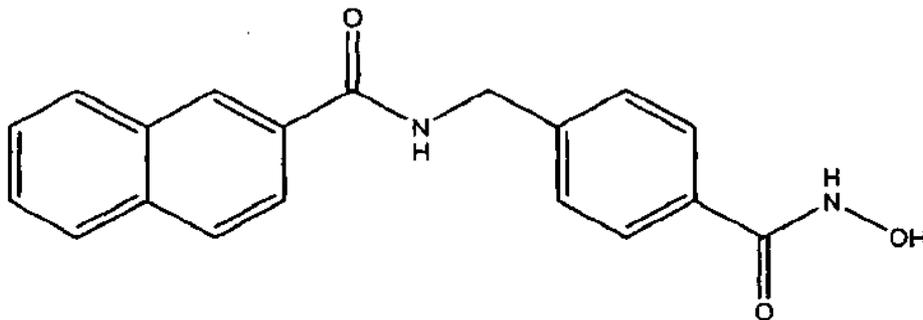
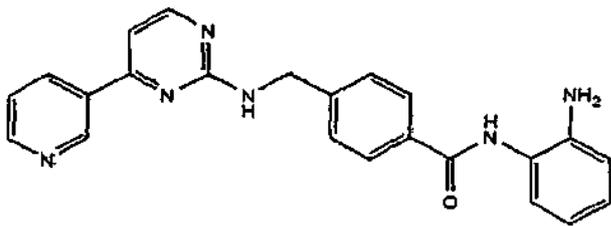
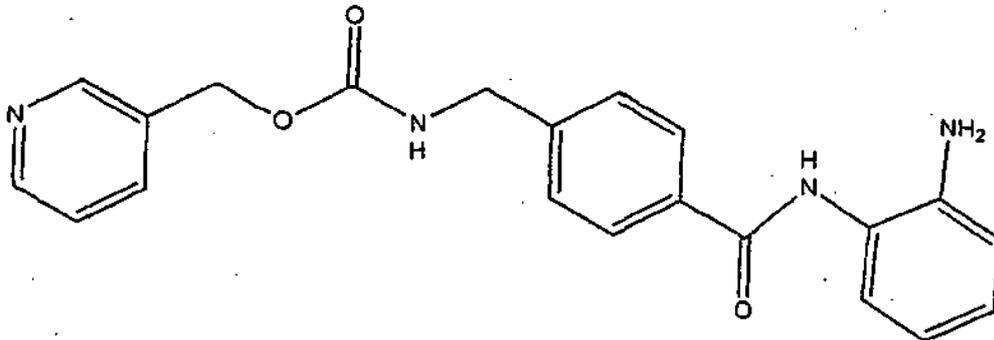
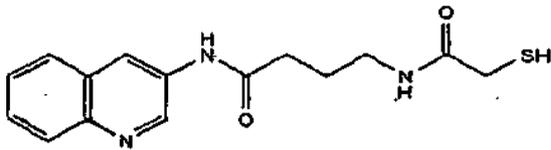
, CG-781, CG-1521,
556629,



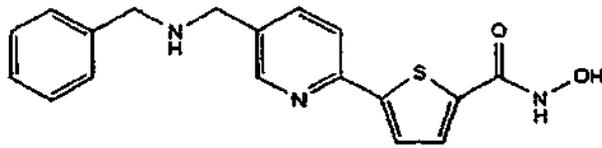
clamidocina,

, SB-

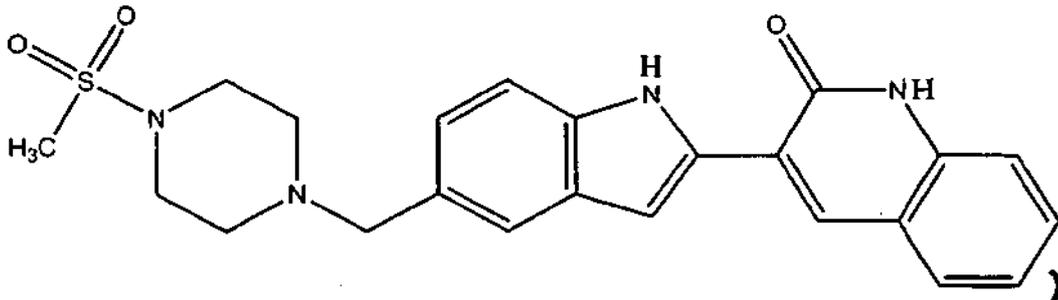
JNJ-16241199,



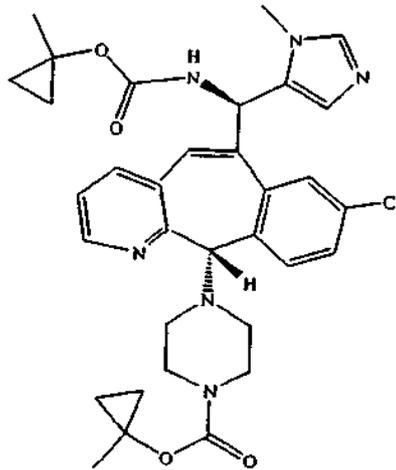
10



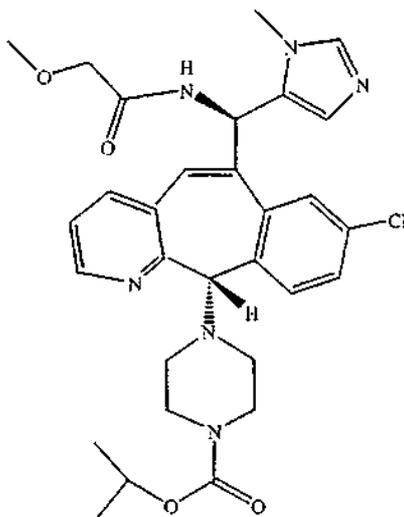
5 vorinostat, etopósido, gemcitabina, doxorrubicina, doxorrubicina liposómica, 5'-desoxi-5-fluorouridina, vincristina, temozolomida, ZK-304709, seliciclib; PD0325901, AZD-6244, capecitabina, ácido L-glutámico, N-[4-(2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il)etil)benzoil]-, sal disódica, heptahidrato, camptotecina, irinotecán; una combinación de irinotecán, 5-fluorouracilo y leucovorina; irinotecán marcado con PEG, tratamiento FOLFOX, tamoxifeno, citrato de toremifeno, anastrozol, exemestano, letrozol, DES (dietilestilbestrol), estradiol, estrógeno, estrógeno conjugado, bevacizumab, IMC-1C11, CHIR-258,



10 3-[5-(metilsulfonilpiperadinmetil)-indolil-quinolona, vatalanib, AG-013736, AVE-0005, la sal acetato de [D-Ser(Bu t) 6 ,Azgly 10] (acetato de piro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu t)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH₂ [C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄ (C₂H₄O₂)_x donde x = 1 a 2,4], acetato de goserelina, acetato de leuprolida, pamoato de triptorelina, sunitinib, malato de sunitinib, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, raloxifeno, bicalutamida, flutamida, nilutamida, acetato de megestrol, CP-724714; TAK-165, HKI-272, erlotinib, lapatanib, canertinib, anticuerpo ABX-EGF, erbitux, EKB-569, PKI-166, GW-572016, lonafanib,



15



BMS-214662, tipifarnib; amifostina, NVP-LAQ824, suberoilánilida de ácido hidroxámico, ácido valproico, tricostatina
 A, FK-228, SU 11248, sorafenib, KRN951, aminoglutetimida, amsacrina, anagrelida, L-asparaginasa, vacuna contra
 el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), bleomicina, buserelina, busulfano, carboplatino, carmustina, clorambucilo,
 5 cisplatino, cladribina, clodronato, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina,
 dietilestilbestrol, epirrubicina, fludarabina, fludrocortisona, fluoximesterona, flutamida, hidroxíurea, idarrubicina,
 ifosfamida, imatinib, leucovorina, leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, melfalán, 6-mercaptapurina,
 mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, octreotida, oxaliplatino, pamidronato,
 10 pentostatina, plicamicina, porfímero, procarbazona, raltitrexed, rituximab, streptozocina, tenipósido, testosterona,
 talidomida, tioguanina, tiotepa, tretinoína, vindesina, ácido 13-cis-retinoico, mostaza de fenilalanina, mostaza de
 uracilo, estramustina, altretamina, floxuridina, 5-desoxiuridina, arabinósido de citosina, 6-mecaptapurina,
 desoxicoformicina, calcitriol, valrubicina, mitramicina, vinblastina, vinorelbina, topotecán, razoxina, marimastat, COL-
 3, neovastat, BMS-275291, escualamina, endostatina, SU5416, SU6668, EMD121974, interleucina-12, IM862,
 15 angiostatina, vitaxina, droloxifeno, idoxifeno, espirolactona, finasterida, cimitidina, trastuzumab, denileucina diftiox,
 gefitinib, bortezimib, paclitaxel, paclitaxel sin cromóforos, docetaxel, epitilona B, BMS-247550, BMS-310705,
 droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, pipendoxifeno, ERA-923, arzoxifeno, fulvestrant, acolbifeno, lasofoxifeno, idoxifeno,
 TSE-424, HMR-3339, ZK186619, topotecán, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, rapamicina, 40-O-(2-
 hidroxietil)-rapamicina, temsirolimus, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696,
 20 LY293684, LY293646, wortmanina, ZM336372, L-779,450, PEG-filgrastim, darbepoetina, 5-fluorouracilo,
 eritropoyetina, factor estimulador de colonias de granulocitos, zolendronato, prednisona, cetuximab, factor
 estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos, histrelina, interferón alfa-2a pegilado, interferón alfa-2a,
 interferón alfa-2b pegilado, interferón alfa-2b, azacitidina, PEG-L-asparaginasa, lenalidomida, gemtuzumab,
 hidrocortisona, interleucina-11, dexrazoxano, alemtuzumab, ácido todo-transretinoico, cetoconazol, interleucina-2,
 25 megestrol, inmunoglobulina, mostaza nitrogenada, metilprednisolona, ibritumomab tiuxetán, andrógenos, decitabina,
 hexametilmelamina, bexaroteno, tosítumomab, trióxido arsénico, cortisona, editronato, mitotano, ciclosporina,
 daunorrubicina liposomal, asparaginasa de Erwinia, estroncio 89, casopitant, netupitant, antagonistas del receptor
 NK-1, palonosetrón, aprepitant, difenhidramina, hidroxizina, metoclopramida, lorazepam, alprazolam, haloperidol,
 droperidol, dronabinol, dexametasona, metilprednisolona, proclorperazina, granisetron, ondansetrón, dolasetron,
 30 tropisetron, pegfilgrastim, eritropoyetina, epoetina alfa y darbepoetina alfa. En un modo de realización de cualquiera
 de las invenciones analizadas en el presente documento se determina el nivel de IGFBP2 usando un
 radioinmunoensayo (RIA), una transferencia de bandas western o un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas
 (ELISA) de una muestra del paciente. Además, en un modo de realización de cualquiera de las invenciones
 analizadas en el presente documento la muestra que se evalúa para determinar la concentración de IGFBP2 es
 35 sangre o plasma del paciente.

35 Descripción detallada de la invención

Como se analiza en el presente documento, se ha demostrado que los niveles de IGFBP2 son un marcador
 farmacocinético muy útil de la magnitud en la que un inhibidor del IGF1R inhibe la ruta del IGF1R en las células (p.
 ej., células malignas) en el organismo de un sujeto. Estos datos proporcionan información que es valiosa para un
 clínico en la evaluación de la idoneidad de una dosificación del inhibidor dada. Si, a la vista de los niveles de IGFBP2
 40 observados, se considera, con el criterio experto del clínico, que la ruta del IGF1R no está lo suficientemente
 inhibida, entonces se puede aumentar la dosificación. Si la dosificación y la inhibición de la ruta se consideran
 suficientes, entonces se puede mantener la dosificación. Si se considera que la dosificación en la inhibición de la
 ruta es demasiado alta, se puede reducir la dosificación.

Se ha determinado que en el punto en que los niveles de IGFBP2 disminuyen en la sangre de un sujeto en al menos el 51 % (p. ej., al menos el 52 %, al menos el 53 %, al menos el 54 %, al menos el 55 %, al menos el 56 %, al menos el 57 %, al menos el 58 %, al menos el 59 %, al menos el 60 %, al menos el 61 %, al menos el 62 %, al menos el 63 %, al menos el 64 %, al menos el 65 %, al menos el 66 %, al menos el 67 %, al menos el 68 %, al menos el 69 %, al menos el 70 %, al menos el 71 %, al menos el 72 %, al menos el 73 %, al menos el 74 %, al menos el 75 %, al menos el 76 %, al menos el 77 %, al menos el 78 %, al menos el 79 %, al menos el 80 %, al menos el 81 %, al menos el 82 %, al menos el 83 %, al menos el 84 %, al menos el 85 %, al menos el 86 %, al menos el 87 %, al menos el 88 %, al menos el 89 %, al menos el 90 %, al menos el 91 %, al menos el 92 %, al menos el 93 %, al menos el 94 %, al menos el 95 %, al menos el 96 %, al menos el 97 %, al menos el 98 %, al menos el 99 % o el 100 %) durante el curso de una pauta de tratamiento con inhibidor del IGF1R (p. ej., un anticuerpo anti-IGF1R como se analiza en el presente documento), los receptores del organismo del sujeto están sustancialmente saturados con el inhibidor. Este punto hace el 51 % un objetivo farmacocinético muy útil en el tratamiento de cualquier enfermedad mediada por la expresión o la actividad del IGF1R con un inhibidor del IGF1R. Se puede usar el objetivo del 51 % o cualquiera de los porcentajes objetivo analizados anteriormente (p. ej., al menos el 60 %, al menos el 70 %, etc.) en el objetivo en relación con cualquiera de los procedimientos analizados en el presente documento. Cualquiera de estos modos de realización forma parte de la presente invención.

Además, un aspecto de la invención incluye determinar si un paciente presenta niveles elevados de IGFBP2. Como se analiza en el presente documento, se han correlacionado los niveles de IGFBP2 de un paciente con el tamaño del tumor: niveles más elevados de IGFBP2 se correlacionan con un tamaño mayor del tumor y viceversa.

Los términos proteína de unión al factor de crecimiento insulinoide 2, IGFBP-2, IBP-2 o proteína de unión a IGF 2 son bien conocidos en la técnica. En un modo de realización de la invención, un IGFBP2 es humano, p. ej., que comprende la siguiente secuencia de aminoácidos:

```
MLPRVGC PAL PLPPPLLLPL LPLLLLLLGA SGGGGGARAE VLFRCPPCTP
ERLAACGPPF VAPPAVA AVA AGGARMPCAE LVREPGCGCC SVCARLEGEA CGVYTERCGQ
GLRCYPHPS ELPLQALVMG EGTCEKRRDA EYGASPEQVA DNGDDHSEGG LVENHVDSTM
NMLGGGGSAG RKPLKSGMKE LAVFREKVTE QHRQMGKGGK HHLGLEEPKK LRPPPARTPC

QQELDQVLER ISTMLPDER GPLEHLYSLH IPNCDKHGLY NLKQCKMSLN GQRGECWCVN
PNTGKLIQGA PTIRGDPECH LFYNEQQEAR GVHTQRMQ (SEQ ID NO: 105)
```

Véanse también el número de referencia de UniProtKB/Swiss-Prot P18065, el número de referencia de Genbank NP_000588, los números de referencia IPI00297284.1 y M35410 y el número de referencia de EMBL A09809.

El término "IGF1R" o "receptor del factor de crecimiento insulinoide 1" o similar, incluye cualquier especie de IGF1R, p. ej., IGF1R humano.

En un modo de realización, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une "específicamente" al IGF1R (p. ej., IGF1R humano) se une con una Kd de aproximadamente 10^{-8} M o 10^{-7} M o un número inferior; o, en un modo de realización de la invención, con una Kd de aproximadamente $1,28 \times 10^{-10}$ M o un número inferior medido por Biacore o con una Kd de aproximadamente $2,05 \times 10^{-12}$ o un número inferior medido por KinExA. En otro modo de realización, un anticuerpo que se une "específicamente" al IGF1R humano se une exclusivamente al IGF1R humano y a ninguna otra proteína (p. ej., IGF1R no humano).

35 Inhibidores del IGF1R

Los términos "inhibidor del IGF1R" o "antagonista del IGF1R" o similares incluyen cualquier sustancia que reduzca la expresión, la unión de ligando (p. ej., la unión a IGF-1 y/o IGF-2), la actividad cinasa (p. ej., actividad de autofosforilación) o cualquier otra actividad biológica del IGF1R (p. ej., la mediación de la proliferación celular independiente de anclaje) que provoque una respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, sujeto o paciente que busca el administrador (tal como un investigador, médico o veterinario), lo que incluye cualquier alivio medible de los signos, síntomas y/o indicios clínicos de cáncer (p. ej., crecimiento del tumor) y/o la prevención, ralentización o detención de la progresión o la metástasis del cáncer (p. ej., neuroblastoma) en cualquier grado.

Un inhibidor del IGF1R que se administra a un paciente en un procedimiento descrito en el presente documento es cualquier anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente al receptor del factor de crecimiento insulinoide 1 (p. ej., IGF1R humano) o cualquier fragmento soluble del mismo (p. ej., anticuerpos monoclonales (p. ej., anticuerpos monoclonales totalmente humanos), anticuerpos policlonales, anticuerpos bispecíficos, fragmentos de anticuerpo Fab, fragmentos de anticuerpo F(ab)₂, fragmentos de anticuerpo Fv (p. ej., VH o VL), fragmentos de anticuerpo Fv monocatenarios, fragmentos de anticuerpo dsFv, anticuerpos humanizados, anticuerpos quiméricos o anticuerpos antiidiotípicos) tales como los divulgados en cualquiera de Burtrum et. al Cancer Research 63:8912-8921(2003); en las solicitudes de patente francesa FR2834990, FR2834991

y FR2834900 y en las solicitudes PCT con n.º de publicación WO 03/100008; WO 03/59951; WO 04/71529; WO 03/106621; WO 04/83248; WO 04/87756, WO 05/16970; y WO 02/53596.

- 5 Un inhibidor del IGF1R que se administra a un paciente en un procedimiento descrito en el presente documento es un anticuerpo anti-receptor del factor de crecimiento insulinoide 1 (IGF1R) aislado que comprende una cadena ligera 19D12/15H12 (LC)-C, D, E o F madura y una cadena pesada 19D12/15H12 (HC)-A o B madura (p. ej., LCF madura/HCA madura). Un inhibidor del IGF1R que se administra a un paciente en un procedimiento descrito en el presente documento es un anticuerpo aislado que se une específicamente al IGF1R que comprende una o más regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de cadena ligera 19D12/15H12-C, D, E o F y/o cadena pesada 19D12/15H12-A o B (p. ej., las 3 CDR de cadena ligera y las 3 CDR de cadena pesada).
- 10 A continuación se muestran las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de algunas cadenas de anticuerpos de la invención. El tipo de subrayado discontinuo indica el péptido señal. El tipo de subrayado continuo indica las CDR. El texto normal indica las regiones marco conservadas. Los fragmentos maduros o procesados carecen de péptido señal (estos fragmentos maduros y anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que incluyen estos fragmentos maduros forman parte de la presente invención junto con sus usos).
- 15 **Cadena ligera 19D12/15H12-C modificada (SEC ID Nº: 1)**

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

(SEC ID Nº: 2)

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

Cadena ligera 19D12/15H12-D modificada (SEC ID Nº: 3)

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

(SEC ID N°: 4)

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

Cadena ligera 19D12/15H12-E modificada (SEC ID N°: 5)

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

5

(SEC ID N°: 6)

ES 2 427 924 T3

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

Cadena ligera 19D12/15H12-F modificada (SEC ID Nº: 7)

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

(SEC ID Nº: 8)

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

5

Cadena pesada 19D12/15H12-A modificada (SEC ID Nº: 9)

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

(SEC ID Nº: 10)

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

Cadena pesada 19D12/15H12-B modificada (SEC ID Nº: 11)

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

5

(SEC ID Nº: 12)

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

5 El 21 de mayo de 2003 se depositaron líneas celulares que contienen plásmidos que comprenden un promotor de CMV enlazado de forma funcional a las cadena ligeras y pesadas 15H12/19D12 en la American Type Culture Collection (ATCC); 10801 University Boulevard; Manassas, Virginia 20110-2209. A continuación se describen el nombre de depósito y los números de referencia de la ATCC para las líneas celulares:

Promotor de CMV-15H12/19D12 LCC (κ)-

Nombre de depósito: "15H12/19D12 LCC (κ)";

N. ° de referencia de la ATCC: PTA-5217

Promotor de CMV-15H12/19D12 LCD (κ)-

10 Nombre de depósito: "15H12/19D12 LCD (κ)";

N. ° de referencia de la ATCC: PTA-5218

Promotor de CMV-15H12/19D12 LCE (κ)-

Nombre de depósito: "15H12/19D12 LCE (κ)";

N. ° de referencia de la ATCC: PTA-5219

15 Promotor de CMV-15H12/19D12 LCF (κ)-

Nombre de depósito: "15H12/19D12 LCF (κ)";

N. ° de referencia de la ATCC: PTA-5220

Promotor de CMV-15H12/19D12 HCA (γ 4)-

Nombre de depósito: "15H12/19D12 HCA (γ 4)"

20 N. ° de referencia de la ATCC: PTA-5214

Promotor de CMV-15H12/19D12 HCB (γ 4)-

Nombre de depósito: "15H12/19D12 HCB (γ 4)"

N. ° de referencia de la ATCC: PTA-5215

Promotor de CMV-15H12/19D12 HCA (γ 1)-

25 Nombre de depósito: "15H12/19D12 HCA (γ 1)";

N. ° de referencia de la ATCC: PTA-5216

30 Tras la concesión de la patente se retirarán todas las restricciones sobre el acceso a las líneas celulares depositadas en la ATCC. La presente invención incluye procedimientos y composiciones (p. ej., cualquiera divulgado en el presente documento) que comprenden anticuerpos anti-IGF1R y fragmentos de unión a antígeno de los mismos que comprenden cualquiera de las cadenas de inmunoglobulina ligeras y/o pesadas o fragmentos maduros de las mismas situadas en cualquiera de los plásmidos anteriores depositados en la ATCC.

En un modo de realización de la invención, el inhibidor del IGF1R es un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende una o más (p. ej., 3) de las siguientes secuencias de CDR:

- 5 RASQSIGSSLH (SEC ID N°: 99);
 YASQSLS (SEC ID N°: 100);
 HQSSRLPHT (SEC ID N°: 101);
 SFAMH (SEC ID N°: 102);
 VIDTRGATYYADSVKG (SEC ID N°: 103);
 LGNFYYGMDV (SEC ID N°: 104).

10 Por ejemplo, en un modo de realización de la invención, una cadena ligera de inmunoglobulina comprende 3 CDR y/o una cadena pesada de inmunoglobulina comprende 3 CDR.

15 En un modo de realización, un anticuerpo que se une "específicamente" al IGF1R humano se une con una Kd de aproximadamente 10^{-8} M o 10^{-7} M o un número inferior; o, en un modo de realización de la invención, con una Kd de aproximadamente $1,28 \times 10^{-10}$ M o un número inferior medido por Biacore o con una Kd de aproximadamente $2,05 \times 10^{-2}$ o un número inferior medido por KinExA. En otro modo de realización, un anticuerpo que se une "específicamente" al IGF1R humano se une exclusivamente al IGF1R humano y a ninguna otra proteína a niveles significativos o detectables.

Un inhibidor del IGF1R que se administra a un paciente en un procedimiento descrito en el presente documento comprende cualquier cadena ligera de inmunoglobulina y/o una cadena pesada de inmunoglobulina como se describe en la solicitud internacional publicada N. ° WO 2002/53596.

20 Por ejemplo, en un modo de realización, el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por las SEC ID N°: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 47 y 51 como se describe en el documento WO 2002/53596 y/o una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por las SEC ID N°: 4, 8, 12, 16, 20, 24, 45 y 49 como se describe en el documento WO 2002/53596. En un modo de realización, el anticuerpo
 25 comprende una cadena pesada y/o ligera seleccionada de entre las de un anticuerpo 2.12.1; 2.13.2; 2.14.3; 3.1.1; 4.9.2; y 4.17.3 del documento WO 2002/53596.

Un inhibidor del IGF1R que se puede administrar a un paciente comprende cualquier cadena ligera de inmunoglobulina y/o una cadena pesada de inmunoglobulina como se describe en la solicitud internacional publicada N. ° WO 2003/59951.

30 Por ejemplo, en un modo de realización, el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por las SEC ID N°: 54, 61 y 65 como se describe en el documento WO 2003/59951 y/o una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por las SEC ID N°: 69, 75, 79 y 83 como se describe en el documento WO 2003/59951.

35 Un inhibidor del IGF1R que se puede administrar a un paciente comprende cualquier cadena ligera de inmunoglobulina y/o una cadena pesada de inmunoglobulina como se describe en la solicitud internacional publicada N. ° WO 2004/83248.

40 Por ejemplo, en un modo de realización, el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por las SEC ID N°: 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141 y 143 como se describe en el documento WO 2004/83248 y/o una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por las SEC ID N°: 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140 y 142 como se describe en el documento WO 2004/83248. En un modo de realización, el anticuerpo
 45 comprende una cadena ligera y/o pesada seleccionada de las de PINT-6A1; PINT-7A2; PINT-7A4; PINT-7A5; PINT-7A6; PINT-8A1; PINT-9A2; PINT-11A1; RINT-11A2; PINT-11A3; PINT-11A4; PINT-11A5; PINT-11A7; PINT-12A1; PINT-12A2; PINT-12A3; PINT-12A4 y PINT-12A5 del documento WO 2004/83248.

Un inhibidor del IGF1R que se puede administrar a un paciente comprende cualquier cadena ligera de inmunoglobulina y/o una cadena pesada de inmunoglobulina como se describe en la solicitud internacional publicada N. ° WO 2003/106621.

50 Por ejemplo, en un modo de realización, el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por las SEC ID N°: 8-12, 58-69, 82-86, 90, 94, 96, 98, como se describe en el documento WO 2002/106621 y/o una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por las SEC ID N°: 7, 13, 70-81, 87, 88, 92 como se describe en el documento WO 2003/106621.

55 Un inhibidor del IGF1R que se puede administrar a un paciente comprende cualquier cadena ligera de inmunoglobulina y/o una cadena pesada de inmunoglobulina como se describe en la solicitud internacional publicada

N.º WO 2004/87756.

Por ejemplo, en un modo de realización, el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEC ID N.º: 2 como se describe en el documento WO 2004/87756 y/o una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEC ID N.º: 1 como se describe en el documento WO 2004/87756.

5

Un inhibidor del IGF1R que se puede administrar a un paciente comprende cualquier cadena ligera de inmunoglobulina y/o una cadena pesada de inmunoglobulina como se describe en la solicitud internacional publicada N.º WO 2005/16970.

10

Por ejemplo, en un modo de realización, el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de las SEC ID N.º: 6 o 10 como se describe en el documento WO 2005/16970 y/o una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEC ID N.º: 2 como se describe en el documento WO 2005/16970.

15

En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-IGF1R de la invención o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por:

```

1  grlgcawrsl rlscaasgft fsdymswir qapggkglewv syisssgstr
51  dyadsvkgrf tisrdnakns lyiqmnsira edtavyycvr dgvettfyyy
101  yygmdvwgqg ttvtvssast kgpsvfplap csrstsesta algclvkdyf
151  pepvtvswns galtsgvhtf psca
    
```

(SEQ ID NO: 13)

```

1  vqlllesgggl vqpggslrls ctasgftfss yamnwvrqap gkglewvsai
51  sgsgggtfya dsvkgrftis rdnsrttlyl qmnsiraedt avyycakdlg
101  wdsyyyyyyg mdvwgqggtv tvss
    
```

(SEQ ID NO: 14)

```

1  gpqlvlpset lsltctvsagg sisnyywwi rqpaggkglew igriytsqsp
51  nynpslksrv tmsvdtsknq fslklsvta adtavyycav tiifgvviifd
101  ywgqgtlvtv ss
    
```

(SEQ ID NO: 15)

```

1  evqillesggg lvqpggslrl scaasgftfs syanswvrqa pgkglewvsa
51  isgsggityy adsvkgrfti srnskntly lqmnsiraed tavyycakdl
101  gygdfyyyyy gmdvwgqggt tvvss
    
```

(SEQ ID NO: 16)

```

1  pglvlpsetl sltctvsagg issyywwir qppggkglewi gyiyyqgstn
51  ynpslksrvt isvdtsknqf slklssvtaa ctavyycart ysssfyyqgm
101  dvwgqgttvt vss
    
```

(SEQ ID NO: 17)

```

1  evqillesggg lvqpggslrl scaasgftfs syanswvrqa pgkglewvsg
51  itgsggstyy adsvkgrfti srnskntly lqmnsiraed tavyycakdp
101  gttvimswfd pwgqgtlvtv ss
    
```

(SEQ ID NO: 18)

En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-IGF1R de la invención o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por:

20

1 asvgdrvtft crasqdirrd lgwyqqkpgk apkriiyaas rlqsgvpsrf
 51 sgsqsgteft ltisslqped fatyyclqhn nyprtfqggt eveiirtvaa
 101 psvfifppsd eqlksgtasv vcllnnfypr eakvqw

(SEQ ID NO: 19)

1 diqmtqfpps lsasvgdrvt itorasqgir ndlgwyqgkp gkapkriiya
 51 asrlhrqgps rfsqsgsgte fttlisslqp edfatyyclq hnsypcsfgc
 101 gtkleik

(SEQ ID NO: 20)

1 ssslsvgdr vtftcrasqd irrdlgwyqq kpgkapkrii yaasrlqsgv
 51 psrfsqsgsg teftltissl qpedfatyyc lqhnnyprtf qggteveeir

(SEQ ID NO: 21)

1 diqmtqspss lsasvgdrvt itorasqgir sdlgwfqqkp gkapkriiya
 51 asklhrqgps rfsqsgsgte fttlissrlqp edfatyyclq hnsypltfgg
 101 gtkveik

(SEQ ID NO: 22)

1 gdrvtitera sqsistflnw yqkpgkapk llihvasslq ggvsprfsgs
 51 gsgtdftlti sslqpedfat yycqqsynap ltfgggtkve ik

(SEQ ID NO: 23)

1 ratlscrasq svrgrylawy qqkpgqapri liygassrat gipdrfsgsg
 51 sgtddftltis rlepedfavf yocqygsspr tfgggtkvei k

(SEQ ID NO: 24)

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

1 mcmrvpaqll gllllwfpga rcdiqmtqsp ssslsvgdr vtftcrasqg
 51 irrdlgwyqq kpgkapkrii yaasrlqsgv psrfsqsgsg teftltissl
 101 qpedfatyyc lqhnnyprtf qggtkveikr tvaapsvfif ppsdeqlksg
 151 tasvvcclnn fypreakvqw kvdnalqsgn sqesvteqds kdstyslssst
 201 ltliskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec;

(SEQ ID NO: 25)

1 mcmrvpaqll gllllwfpga rcdiqmtqsp ssslsvgdr vtftcrasqd
 51 irrdlgwyqq kpgkapkrii yaasrlqsgv psrfsqsgsg teftltissl
 101 qpedfatyyc lqhnnyprtf qggtkveikr tvaapsvfif ppsdeqlksg
 151 tasvvcclnn fypreakvqw kvdnalqsgn sqesvteqds kdstyslssst
 201 ltliskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec ;

(SEQ ID NO: 26)

1 mcmrvpaqll gllllwfpga rcdiqmtqsp ssslsvgdr vtftcrasqg
 51 irrdlgwyqq kpgkapkrii yaasrlqsgv psrfsqsgsg teftltissl
 101 qpedfatyyc lqhnnyprtf qggtkleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg
 151 tasvvcclnn fypreakvqw kvdnalqsgn sqesvteqds kdstyslssst
 201 ltliskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec ;

(SEQ ID NO: 27)

5

10

1 mdmrvpaqlh gllllwfpga rcdiqmtqfp sslsasvqdr vtitcrasgg
 51 irndlgwyqq kpgkapkrli yaasrlhrqv psrfsqsgsg teftltissl
 101 qpedfatyvc lqhnsypcsf gqgkklkkr tvaapsvfif ppsdeqlksg
 151 tasvvcinn fybreakvw kvdnalqsgn sqesvteqds kdstyslssst
 201 itlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec

(SEC ID N°: 28). En un modo de realización de la invención, la secuencia señal son los aminoácidos 1-22 de las SEC ID N°: 25-28. En un modo de realización de la invención, la región variable madura está subrayada. En un modo de realización de la invención, las CDR están en letra negrilla/cursiva. En un modo de realización de la invención, el anticuerpo anti-IGF1R de la invención o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una o más CDR (p. ej., 3 CDR de cadena ligera) como se describe anteriormente.

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

1 mefglswvfl vaiikgvqcg valvescqql vkpqqslrls caasgftfsd
 51 yymswirgap gkglewvysi sssgstriya dsvkgrftis rdnaknslyl
 101 qmnsdraedt avyycarvlr flewllyyyy yygmdivwqqq ttvtvssast
 151 kcpvsvflap csrstsesta algclvkdyf pepvtvswns galtsgvhtf
 201 pavlqssgly slssvvtvps snfgtqtytc nvdhkpsntk vdkterkcc
 251 vecppcpapp vagpsvflfp pkpkdtlmis rtpevtcvvv dvshedpevq
 301 fnwyvdgvev hnaktkpree qfnstfrvvs vltvvhqdlw ngkeykckvs
 351 nkglpapiekt tisktkgqpr epqvytlpps reemtknqvs ltclvkgyfyp
 401 sdiavewesn qpennyktt ppmldsdgsf flyskltvdk srwqgnvfsv
 451 csmhealhn hytqkslsls pgk ;

(SEQ ID NO: 29)

1 mefglswvfl vaiikgvqcg aqivescqql vkpqqslrls caasgftfsd
 51 yymswirgap gkglewvysi sssgstrdya dsvkgrftis rdnaknslyl
 101 qmnsdraedt avyycvrdgv ettfyyyyyq mdvwqqqttv tvssastkqp
 151 svflapcsr stsestaalg clvkdyfpep vtvswnsgal tsgvhtfpav
 201 lqssglysls svvtvpsnf gtqtytcnvd hkpsntkvdk tverkcvec
 251 pcpappvag psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevqfnw
 301 yvdgvevhna ktkpreeqfn stfrvsvlt vvhqdwlngk eykckvsnkg
 351 lpapiektis ktkgqprepq vyltppsree mtknqvsltc lvkgyfypsi
 401 avewesngqp ennykttppm ldsdgsffly skltvdksrw qqgnvfscsv
 451 mhealhnhyt qkslslspgk ;

(SEQ ID NO: 30)

1 mefglswvfl vaiikgvqcg vqllescqql vkpqqslrls caasgftfsd
 51 yamswvrgap gkglewvsai sqsggstyya dsvkgrftis rdnaknslyl
 101 qmnsdraedt avyycakqys sqwyyyyyyq mdvwqqqttv tvssastkqp
 151 svflapcsr stsestaalg clvkdyfpep vtvswnsgal tsgvhtfpav
 201 lqssglysls svvtvpsnf gtqtytcnvd hkpsntkvdk tverkcvec
 251 pcpappvag psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevqfnw
 301 yvdgvevhna ktkpreeqfn stfrvsvlt vvhqdwlngk eykckvsnkg
 351 lpapiektis ktkgqprepq vyltppsree mtknqvsltc lvkgyfypsi
 401 avewesngqp ennykttppm ldsdgsffly skltvdksrw qqgnvfscsv
 451 mhealhnhyt qkslslspgk ;

(SEQ ID NO: 31)

```

1  mefglswlfl  vailkgvqce  vqllesgggl  vqpggslrls  ctasgftfss
51  yamnwrcap  ckglewvsai  sgsggtfya  dsvkgrftis  rdnsrttlyl
101 qmnsiraedt  avyycakdlg  wsdsyyyyyg  mdvwgggttv  tvssastkqp
151 svfplapcsr  stsestaalg  clvkdyfpep  vtvswnsgal  tsgvhtfpav
201 lqssglysls  svvtvpssnf  gtqytycnvd  hkpsntkvdk  tverkccvec
251 ppcpappvag  psvflfppkp  kdtlmisrtp  evtcvvvdvs  hedpevqfnw
301 yvdgvevhna  ktkpreeqfn  sfrvsvlt  vvhqdwlngk  eykckvsnkq
351 lpapiektis  ktkgqprepq  vytlppsree  mtknqvsltc  lvkgfypsdi
401 avewesngqp  ennyktppm  ldsdgsffly  skltvdksrw  qqgnvfscsv
451 mhealhnhyt  qksisispqk

```

(SEC ID N°: 32). En un modo de realización de la invención, la secuencia señal son los aminoácidos 1-19 de las SEC ID N°: 29-32. En un modo de realización de la invención, la región variable madura está subrayada. En un modo de realización de la invención, el anticuerpo anti-IGF1R de la invención o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una o más CDR (p. ej., 3 CDR de cadena ligera) como se describe anteriormente.

En un modo de realización de la invención, el anticuerpo anti-IGF1R comprende una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 19-24 apareada con una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 13-18, respectivamente. En un modo de realización de la invención, el anticuerpo anti-IGF1R comprende una región variable de cadena ligera madura que comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 25 o 26 apareada con una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 29 o 30. En un modo de realización de la invención, el anticuerpo anti-IGF1R comprende una región variable de cadena ligera madura que comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 27 o 28 apareada con una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID N°: 31 o 32.

En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-IGF1R de la invención o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una cadena pesada o fragmento maduro o región variable de inmunoglobulina 2.12.1 fx (SEC ID N°: 33) (en un modo de realización de la invención, la secuencia líder está subrayada; en un modo de realización de la invención, las CDR están en letra negrilla/cursiva):

```

1  mefglswvfl  vailkgvocq  vqlvesgggl  vkpggslrls  caasgftfsd
51  yymswirqap  gkglewvsyi  sssgstrdya  dsvkgrftis  rdnaknslyl
101 qmnsiraedt  avyycardgv  ettfyyyyyg  mdvwgggttv  tvssastkqp
151 svfplapcsr  stsestaalg  clvkdyfpep  vtvswnsgal  tsgvhtfpav
201 lqssglysls  svvtvpssnf  gtqytycnvd  hkpsntkvdk  tverkccvec
251 ppcpappvag  psvflfppkp  kdtlmisrtp  evtcvvvdvs  hedpevqfnw
301 yvdgvevhna  ktkpreeqfn  sfrvsvlt  vvhqdwlngk  eykckvsnkq
351 lpapiektis  ktkgqprepq  vytlppsree  mtknqvsltc  lvkgfypsdi
401 avewesngqp  ennyktppm  ldsdgsffly  skltvdksrw  qqgnvfscsv
451 mhealhnhyt  qksisispqk

```

En un modo de realización de la invención, el anticuerpo anti-IGF1R de la invención o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende los aminoácidos 20-470 de 2.12.1 fx (SEC ID N°: 33).

En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-IGF1R de la invención o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende la región variable de cadena pesada madura de inmunoglobulina 2.12.1 fx (aminoácidos 20-144 o SEC ID N°: 33; SEC ID N°: 34):

```

q  vqlvesgggl  vkpggslrls  caasgftfsd  yymswirqap  gkglewvsyi  sssgstrdya  dsvkgrftis  rdnaknslyl  qmnsiraedt
avyycardgv  ettfyyyyyg  mdvwgggttv  tvss

```

En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-IGF1R de la invención o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende la cadena ligera o un fragmento maduro o región variable de inmunoglobulina 2.12.1 fx (SEC ID N°: 35) (en un modo de realización de la invención, la secuencia líder está subrayada; en un modo de realización de la invención, las CDR están en letra negrilla/cursiva):

```

1  mdmrvpagll  gllliwfpga  rdciqmtqsp  sslsasvqdr  vtitcrasqd
51  irrdlgwyqq  kpgkapkrli  yaasrlqsgv  prfsqsgsg  teftltissl
101 qpedefatyy  lqhnnyprtrf  gqgkveikr  tvaapsvfif  ppsdeqlksg
151 tasvvcllnn  fypreakvq  kvdnalqsgn  sqesvteqds  kdstyslss=
201 ltlskacyek  hkvyacevth  qgllsspvks  fnrgec

```

En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-IGF1R de la invención o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende los aminoácidos 23-236 de 2.12.1 fx (SEC ID N°: 35).

5 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-IGF1R de la invención o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende la región variable de cadena ligera de inmunoglobulina 2.12.1 fx (aminoácidos 23-130 de la SEC ID N°: 35; SEC ID N°: 36):

```
diqmtqsp sslsasvqdr vtitcrasqd irrdlgwyqq kpgkapkrli yaasrlqsgv
psrfsgsgsg teftltissl qpedfatyyc lqhnyprtf gqgkveikr
```

10 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-IGF1R o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende o consiste en una cadena de inmunoglobulina de cadena ligera que comprende o consiste en los aminoácidos 23-236 de 2.12.1 fx (SEC ID N°: 35) y una cadena de inmunoglobulina de cadena pesada que comprende o consiste en los aminoácidos 20-470 de 2.12.1 fx (SEC ID N°: 33).

En un modo de realización de la invención, el anticuerpo anti-IGF1R o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una o más CDR de 2.12.1 fx (p. ej., 3 CDR de cadena ligera y/o 3 CDR de cadena pesada) como se describe anteriormente.

15 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-IGF1R de la invención o fragmento de unión a antígeno del mismo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina 7C10 humanizada; versión 1 (SEC ID N°: 37):

```
1 dvvmtqsp ls lpvtpgepas iscrssqsiv hsnqntylqw ylkpqqspq
51 lliykvsnrl ygvpcdrfsgs gsgtdftlki srveaedvqv yycfqqshvp
101 wtfqgqtkve ik
```

20 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-IGF1R de la invención o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende la región variable de cadena ligera de inmunoglobulina 7C10 humanizada; versión 2 (SEC ID N°: 38):

```
1 divmtqsp ls lpvtpgepas iscrssqsiv hsnqntylqw ylkpqqspq
51 lliykvsnrl ygvpcdrfsgs gsgtdftlki srveaedvqv yycfqqshvp
101 wtfqgqtkve ik
```

En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-IGF1R de la invención o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina 7C10 humanizada; versión 1 (SEC ID N°: 39):

25

```
1 qvqlqesgpg lvkpsetlsl tctvsgysit ggylnwirq ppgkglewmg
51 yisydgtnny kpslkdrviti srdsknqfs lklssvtaad tavyycaryg
101 rvffdywgqg tlvtvss
```

En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-IGF1R de la invención o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina 7C10 humanizada; versión 2 (SEC ID N°: 40):

```
1 qvqlqesgpg lvkpsetlsl tctvsgysit ggylnwirq ppgkglewig
51 yisydgtnny kpslkdrviti srdsknqfs lklssvtaad tavyycaryg
101 rvffdywgqg tlvtvss
```

30 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-IGF1R de la invención o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina 7C10 humanizada; versión 3 (SEC ID N°: 41):

```
1 qvqlqesgpg lvkpsetlsl tctvsgysis ggylnwirq ppgkglewig
51 yisydgtnny kpslkdrviti svdsknqfs lklssvtaad tavyycaryg
101 rvffdywgqg tlvtvss
```

35 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-IGF1R de la invención o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina A12 (SEC ID N°: 42):

```

1 evqlvqsgae vkkpgssvkv sckasggtfs syaiswvrqa pggglewmgg
51 iipifgtany aqkfqgrvti tadkststay melsslr sed tavyyicarap
101 lrflwestqd hyyyyymdw gkgtrvtvss

```

En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-IGF1R de la invención o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende la región variable de cadena ligera de inmunoglobulina A12 (SEC ID N°: 43):

```

1 sseltqdpav svalgqtvri tcqgdslr syaswyqqkpg qapvlviygk
51 nnrpsgipdr fsgsssgnta sltitgaqae deadyycnser dnsdnriifg
101 ggkklvls

```

5 o

(SEC ID N°: 106):

```

1 sseltqdpav svalgqtvri tcqgdslr syatwyqqkpg qapilviyge
51 nkrpsgipdr fsgsssgnta sltitgaqae deadyycksr dsggqhlvfg
101 ggkklvlg

```

En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-IGF1R de la invención o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina 1A (SEC ID N°: 44):

```

1 evqlvqsggg lvhpggsrlr scagsgftfr nyamywvrqa pgkglewvsa
51 igsgggtyya dsvkgrftis rdnaknsllyl qmnsraedm avyyicarapn
101 wgsdafdiwg qgtmvtvss

```

10

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

En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-IGF1R de la invención o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende la región variable de cadena ligera de inmunoglobulina 1A (SEC ID N°: 45):

```

1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrasggis swlawyqqk ekapksliya
51 asslqsgvps rfsgsgsgtd ftltisslqp edfatyyccq ynsypptfpg
101 gtkvdik

```

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

En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-IGF1R de la invención o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende el anticuerpo monocatenario (fv) 8A1 (SEC ID N°: 46):

```

1 evqlvqsgae vkkpceslti sckpggynff nywigwvrqm pgkglewmgi
51 iyptdsdtry spsfqgvti svdksistay lqwsslkasd tamyycarsi
101 rycpggrcys gyygmdvwgq gtmvtvssgg cgsqggsgsg ggseltqdp

151 avsvalgqtv ritcggdslr syaswyqqk pgqapvlviy gknnrpsgip
201 drfsgsssgn tasltitgaq aeadeadyyn erdssgnhvv fgggkklvlg
251 g

```

20

En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-IGF1R de la invención o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende el anticuerpo monocatenario (fv) 9A2 (SEC ID N°: 47):

```

1 qvqlvqsgae vrkpgasvkv scktsqytr nydinwvrqa pggglewmgr
51 isghygnthd aqkfqgrfcm tkdtsstay melrsitfdd tavyycarsq
101 wnvdywgrgt lvtvssgggg sgqggsgggg salnfmiltqp hvsespqkt
151 vtisctrssg siasnyvqwy qqrpgssptt vifednrrps gvpdrfsgsi
201 dtssnsast isglktedea dyycqsfdst nlvfvfgggtk vtvlg

```

25 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-IGF1R de la invención o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende el anticuerpo monocatenario (fv) 11A4 (SEC ID N°: 48):

```

1   evqllesggg lvqpggslrl scaasgftfs syamswvrqa pgkglewvsa
51  isgsggstyy adsvkgrfti srdnskntiy lqmnslraed tavyccassp
101 yssrwysfdp wqggtmvtvs sgggsgsggg sggggsalsy eltqppsvsv
151 spgqtatitc sgddlgnkyv swyqqkpgqs pvlviyqdtk rpsgiperfs
201 gsnsgniatl tisgtqavde adyyqcwvdt gtvvfsgggtk ltlvg

```

En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-IGF1R de la invención o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende el anticuerpo monocatenario (fv) 7A4 (SEC ID N°: 49):

```

1   evqlvqsgae vkkpgeslti sckgsgynff nywigwvrqm pgkdlewmgi
51  iyptdsdtry spsfggqvti svdksistay lqwsslkasd tamyycarsi
101 rycpggrcys gyygmdvwgq gtmvtvssgg gssgggsggg gsseltqdp
151 avsvalgqtv ritcrgdslr nyyswyyqk pgqapvlviy gknnrpsgip
201 drfsgsssgn tasltitgaq aedeaddyen srdssgnhmv fgggtkltlv
251 g

```

- 5 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-IGF1R de la invención o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende el anticuerpo monocatenario (fv) 11A1 (SEC ID N°: 50):

```

1   evqlvesggg vvcpgsrslrl scaasgftfs dfamhwvrqi pgkglewisg
51  lrhdgstayy agsvkgrfti srdnsrntvy lqmnslraed tatyycvtgs
101 gssgphafpv wgkgtlvtvs sgggsgsggg sggggsalsy vltqppsasg
151 tpgqrvtisc sgsnsnigty tvnwifqqlpg tapklliysn nqrpsgvpdr
201 fsgsksgtsa slaisglqse deaddycaaw ddslnqpvfg ggtkvtvlg

```

En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-IGF1R de la invención o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende el anticuerpo monocatenario (fv) 7A6 (SEC ID N°: 51)

```

1   evqlvqsgae vkkpgeslti sckgsgynff nywigwvrqm pgkglewmgi

51  iyptdsdtry spsfggqvti svdksistay lqwsslkasd tamyycarsi
101 rycpggrcys gyygmdvwgq gtlvtvssgg gssgggsggg gsseltqdp
151 avsvalgqtv ritcrgdslr syynwifqk pgqapllivy aknnrpsgip
201 drfsgsssgn tasltitgaq aedeaddyen srdssgnhmv fgggtkltlv
251 g

```

10

En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-IGF1R de la invención o un fragmento de unión a antígeno del mismo (p. ej., una cadena pesada o una cadena ligera de inmunoglobulina) comprende una o más regiones determinantes de la complementariedad (CDR) seleccionada del grupo constituido por:

```

sywmh (SEQ ID NO: 52);
einpsngrtnyefkr (SEQ ID NO: 53);
grpdyygsskwyfdv (SEQ ID NO: 54);
rssqsvhsnvtyle (SEQ ID NO: 55);
kvsnrfs (SEQ ID NO: 56); and
fqgshvppt (SEQ ID NO: 57).

```

- 15 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-IGF1R de la invención o un fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina seleccionada del grupo constituido por:

```

1   qvqlvqsgae vvkpgasvkl sckasgytft sywmhwvkr pgqglewige
51  inpsngrtny nqkfqqkatl tvdkssstay nqlssltsed savyyfargr
101 pdyygsskwy fdvwgqgttv tvs

```

(SEQ ID NO: 58);

1 qvqlqqsgae lvkpgasvkl sckasgytft sylvhwikqr pgrglewigr
 51 idpnrvtkf nekfkskatl tvdkpsstay melssltsec savyycarya
 101 ycrpmdywgq gttvtvss
 (SEQ ID NO: 59);

1 qvqlqqsgae lvkpgasvkl sckasgytft sywmhvwkqr pgqglewige
 51 inpsngrtny nekfkkrkatl tvdkssstay mqlssltsec savyyfargr
 101 pdyygsskwy fdvwgagttv tvs
 (SEQ ID NO: 60);

1 qvqlqqsgae imkpgasvki sckatgytfs sfwiewvkqr pghglewige
 51 ilpgsggthy nekfkkgkatf tackssntay mqlssltsec savyycargh
 101 syyfydgdyw gqgtsvtvss
 (SEQ ID NO: 61);

1 qvqlqqpgsv lvrpgasvkl sckasgytft sswihwakqr pgqglewige
 51 ihpsngntny nekfkkgkatl tvdtssstay vdlssltsec savyycarwr
 101 ygspyyfdyw gqgttlvtvss
 (SEQ ID NO: 62);

1 qvqlqqpgae lvkpgasvkl sckasgytft sywmhvwkqr pgrglewigr
 51 idpnsngtky nekfkskatl tvdkpsstay mqlssltsec savyycaryc
 101 yygssyfdyw gqgttlvtvss
 (SEQ ID NO: 63);

5

1 qvqlvqsgae vvkpgasvkl sckasgytft sywmhvwkqr pgqglewige
 51 inpsngrtny nqkfqqkatl tvdkssstay mqlssltsec savyyfargr
 101 pdyygsskwy fdvwgagttv tvs
 (SEQ ID NO: 64);

1 qvqlqqsgae lvkpgasvkl sckasgytft sywmhvwkqr pgqglewige
 51 inpsngrtny nekfkkrkatl tvdkssstay mqlssltsec savyyfargr
 101 pdyygsskwy fdvwgagttv tvss
 (SEQ ID NO: 65);

1 qvqlvqsgae vvkpgasvkl sckasgytft sywmhvwkqr pgqglewige
 51 inpsngrtny nqkfqqkatl tvdkssstay mqlssltsec savyyfargr
 101 pdyygsskwy fdvwgagttv tvss
 (SEQ ID NO: 66);

1 qvqlqqsgae lvkpgasvkl sckasgytft sywmhvwkqr pgrglewigr
 51 idpnsngtky nekfkskatl tvdkpsstay mqlssltsec savyycaryc
 101 yygssyfdyw gqgttlvtvss
 (SEQ ID NO: 67);

1 qvqlqqsgpe lvrpgasvki sckasgytft dyyihvwkqr pgeglewigr
 51 iypsgntky nekfkkgkatl tvdtssstay mqlssltsec savyyfcargg
 101 kfamdywgqg tsvtvss
 (SEQ ID NO: 68);

10

1 qvqlqqsgae lvkpgasvkl sckasgytft sywmhvwkqr pgqglewige
 51 inpsngrtny nekfkkrkatl tvdkssstay mqlssltsec savyyfargr
 101 pdyygsskwy fdvwgagttv tvss
 (SEQ ID NO: 69);

1 qiqqlqcsqpe lvkpgasvki sckasgytft dyyinwmkqk pqgglewigw
 51 idpgsgntky nekfkqkatl tvdtssstay mqlssltsed tavyfcarek
 101 tyyyyamdyw gqgtsvtvsa

(SEQ ID NO: 70);

1 vqlqqsgael mkpgasvkis ckasgytfsd ywiewvkqrp ghglewigei
 51 lpgsgstnyh erfkgkatft adtssstaym qlnsltseds gvyyclhgnv
 101 dfdgwgqggt ltvss

(SEQ ID NO: 71); and

1 qvqllesgae lmkpgasvki sckatgytfs sfwiewvkqr pghglewige
 51 ilpgsggthy nekfkqkatf tadksentay mqlssltsed savvycargh
 101 syyfydgdyw gqgtsvtvss

(SEQ ID NO: 72);

y/o a región variable de cadena ligera de inmunoglobulina seleccionada del grupo constituido por:

1 dvlmtqipvs lpvslgdqas iscrssqiiv hngntylew ylkpqqsqp
 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqqshvp
 101 ftfgggtkle ikr

(SEQ ID NO: 73);

5

1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpqqspk
 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqqshvp
 101 ptfgggtkle ikr

(SEQ ID NO: 74);

1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpqqspr
 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqqshvp
 101 ptfgggtkle ikr

(SEQ ID NO: 75);

1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpqqspk
 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqqshvp
 101 ptfgggtkle ikr

(SEQ ID NO: 76);

1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpqqspr
 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqqshvp
 101 ptfgggtkle ikr

(SEQ ID NO: 77);

1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqxiv hngntylew ylkpqqspk
 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqqshvp
 101 xtfgggtkle ikr

(SEQ ID NO: 78);

10

1 dvvmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpqqspk
 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqqshvp
 101 ptfgggtkle ikr

(SEQ ID NO: 79);

1 dvvmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpqqspr
51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqqshvp
101 ptfgggtkle ikr

(SEQ ID NO: 80);

1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpqqspr
51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqqshvp
101 ptfgggtkle ikr

(SEQ ID NO: 81);

1 dvlmtqipvs lpvslgdqas iscrssqiiv hnnngntylew ylkpqqspq
51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgi yycfqqshvp
101 ftfgsgtkle ikr

(SEQ ID NO: 82);

1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrfsgsiv hsnngntylew ylksgqspk
51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgi yycfqqshvp
101 rtfgggtkle ikr

(SEQ ID NO: 83);

1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpqqspk
51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlri srveaedlgi yycfqqshvp
101 ptfgggtkle ikr

(SEQ ID NO: 84);

5

1 dvvmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpqqspk
51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqqshvp
101 ptfgggtkle ikr

(SEQ ID NO: 85);

1 elvmtqtpls lpvslgdqas iscrssqtiv hsnngdtyldw flqkpgqspk
51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgi yycfqqshvp
101 ptfgggtkle ikr

(SEQ ID NO: 86);

1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpqqspk
51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqqshvp
101 ptfgggtkle ikr

(SEQ ID NO: 87);

1 dvvmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpqqspr
51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqqshvp
101 ptfgggtkle ikr

(SEQ ID NO: 88);

1 dvlmtqtpls lsvslgdqas iscrssqsiv hstngntylew ylkpqqspk
51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgi yycfqqshvp
101 rtfgggtkle ikr

(SEQ ID NO: 89);

10

1 dvlmtqtpls lpvslgdqas isckssqsiv hssngntyfew ylkpqqspk
51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgi yycfqqship
101 ftfgsgtkle ikr

(SEQ ID NO: 90);

1 dieltqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsnngntylew ylkpqqspk
 51 lliykvsnrnf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqqshvp
 101 ytfggggtkle ikr

(SEQ ID NO: 91);

1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpqqspk
 51 lliykvsnrnf sgvpdrfsgs gsgtdftlri srveaedlgi yycfqqshvp
 101 ptfggggtkle ikr

(SEQ ID NO: 92);

1 dvvmtqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpqqspr
 51 lliykvsnrnf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqqshvp
 101 ptfggggtkle ikr

(SEQ ID NO: 93);

1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpqqspk
 51 lliykvsnrnf sgvpdrfsgs gsgtdftlri srveaedlgi yycfqqshvp
 101 ptfggggtkle ikr

(SEQ ID NO: 94);

1 dvvmtqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpqqspk
 51 lliykvsnrnf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqqshvp
 101 ptfggggtkle ikr

(SEQ ID NO: 95);

5

1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrsnqtil lsdgdtylew ylkpqqspk
 51 lliykvsnrnf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqqshvp
 101 ptfggggtkle ikr

(SEQ ID NO: 96);

1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqtiv hsnngntylew ylkpqqspk
 51 lliykvtnrnf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqqthap
 101 ytfggggtkle ikr

(SEC ID Nº: 97); y

1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsnngntylew ylkpqqspk
 51 lliysissrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srvqaedlgv yycfqqshvp
 101 ytfggggtkle ikr

(SEQ ID NO: 98).

- 10 Se divulgan procedimientos en los que a un paciente se le administra un anticuerpo anti-receptor del factor de crecimiento insulinoide 1 (IGF1R) en el que la región variable del anticuerpo se enlaza a cualquier región constante de inmunoglobulina. En un modo de realización, la región variable de cadena ligera se enlaza a una región constante de cadena k. En un modo de realización, la región variable de cadena pesada se enlaza a cualquier región constante y1, y2, y3 o y4. Cualquiera de las regiones variables de inmunoglobulina descritas en el presente documento, en
 15 modos de realización de la invención, se puede enlazar a cualquiera de las regiones constantes anteriores.

Además, en el presente documento se divulga cualquier anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprenda uno o más CDR (3 CDR de cadena ligera y/o 3 CDR de cadena pesada) y/o regiones estructurales de cualquiera de las cadenas ligeras de inmunoglobulina o cadenas pesadas de inmunoglobulina descritas en el presente documento identificado por cualquiera de los procedimientos descritos en Chothia et al., J. Mol. Biol. 186:651-663 (1985);
 20 Novotny y Haber, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:4592-4596 (1985) o Kabat, E. A. et al., Sequences of Proteins of

Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md., (1987)).

En un modo de realización de la invención, el término "anticuerpo monoclonal", como se usa en el presente documento, se refiere a un anticuerpo obtenido a partir de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, es decir, los anticuerpos individuales que comprenden la población son idénticos excepto por posibles mutaciones naturales que pueden estar presentes en cantidades menores. Los anticuerpos monoclonales son muy específicos, estando dirigidos contra un único sitio antigénico. Los anticuerpos monoclonales son ventajosos en cuanto que se pueden sintetizar por un cultivo de hibridoma, esencialmente no contaminados por otras inmunoglobulinas. El modificador "monoclonal" indica la naturaleza del anticuerpo de estar entre una población sustancialmente homogénea de anticuerpos, y no se puede interpretar que sea necesaria la producción del anticuerpo por ningún procedimiento en particular. Como se menciona anteriormente, los anticuerpos monoclonales que se van a usar de acuerdo con la presente invención se pueden preparar por el procedimiento de hibridoma descrito por Kohler, et al., (1975) Nature 256: 495.

En un modo de realización de la invención, un anticuerpo policlonal es un anticuerpo que se produjo entre o en presencia de uno o más de otros anticuerpos no idénticos. En general, los anticuerpos policlonales se producen a partir de un linfocito B en presencia de varios otros linfocitos B que producen anticuerpos no idénticos. Habitualmente, los anticuerpos policlonales se obtienen directamente a partir de un animal inmunizado.

En un modo de realización de la invención, un anticuerpo biespecífico o bifuncional es un anticuerpo híbrido artificial que tiene dos pares de cadenas pesada/ligera diferentes y dos sitios de unión diferentes. Los anticuerpos biespecíficos se pueden producir por una variedad de procedimientos que incluyen la fusión de hibridomas o en enlace de fragmentos Fab'. Véanse, p. ej., Songsivilai, et al., (1990) Clin. Exp. Immunol. 79: 315-321, Kostelny, et al., (1992) J Immunol. 148:1547- 1553. Además, se pueden formar anticuerpos biespecíficos como "diacuerpos" (Holliger, et al., (1993) Proc. Nat. Acad. Sci. USA 90:6444-6448) o como "Janusinas" (Traunecker, et al., (1991) EMBO J. 10:3655-3659 y Traunecker, et al., (1992) Int. J. Cancer Suppl. 7:51-52).

En un modo de realización de la invención, el término "anticuerpo totalmente humano" se refiere a un anticuerpo que comprende únicamente secuencias proteínicas de inmunoglobulina humanas. Un anticuerpo totalmente humano puede contener cadenas de hidratos de carbono murinas si se produce en un ratón, en una célula de ratón o en un hibridoma obtenido a partir de una célula de ratón. Del mismo modo, "anticuerpo de ratón" se refiere a un anticuerpo que comprende únicamente secuencias proteínicas de inmunoglobulina de ratón.

La presente invención incluye "anticuerpos quiméricos" en un modo de realización de la invención, un anticuerpo que comprende una región variable de la presente invención fusionada o quimerizada con una región de anticuerpo (p. ej., región constante) de otra especie, humana o no humana (p. ej., ratón, caballo, conejo, perro, vaca, pollo). Estos anticuerpos se pueden usar para modular la expresión o la actividad del IGF1R en una especie no humana.

En un modo de realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo "Fv monocatenario" o "sFv" tienen los dominios V_H y V_L de un anticuerpo, en los que estos dominios están presentes en una sola cadena polipeptídica. En general, el polipéptido sFv comprende además un enlazador polipeptídico entre los dominios V_H y V_L que permite que el sFv forme la estructura deseada para la unión de antígenos. Las técnicas descritas para la producción de anticuerpos monocatenarios (en las patentes de EE. UU. N.º 5.476.786, 5.132.405 y 4.946.778) se pueden adaptar para producir anticuerpos monocatenarios específicos anti-IGF1R. Para una revisión de sFv, véase Pluckthun en The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, eds. Rosenberg y Moore. Springer-Verlag, N.Y., págs. 269-315 (1994).

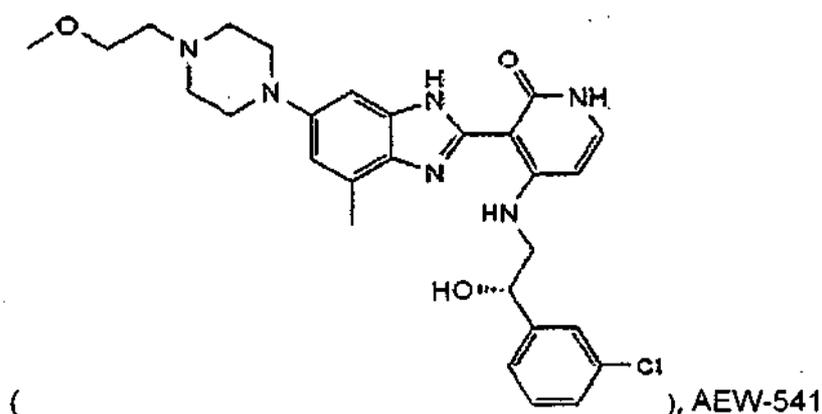
En un modo de realización de la invención, "fragmentos Fv estabilizados por disulfuro" y "dsFv" se refieren a inmunoglobulinas que comprenden una cadena pesada variable (V_H) y una cadena ligera variable (V_L) que están enlazadas por un puente disulfuro.

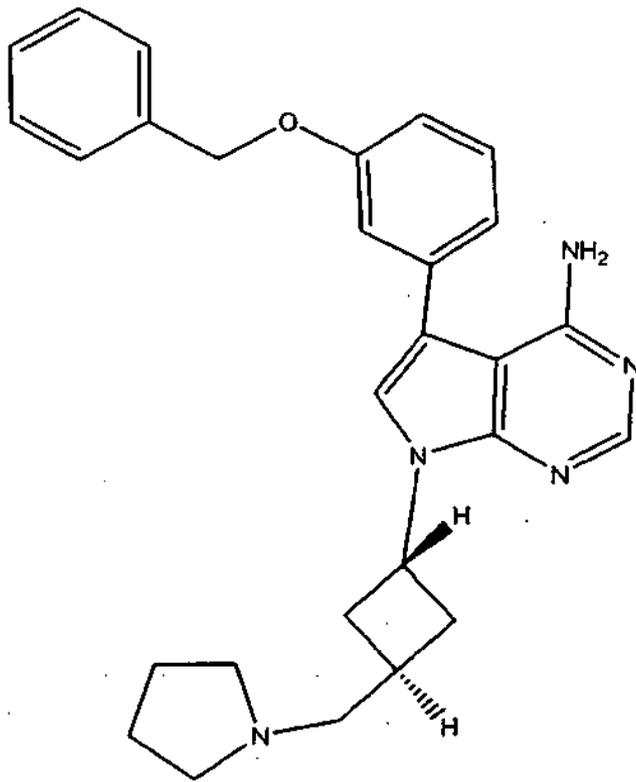
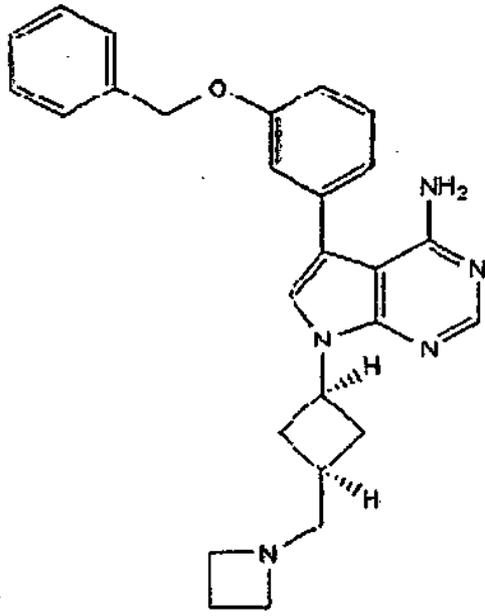
Los fragmentos de unión a antígeno de los anticuerpos dentro del alcance de la presente invención incluyen también fragmentos $F(ab)_2$ que, en un modo de realización de la invención, se pueden producir por escisión enzimática de una IgG, por ejemplo, por pepsina. Se pueden producir fragmentos Fab, por ejemplo, por reducción de $F(ab)_2$ con ditiotreitól o mercaptoetilamina. Un fragmento Fab es, en un modo de realización de la invención, una cadena V_L-C_L unida a una cadena V_H-C_H1 por un puente disulfuro. Un fragmento $F(ab)_2$ es, en un modo de realización de la invención, dos fragmentos Fab que, a su vez, están unidos por dos puentes disulfuro. La porción Fab de una molécula $F(ab)_2$ incluye, en un modo de realización de la invención, una porción de la región F_c entre la que están situados los puentes disulfuro.

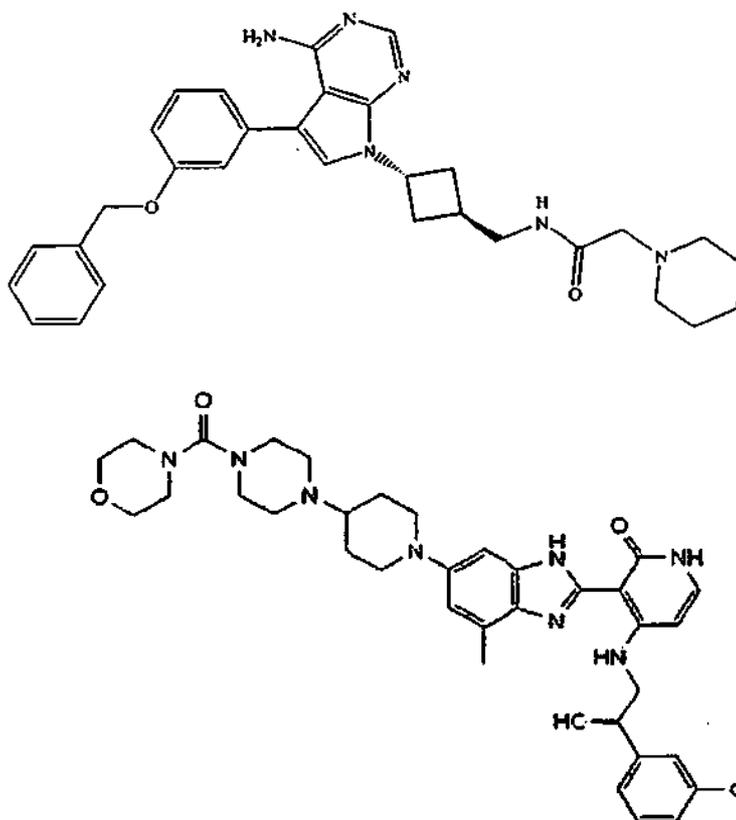
En un modo de realización de la invención, un fragmento F_v es una región V_L o V_H .

En función de la secuencia de aminoácidos del dominio constante de sus cadenas pesadas, las inmunoglobulinas se pueden asignar a diferentes clases. Existen al menos cinco clases principales de inmunoglobulinas: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, y varias de éstas se pueden subdividir además en subclases (isotipos), p. ej., IgG-1, IgG-2, IgG-3 e IgG-4; IgA-1 e IgA-2. Como se analiza en el presente documento, cualquier anticuerpo de este tipo o fragmento de unión a antígeno del mismo está dentro del alcance de la presente invención.

- En un modo de realización de la invención, se pueden conjugar los anticuerpos anti-IGF1R con un resto químico. El resto químico puede ser, entre otros, un polímero, un radionúclido o un factor citotóxico. En un modo de realización de la invención, el resto químico es un polímero que aumenta la semivida del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo en el organismo de un sujeto. Los polímeros adecuados incluyen, pero sin limitación, polietilenglicol (PEG) (p. ej., PEG con un peso molecular de 2kDa, 5 kDa, 10 kDa, 12kDa, 20 kDa, 30kDa o 40kDa), dextrano y monometoxipolietilenglicol (mPEG). Lee, et al., (1999) (Bioconj. Chem. 10:973-981) divulga anticuerpos monocatenarios conjugados con PEG. Wen, et al., (2001) (Bioconj. Chem. 12:545-553) divulgan la conjugación de anticuerpos con PEG que está unido a un quelante radiometálico (ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA)).
- En un modo de realización de la invención, los anticuerpos y fragmentos de anticuerpo están conjugados con marcadores tales como ^{99}Tc , ^{99}Y , ^{111}In , ^{32}P , ^{14}C , ^{125}I , ^3H , ^{131}I , ^{11}C , ^{15}O , ^{13}N , ^{18}F , ^{35}S , ^{51}Cr , ^{57}Co , ^{226}Ra , ^{60}Co , ^{59}Fe , ^{57}Se , ^{152}Eu , ^{67}Cu , ^{217}Po , ^{211}At , ^{212}Pb , ^{47}Sc , ^{109}Pd , ^{234}Th , y ^{40}K , ^{157}Gd , ^{55}Mn , ^{52}Tr y ^{56}Fe .
- En un modo de realización de la invención, los anticuerpos y fragmentos de anticuerpo también pueden estar conjugados con marcadores fluorescentes o quimioluminiscentes, incluidos fluoróforos tales como quelatos de tierras raras, fluoresceína y sus derivados, rodamina y sus derivados, isotiocianato, ficoeritrina, ficocianina, alofocianina, o-ftalaldehído, fluorescamina, ^{152}Eu , dansilo, umbeliferona, luciferina, marcador luminal, marcador isoluminal, un marcador éster de acridinio aromático, un marcador imidazol, un marcador sal de acridinio, un marcador éster oxalato, un marcador acurina, 2,3-dihidroftalazindionas, biotina/avidina, marcadores de espín y radicales libres estables.
- En un modo de realización de la invención, los anticuerpos y fragmentos de anticuerpo también pueden estar conjugados con un factor citotóxico tal como la toxina diftérica, la cadena de la exotoxina A de *Pseudomonas aeruginosa*, la cadena de ricina A, la cadena de abrina A, la cadena de modeccina A, la alfa-sarcina, proteínas y compuestos de *Aleurites fordii* (p. ej., ácidos grasos), proteínas de diantina, proteínas PAPI, PAPII y PAP-S de *Phytolacca americana*, inhibidor de *Momordica charantia*, curcina, crotina, inhibidor de *Saponaria officinalis*, mitogelina, restrictocina, fenomicina y enomicina.
- Se puede emplear cualquier procedimiento conocido en la técnica para conjugar los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos con los diversos restos, incluidos los procedimientos descritos por Hunter, et al., (1962) Nature 144:945; David, et al., (1974) Biochemistry 13:1014; Pain, et al., (1981) J. Immunol. Meth. 40:219; y Nygren, J., (1982) Histochem. y Cytochem. 30:407. Los procedimientos para conjugar anticuerpos son convencionales y bien conocidos en la técnica.
- En un modo de realización de la invención, un inhibidor del IGF1R es BMS-577098







Generación de anticuerpos

Se puede usar cualquier procedimiento adecuado para obtener un anticuerpo con las propiedades biológicas adecuadas para inhibir el IGF1R. Puede ser deseable preparar anticuerpos monoclonales (Acm) a partir de varios huéspedes mamíferos, tales como ratones, roedores, primates, seres humanos, etc. Se puede encontrar la descripción de técnicas para preparar tales anticuerpos monoclonales, p. ej., en Stites, et al. (eds.) BASIC AND CLINICAL IMMUNOLOGY (4ª ed.) Lange Medical Publications, Los Altos, CA, y las referencias citadas en el mismo; Harlow y Lane (1988) ANTIBODIES: A LABORATORY MANUAL CSH Press; Goding (1986) MONOCLONAL ANTIBODIES: PRINCIPLES AND PRACTICE (2ª ed.) Academic Press, New York, NY. Por tanto, se pueden obtener anticuerpos monoclonales por una variedad de técnicas familiares para los investigadores expertos en la técnica. Típicamente, se immortalizan células del bazo de un animal inmunizado con un antígeno deseado, comúnmente por fusión con una célula de mieloma. Véase Kohler y Milstein (1976) Eur. J. Immunol. 6:511-519. Los procedimientos de immortalización alternativos incluyen la transformación con el virus de Epstein-Barr, oncogenes o retrovirus, u otros procedimientos conocidos en la técnica. Véase, p. ej., Doyle, et al. (eds. 1994 y suplementos periódicos) CELL AND TISSUE CULTURE: LABORATORY PROCEDURES, John Wiley and Sons, New York, NY. Para la producción de anticuerpos de la especificidad y afinidad deseadas para el antígeno se criban las colonias que surgen a partir de células immortalizadas individuales y se puede potenciar el rendimiento de los anticuerpos monoclonales producidos por estas células por diversas técnicas, incluida la inyección en la cavidad peritoneal de un huésped vertebrado. De forma alternativa, se pueden aislar secuencias de ADN que codifican un anticuerpo monoclonal o un fragmento de unión del mismo cribando una colección de ADN de linfocitos B humanos de acuerdo, p. ej., con el protocolo general ideado por Huse et al., Science 246:1275-1281 (1989). (1989) Science 246:1275-1281.

Asimismo, se pueden producir inmunoglobulinas recombinantes, véanse Cabilly, en la patente de EE. UU. N.º 4.816.567; y Queen et al. (1989) Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 86:10029-10033; o prepararse en ratones transgénicos, véase Mendez et al. (1997) Nature Genetics 15: 146-156. En la técnica se conocen bien procedimientos adicionales para producir anticuerpos quiméricos, humanizados y humanos. Véanse, p. ej., la patente de EE. UU. N.º 5.530.101, concedida a Queen et al., la EE. UU. N.º 5.225.539, concedida a Winter et al., la EE. UU. N.º 4.816.397, concedida a Boss et al.

En la técnica se conocen bien las líneas celulares de mamíferos disponibles como huéspedes para la expresión de anticuerpos de la invención e incluyen muchas líneas celulares immortalizadas disponibles de la American Type Culture Collection (ATCC). Incluyen, entre otras, células de ovario de hámster chino (CHO), NSO, células SP2, células HeLa, células de riñón de cría de hámster (BHK), células de riñón de mono (COS), células humanas de carcinoma hepatocelular (p. ej., Hep G2), células A549, células 3T3, células HEK-293 y otra serie de líneas celulares. Las células huésped de mamíferos incluyen células humanas, de ratón, de rata, de perro, de mono, de

cerdo, de cabra, bovinas, de caballo y de hámster. La líneas celulares de particular preferencia se seleccionan a través de la determinación de qué líneas celulares tienen niveles de expresión altos. Otras líneas celulares que se pueden usar son líneas celulares de insectos, tales como células Sf9, células de anfibios, células bacterianas, células vegetales y células fúngicas. Cuando se introducen vectores de expresión recombinantes que codifican la cadena pesada o la porción de unión a antígeno de la misma, la cadena ligera y/o la porción de unión a antígeno de la misma en células huésped de mamíferos, se producen los anticuerpos cultivando las células huésped durante un período de tiempo suficiente para permitir la expresión del anticuerpo en las células huésped o, en un modo de la invención, la secreción del anticuerpo en el medio de cultivo en el que se hacen crecer las células huésped.

Los anticuerpos se pueden recuperar del medio de cultivo usando procedimientos ordinarios de purificación de proteínas. Además, se puede potenciar la expresión de anticuerpos de la invención (u otros restos de los mismos) a partir de líneas celulares de producción usando una serie de técnicas conocidas. Por ejemplo, el sistema de expresión génica de la glutamina sintetasa (el sistema GS) es un enfoque común para potenciar la expresión en determinadas condiciones. El sistema GS se analiza en relación con las patentes europeas N.º 0 216 846, 0 256 055 y 0 323 997 y la solicitud de patente europea N.º 89303964.4.

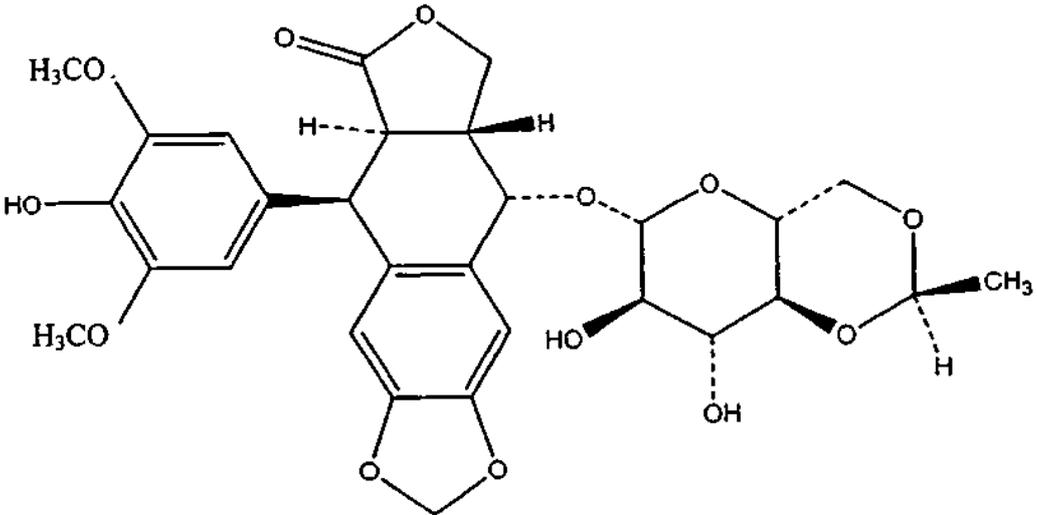
Es probable que los anticuerpos expresados por líneas celulares diferentes o en animales transgénicos tengan glucosilaciones diferentes entre sí. No obstante, todos los anticuerpos codificados por las moléculas de ácido nucleico proporcionadas en el presente documento o que comprenden las secuencias de aminoácidos proporcionadas en el presente documento forman parte de la presente invención, independientemente de las glucosilaciones de los anticuerpos.

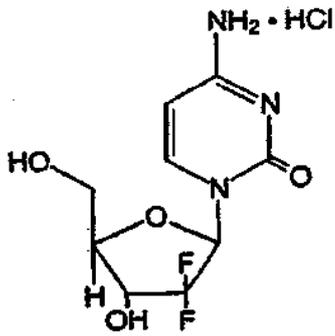
Un sistema plasmídico conveniente útil para producir un anticuerpo anti-IGF1R o fragmento de unión a antígeno del mismo se describe en la solicitud de EE. UU. publicada N.º US2005/0176099 (véase también el documento WO2005/47512).

Otros quimioterápicos

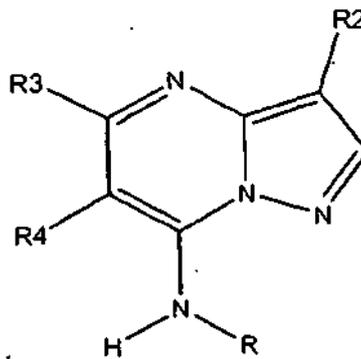
El alcance de la presente invención comprende procedimientos para tratar un tumor que expresa IGF1R mediante la administración de un inhibidor del IGF1R, p. ej., como se analiza en el presente documento, junto con otro procedimiento o agente quimioterápico. Un agente quimioterápico adicional comprende cualquier agente que provoque una respuesta fisiológica beneficiosa en un individuo al que se le administra; por ejemplo, en el que el agente alivia o elimina síntomas o causas de la enfermedad en el sujeto al que se le administra. Un agente quimioterápico adicional incluye cualquier agente quimioterápico antineoplásico. Un agente terapéutico antineoplásico es cualquier agente que, por ejemplo, alivia o elimina síntomas o causas del cáncer en el sujeto al que se le administra.

En un modo de realización, el agente quimioterápico adicional es uno o más de etopósido (VP-16);

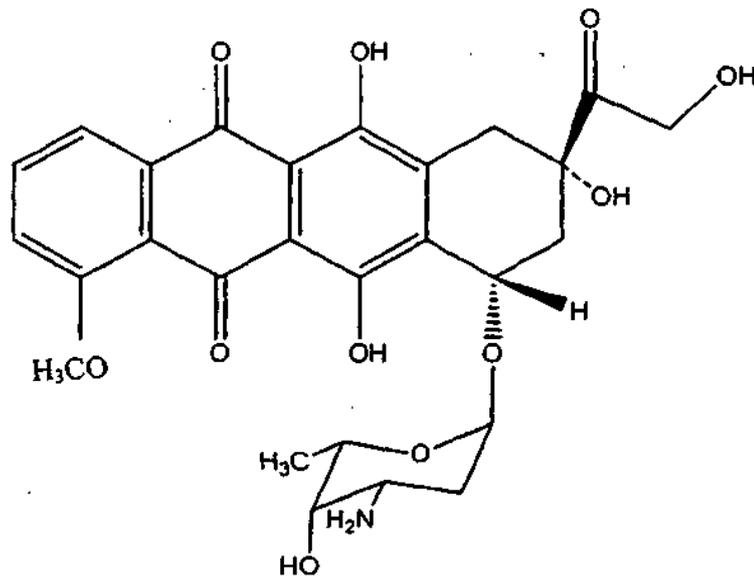




;gemcitabina(); cualquier compuesto divulgado en la solicitud de patente de EE. UU. publicada n. ° 2004/0209878A1 (p. ej., que comprende una estructura central representada por

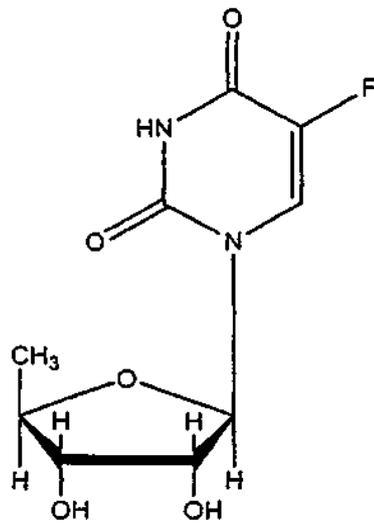


5) o doxorubicina (

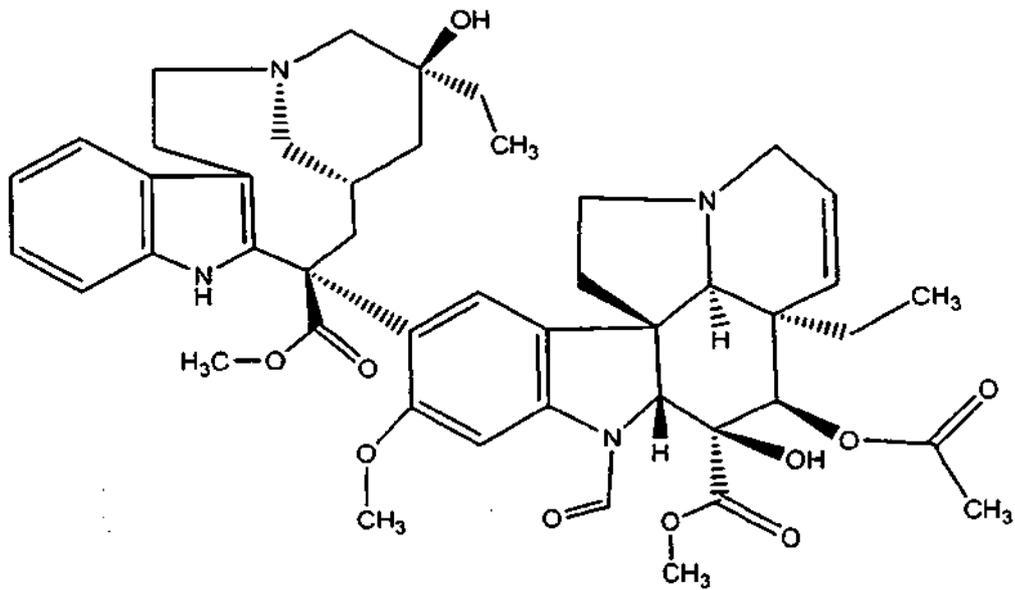


10), incluidos Caelyx o Doxil® (inyección de liposomas de doxorubicina HCl; Ortho Biotech Products L.P; Raritan, NJ). Doxil® comprende doxorubicina en vehículos liposómicos STEALTH® que están compuestos de sal sódica de N-(carbonil-metoxipolietilenglicol 2000)-1,2-diesteroil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (MPEG-DSPE); fosfatidilcolina de soja totalmente hidrogenada (HSPC) y colesterol.

Por ejemplo, el agente quimioterápico adicional es uno o más de 5'-desoxi-5-fluorouridina (

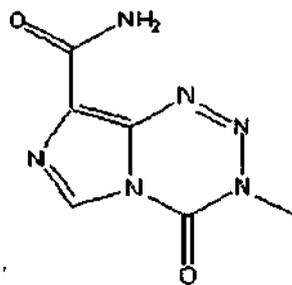


); vincristina (



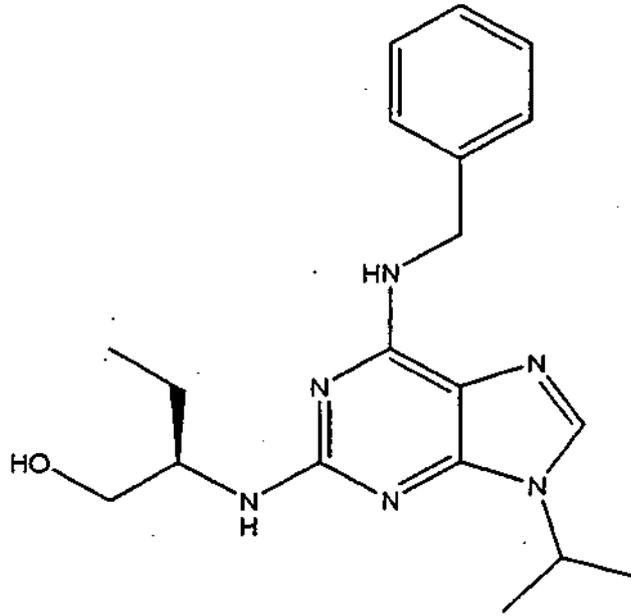
);

5 o temozolomida (

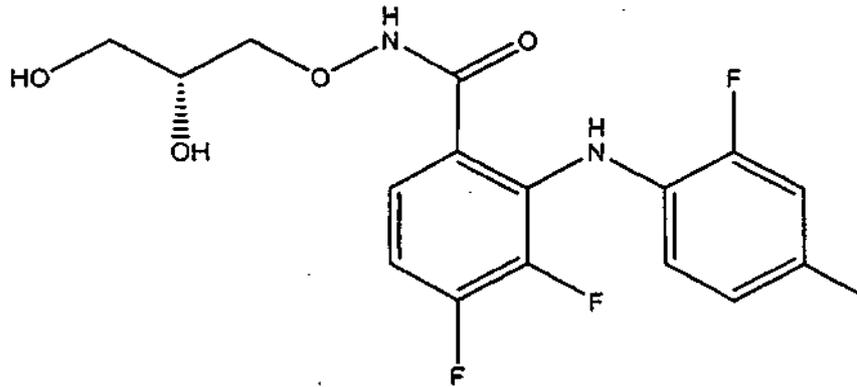


).

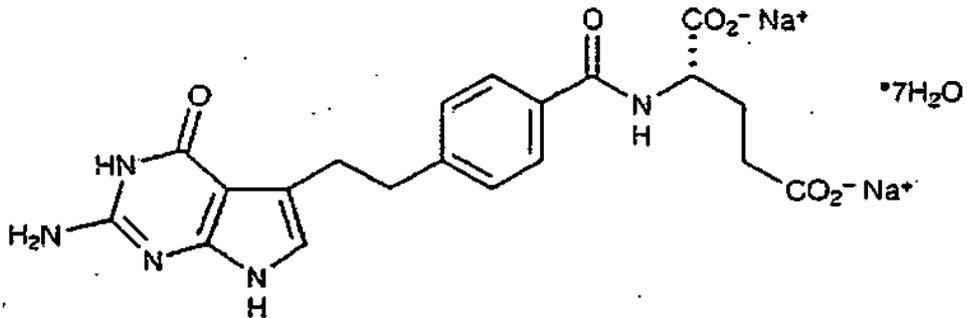
En otro ejemplo, el agente quimioterápico adicional es uno o más de cualquier inhibidor de CDK tal como ZK-304709, Seliciclib (R-roscovitina)



); o cualquier inhibidor de MEK tal como PD0325901 (

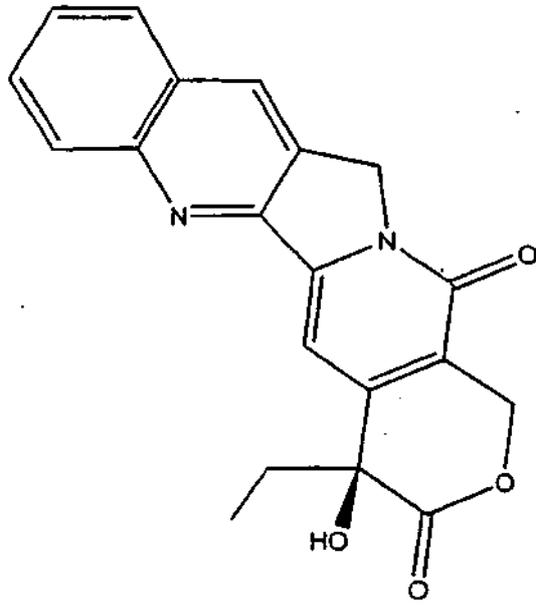


5), AZD-6244; capecitabina (5'-desoxi-5-fluoro-N-[(pentiloxi)carbonil]-citidina); o ácido L-glutámico, N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoi]-, sal disódica, heptahidrato, (

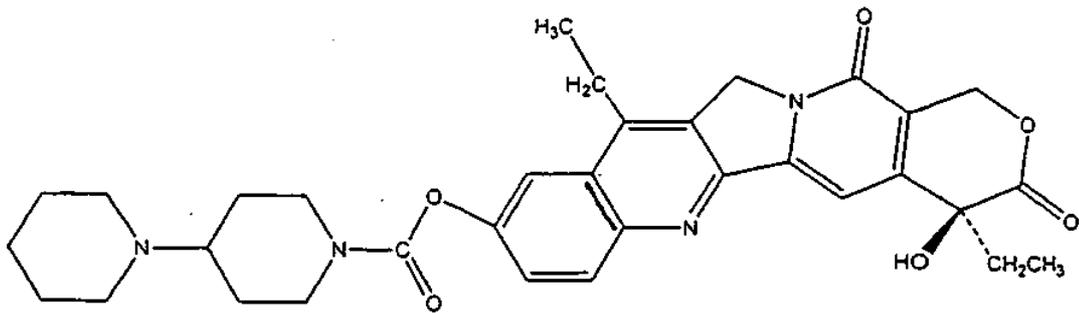


; Pemetrexed disódico heptahidratado).

El agente quimioterápico adicional puede ser uno o más de camptotecina (

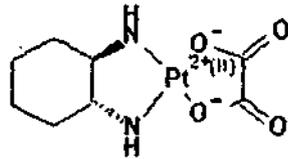


Stork et al., J. Am. Chem. Soc. 93(16): 4074-4075 (1971); Beisler et al., J. Med. Chem. 14(11): 1116-1117 (1962)); o irinotecán (

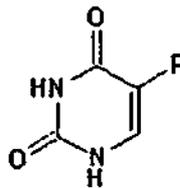


5 ; comercializado como Camptosar®; Pharmacia & Upjohn Co.; Kalamazoo, MI).

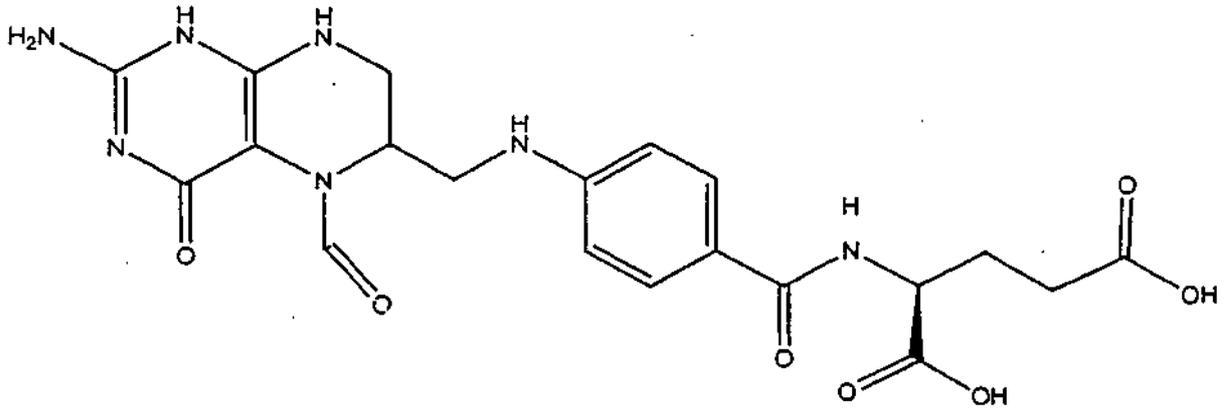
El agente quimioterápico adicional puede ser el tratamiento FOLFOX (oxaliplatino (



), junto con fluorouracilo por infusión (

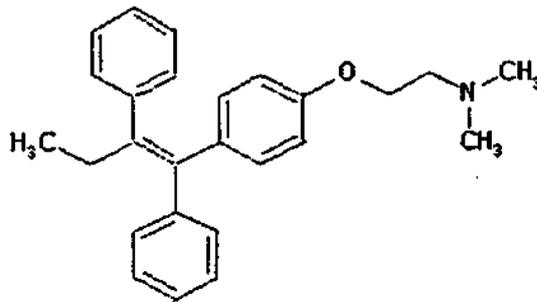


10) y ácido folínico (



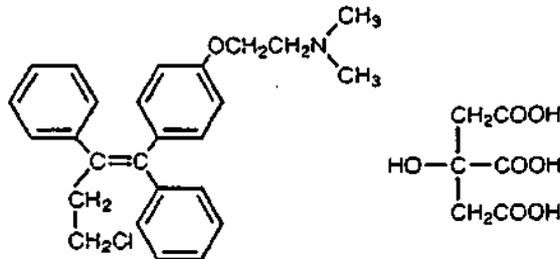
)) (Chaouche et al., Am. J. Clin. Oncol. 23(3):288-289 (2000); ; de Gramont et al., J. Clin. Oncol. 18(16):2938-2947 (2000)).

El agente quimioterápico adicional puede ser uno o más de cualquier antiestrógeno tal como



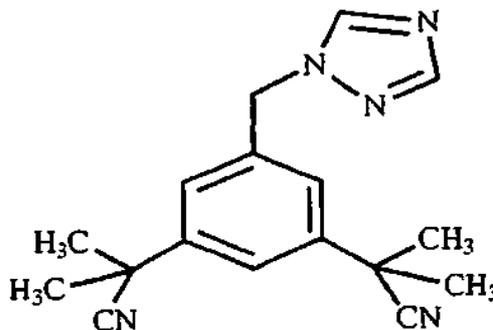
5

(tamoxifeno; comercializado como Nolvadex® por AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Wilmington, DE) o



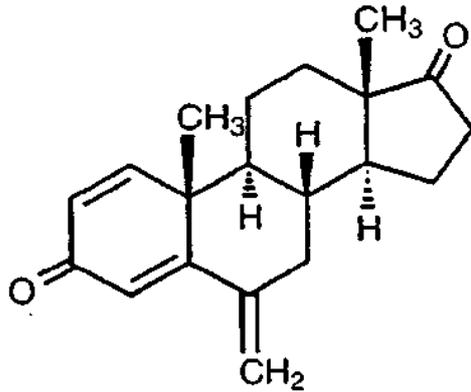
(citrato de toremifeno; comercializado como Fareston® por Shire US, Inc.; Florence, KY).

El agente quimioterápico puede ser uno o más de cualquier inhibidor de la aromatasa tal como

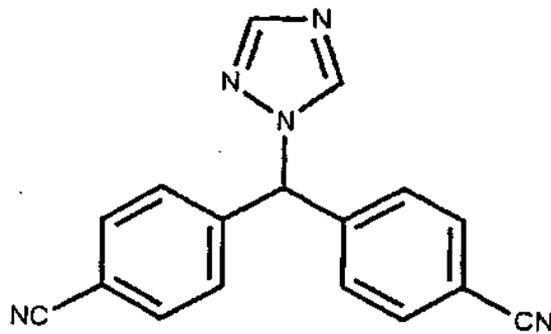


10

(anastrozol; comercializado como Arimidex® por AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Wilmington, DE),

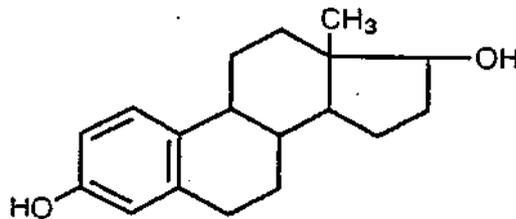


(exemestano; comercializado como Aromasin® por Pharmacia Corporation; Kalamazoo, MI) o



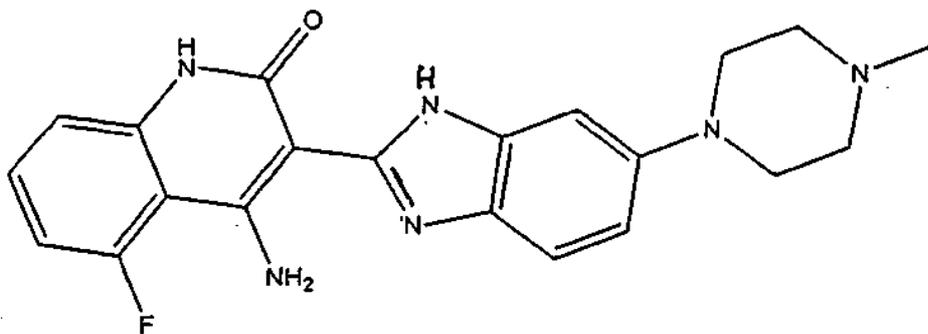
(letrozol; comercializado como Femara® por Novartis Pharmaceuticals Corporation; East Hanover, NJ).

- 5 El agente quimioterápico adicional puede ser uno o más de cualquier estrógeno tal como DES (dietilestilbestrol),

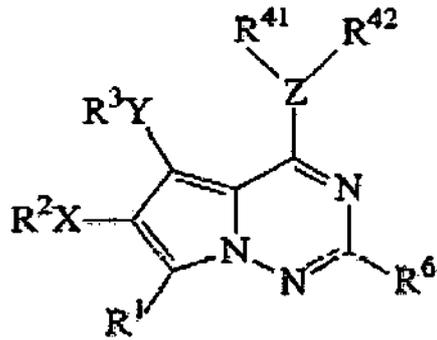


(estradiol; comercializado como Estrol® por Warner Chilcott, Inc.; Rockaway, NJ) o estrógenos conjugados (comercializados como Premarin® por Wyeth Pharmaceuticals Inc.; Philadelphia, PA).

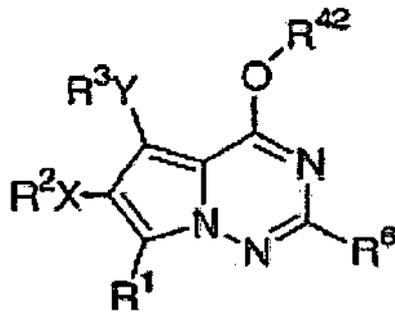
- 10 El agente quimioterápico adicional puede ser uno o más de cualquier agente antiangiogénico, incluido el bevacizumab (Avastin™; Genentech; San Francisco, CA), el anticuerpo anti-VEGFR-2 IMC-1C11, otros inhibidores del VEGFR tales como: CHIR-258 (



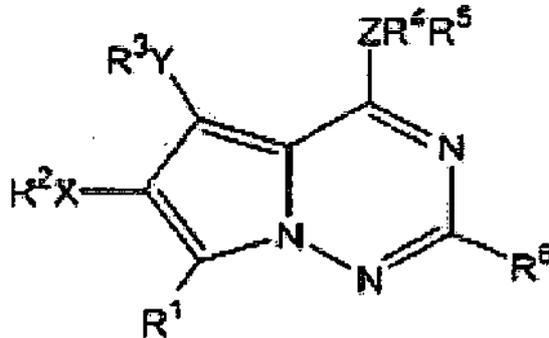
), cualquiera de los inhibidores descritos en el documento WO2004/13145 (p. ej., que comprenden la fórmula de núcleo estructural:



), en el documento WO2004/09542 (p. ej., que comprenden la fórmula de núcleo estructural:

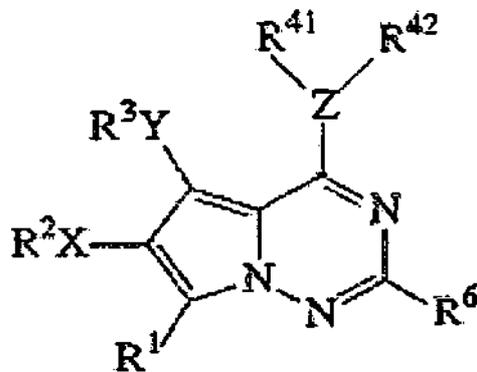


), en el documento WO 00/71129 (p. ej., que comprenden la fórmula de núcleo estructural:

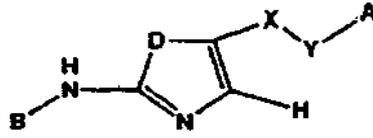


5

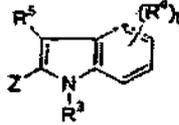
), en el documento WO2004/09601 (p. ej., que comprenden la fórmula de núcleo estructural:



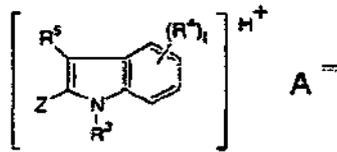
), en el documento WO2004/01059 (p. ej., que comprenden la fórmula de núcleo estructural:



), en el documento WO01/29025 (p. ej., que comprenden la fórmula de núcleo estructural:

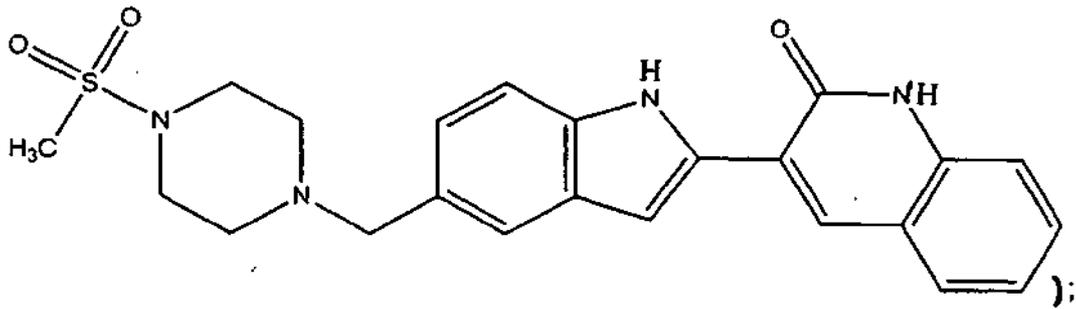


), en el documento WO02/32861 (p. ej., que comprenden la fórmula de núcleo estructural:

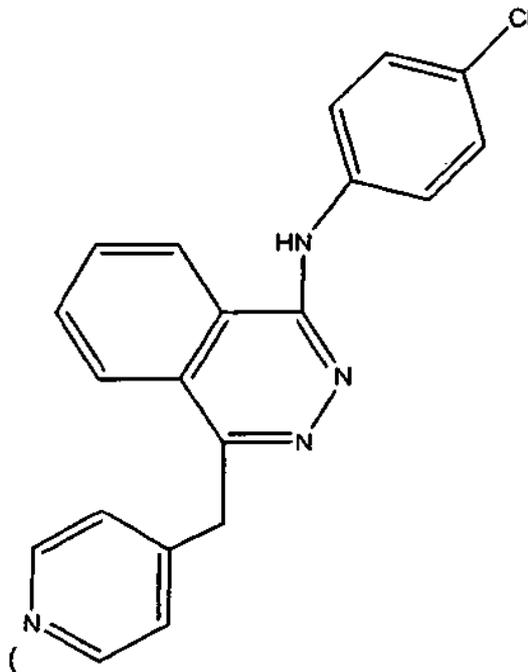


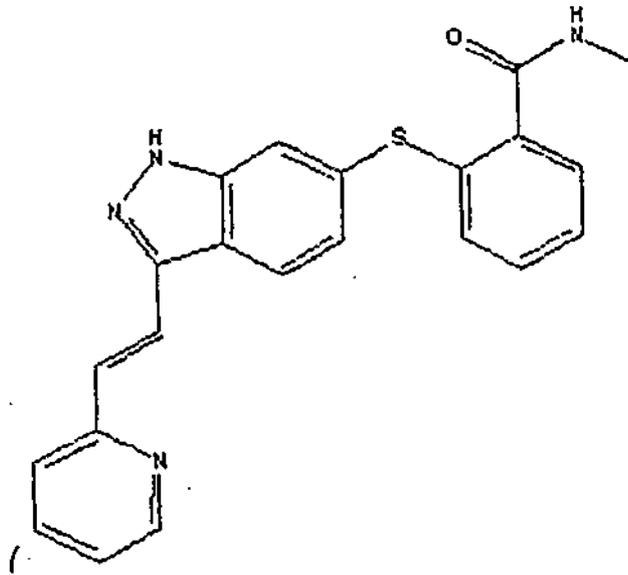
5

) o descritos en el documento WO03/88900 (p. ej., que comprenden la fórmula de núcleo estructural



3-[5-(metilsulfonilpiperadinmetil)-indolil]-quinolona; Vatalanib

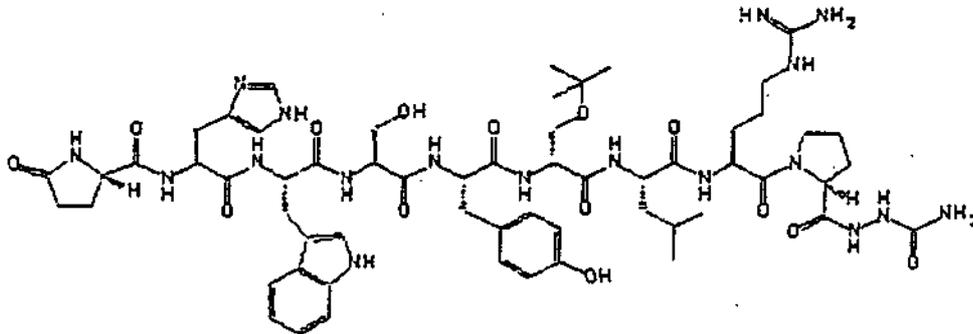




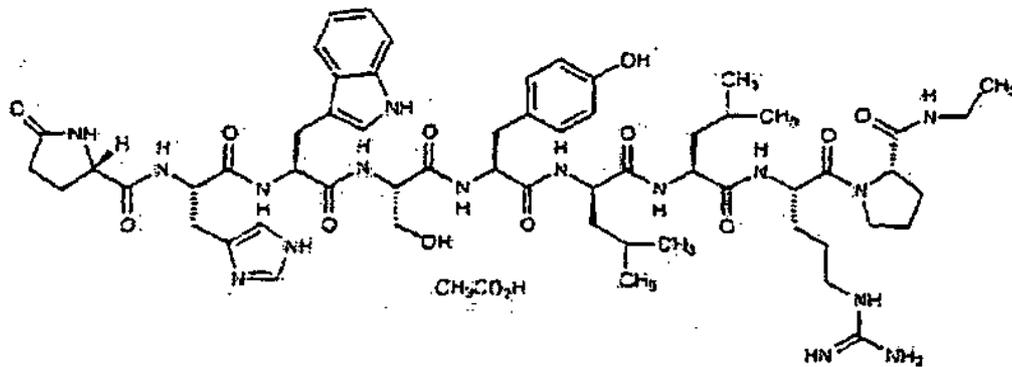
); o el VEGF trap (AVE-0005), un receptor de señuelo soluble que comprende porciones de receptores VEGF 1 y 2.

El agente quimioterápico adicional es uno o más de cualquier agonista de la HLHL (hormona liberadora de la hormona luteinizante) tal como la sal acetato del acetato de [D-Ser(But) 6, Azgly 10] (piro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH₂ [C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄·(C₂H₄O₂)_x donde x = 1

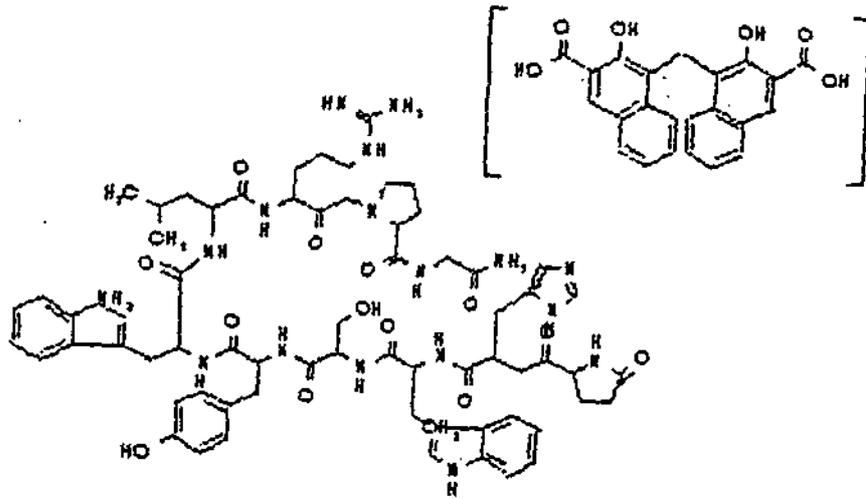
5



a 2,4]; (acetato de goserelina; comercializado como Zoladex® por AstraZeneca UK Limited; Macclesfield, Inglaterra),

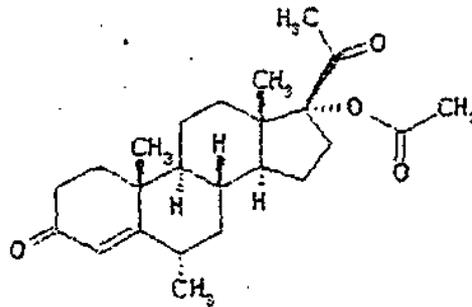


(acetato de leuprolida; comercializado como Eligard® por Sanota-Synthelabo Inc.; Nueva York, NY) o

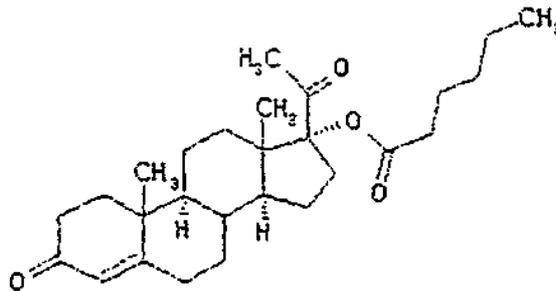


(pamoato de triptorelina; comercializado como Trelstar® por Pharmacia Company, Kalamazoo, MI).

El agente quimioterápico adicional puede ser uno o más de cualquier agente progestágeno tal como

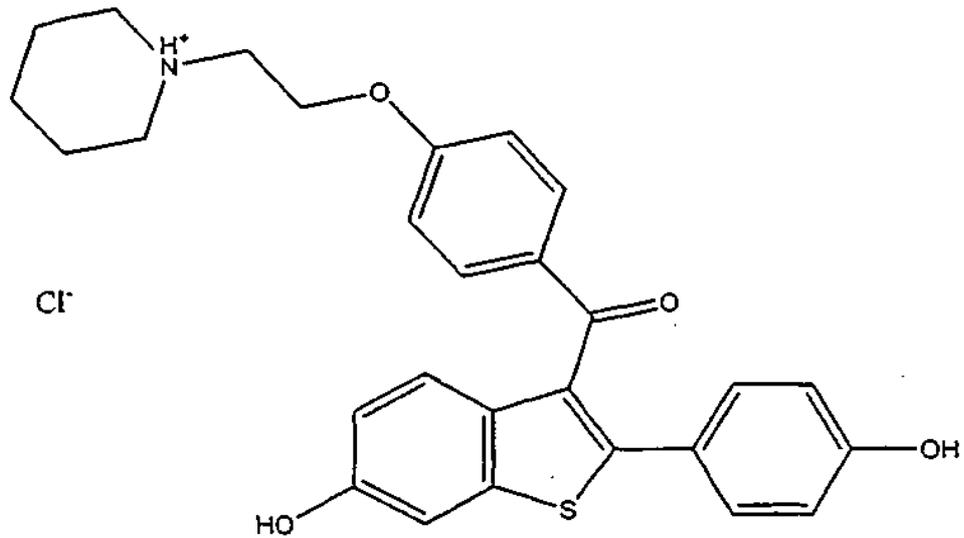


5 acetato de medroxiprogesterona; comercializado como Provera® por Pharmacia & Upjohn Co.; Kalamazoo, MI),



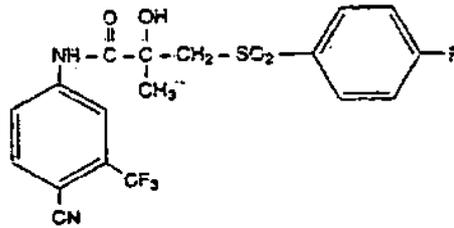
(caproato de hidroxiprogesterona; 17-((1-oxohexil)oxi)pregn-4-en-3,20-diona); acetato de megestrol o progestágenos.

10 El agente quimioterápico adicional puede ser uno o más moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERM) tales como

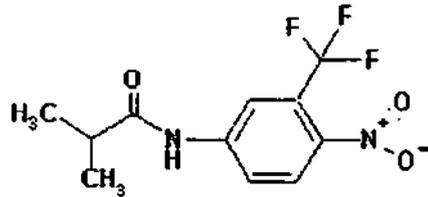


(raloxifeno; comercializado como Evista® por Eli Lilly and Company; Indianapolis, IN).

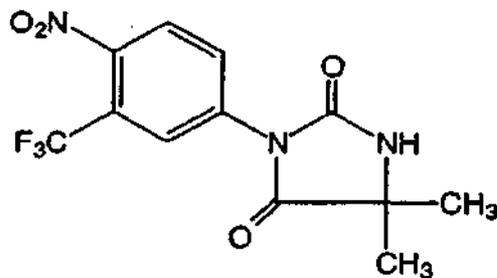
El agente quimioterápico adicional puede ser uno o más de cualquier antiandrógeno, incluidos, pero sin limitación:



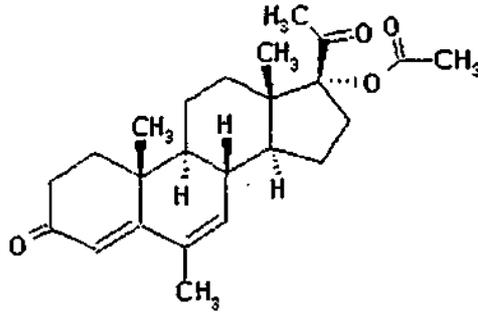
5 (bicalutamida; comercializada como CASODEX® por AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Wilmington, DE);



(flutamida; 2-metil-N-[4-nitro-3 (trifluorometil)fenil]propanamida; comercializada como Eulexin® por Schering Corporation; Kenilworth, NJ);

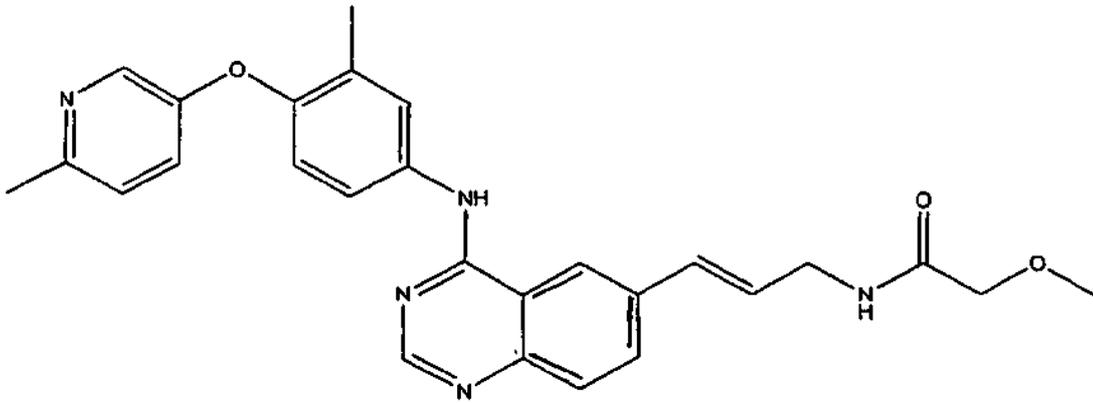


10 (nilutamida; comercializada como Nilandron® por Aventis Pharmaceuticals Inc.; Kansas City, MO) y



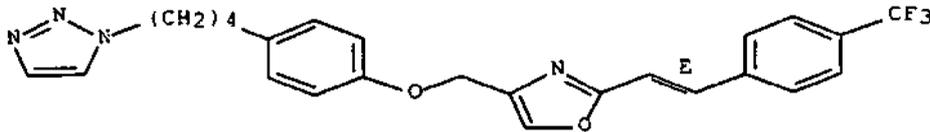
(acetato de megestrol; comercializado como Megace® por Bristol-Myers Squibb).

El agente quimioterápico adicional puede ser uno o más de cualquier receptor del EGF o antagonista del HER2, incluidos, pero sin limitación, CP-724714

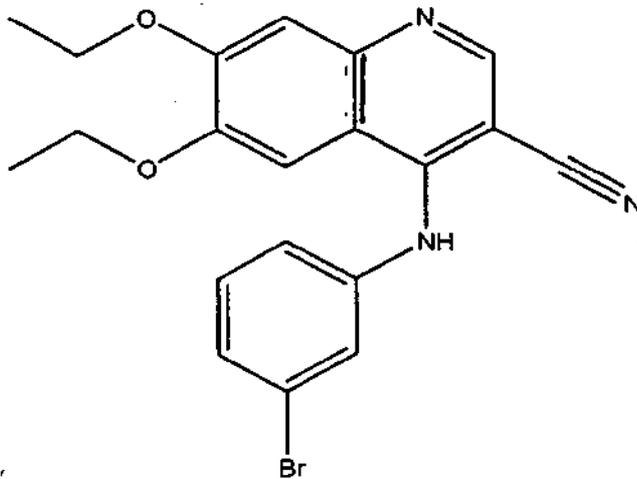


5

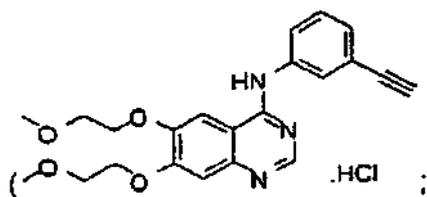
); TAK-165 (



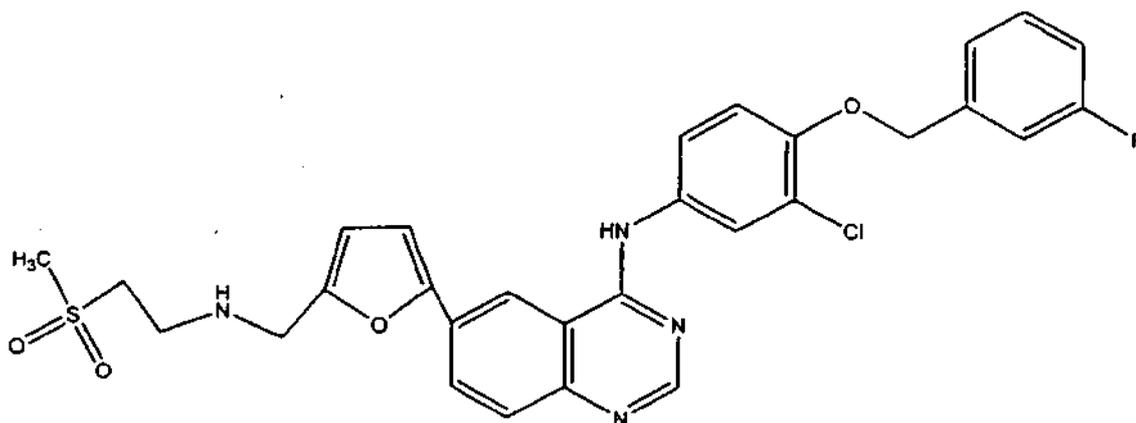
); HKI-272 (



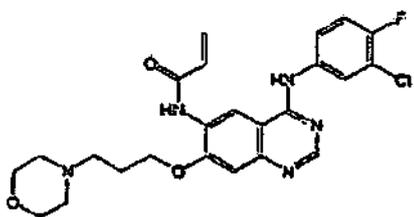
10); OSI-774



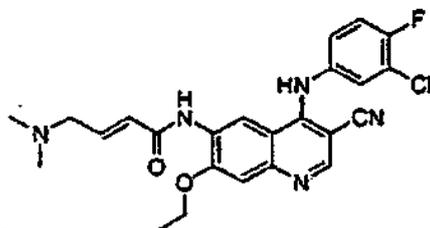
erlotinib, Hidalgo et al., J. Clin. Oncol. 19(13): 3267-3279 (2001)), Lapatanib (



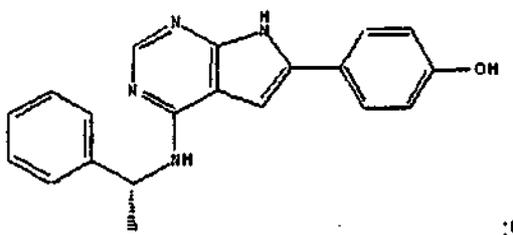
5 ; GW2016; Rusnak et al., Molecular Cancer Therapeutics 1:85-94 (2001); N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-
 ([(2-(metilsulfonil)etil]amino)metil]-2-furil]-4-quinazolinamina; en la solicitud PCT N.º WO99/35146), Canertinib (CI-
 1033;



10 Erlichman et al., Cancer Res. 61(2):739-48 (2001); Smaill et al., J. Med. Chem. 43(7):1380-97 (2000)), anticuerpo
 ABX-EGF (Abgenix, Inc.; Freemont, CA; Yang et al., Cancer Res. 59(6):1236-43 (1999); Yang et al., Crit Rev Oncol
 Hematol. 38 (1):17-23 (2001)), erbitux (en la patente de EE. UU. N.º 6.217.866; IMC-C225, cetuximab; Imclone;
 Nueva York, NY), EKB-569

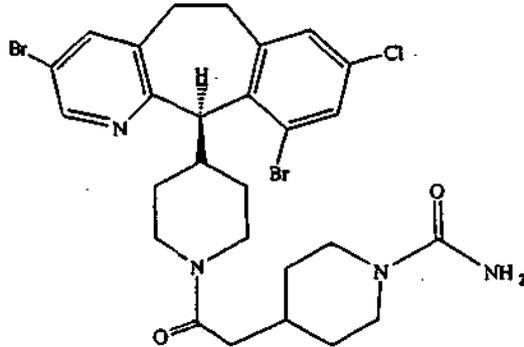


(; Wissner et al., J. Med. Chem. 46(1): 49-63 (2003)), PKI-166 (

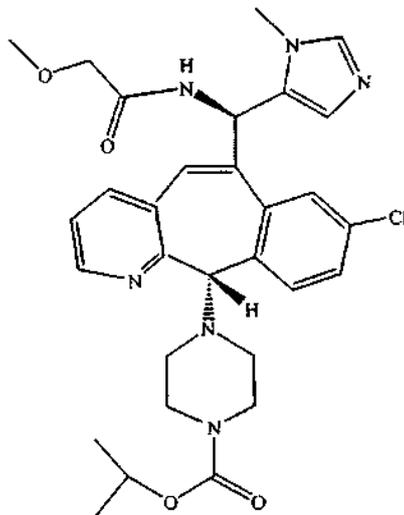
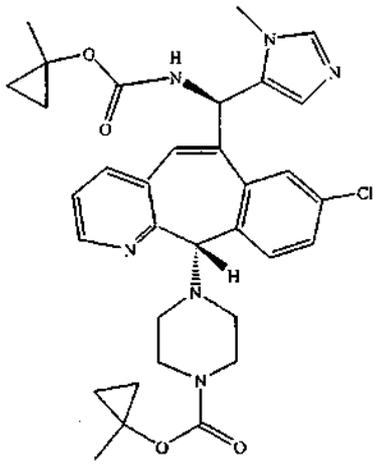


;GP-75166), GW-572016, cualquier anticuerpo anti-EGFR y cualquier anticuerpo anti-HER2.

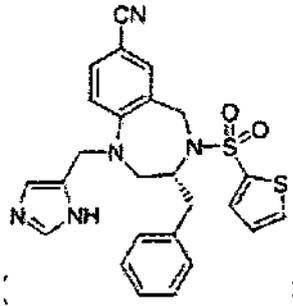
El agente quimioterápico adicional puede ser uno o más de cualquier inhibidor de proteínas farnesil transferasas, incluidos



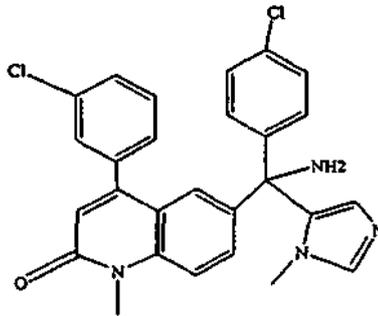
5 (lonafarnib; Sarasar™; Schering-Plough; Kenilworth, NJ),



BMS-214662 (

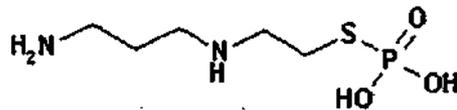


Hunt et al., J. Med. Chem. 43(20):3587-95 (2000); Dancy et al., Curr. Pharm. Des. 8:2259-2267 (2002); (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina) y R155777 (tipifarnib; Garner et al., Drug Metab. Dispos. 30(7):823-30 (2002); Dancy et al., Curr. Pharm. Des. 8: 2259-2267 (2002); (B)-6-[amino(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-4-(3-clorofenil)-1-metil-2(1H)-quinolinona];

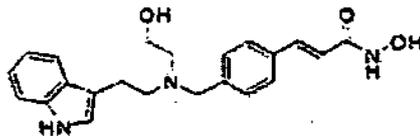


comercializado como Zarnestra™; Johnson & Johnson; New Brunswick, NJ).

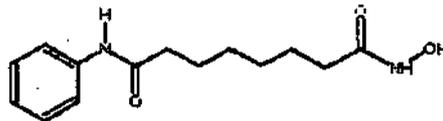
El agente quimioterápico adicional puede ser uno o más de cualquiera de



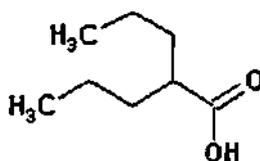
10 (Amifostina);



(NVP-LAQ824; Atadja et al., Cancer Research 64: 689-695 (2004)),

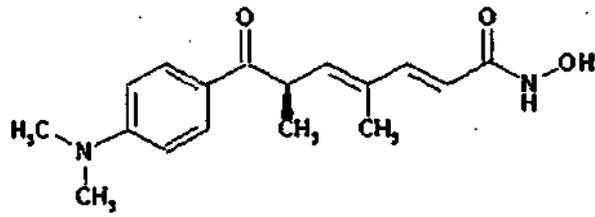


(suberoilánilida de ácido hidroxámico),

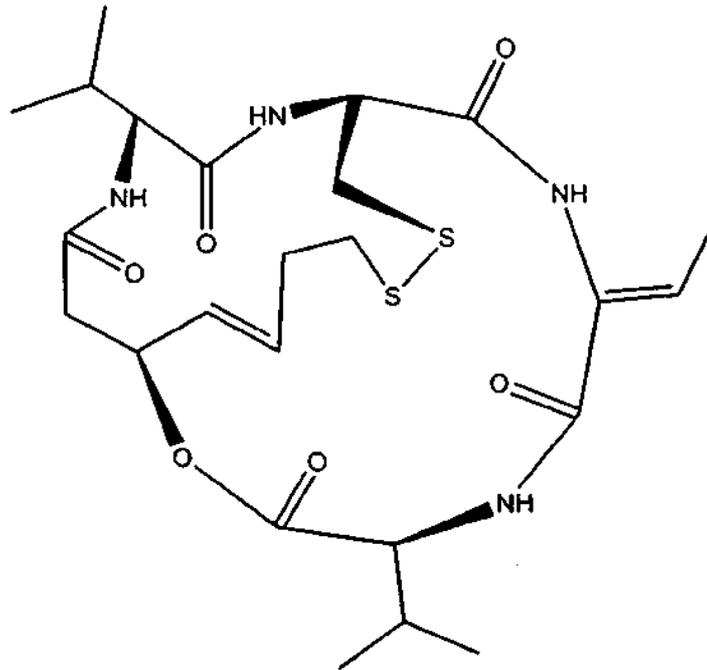


15

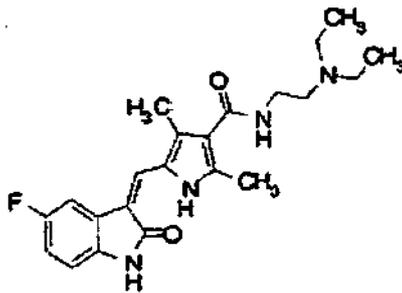
(ácido valproico; Michaelis et al., Mol. Pharmacol. 65:520-527 (2004)),



(tricoastatina A),

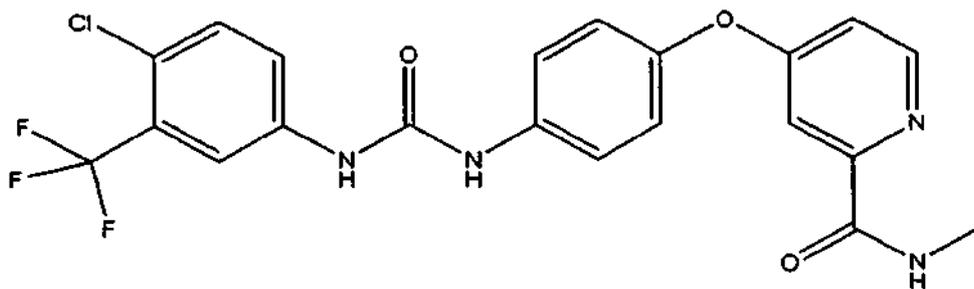


(FK-228; Furumai et al., Cancer Research 62: 4916-4921 (2002)),

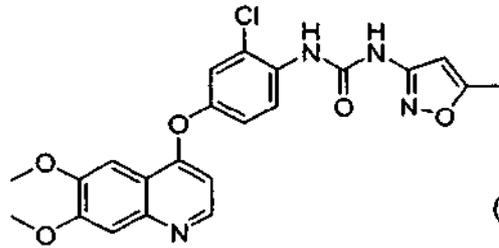


5

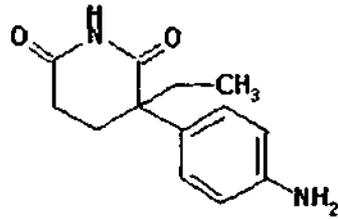
(SU11248; Mendel et al., Clin. Cancer Res. 9(1):327-37 (2003)),



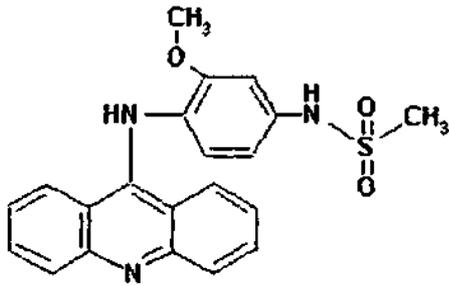
(BAY43-9006),



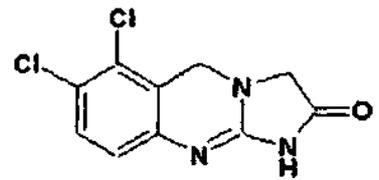
(KRN951),



(aminoglutetimida);

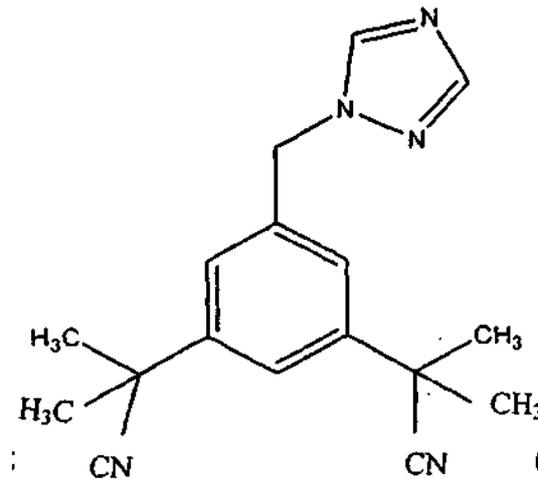


(anagrelida);

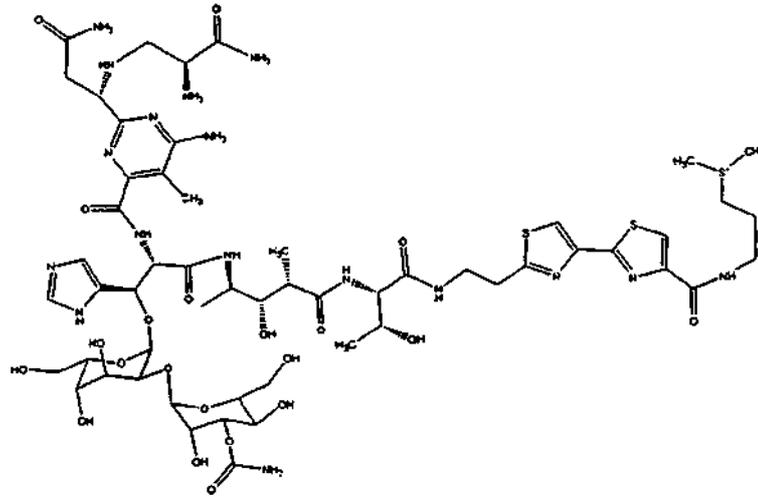


(amsacrina);

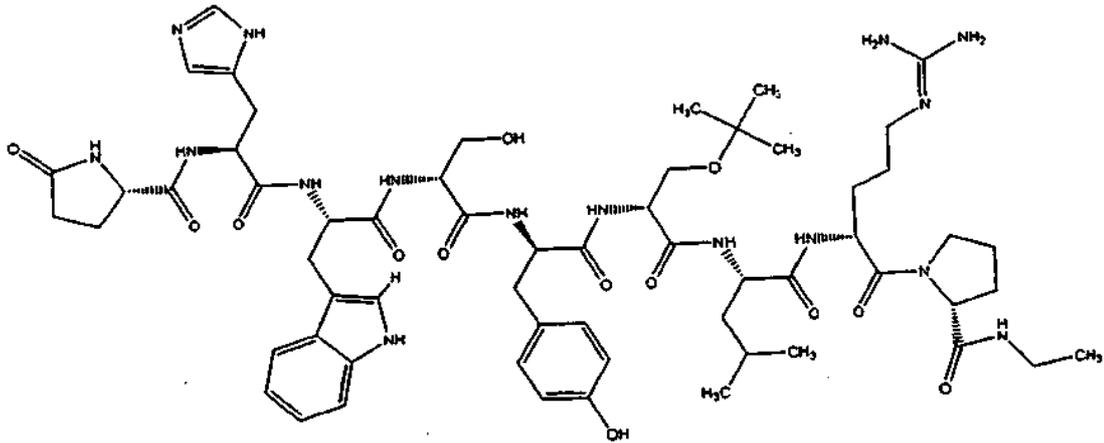
5



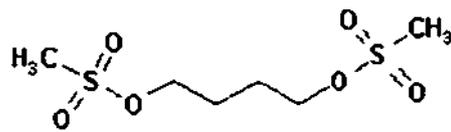
(anastrozol; comercializado como Arimidex por AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Wilmington, DE); asparaginasa; vacuna contra el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) (Garrido et al., Cytobios. 90(360):47-65 (1997));



(bleomicina);

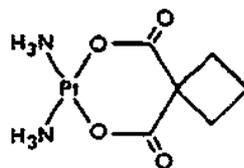


buserelina);



5

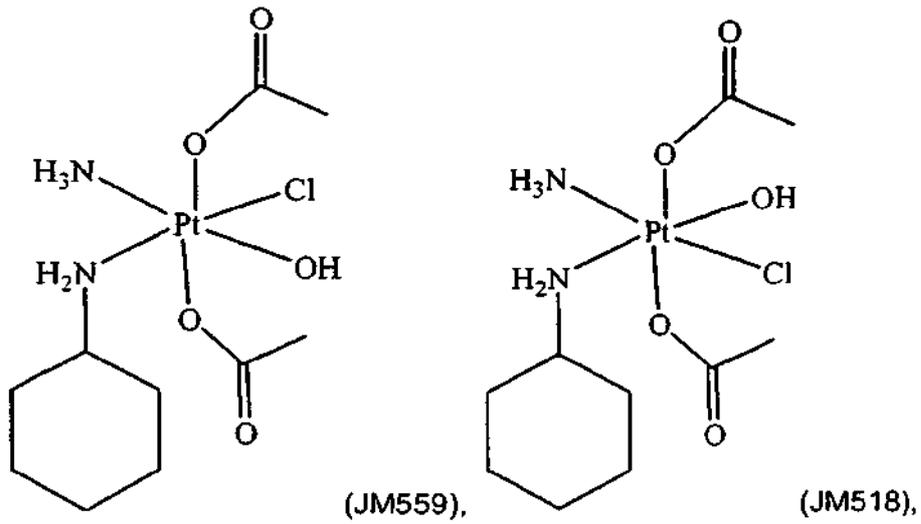
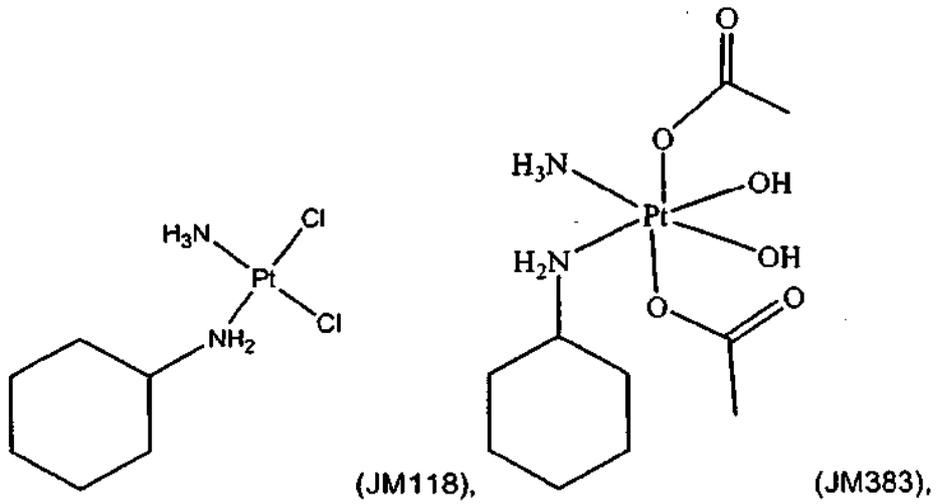
(busulfano, 1,4-butanodiol, dimetanosulfonato; comercializado como Busulfex® por ESP Pharma, Inc.; Edison, Nueva

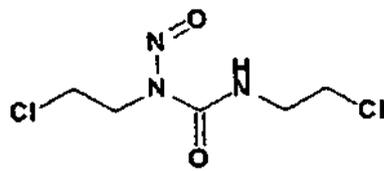
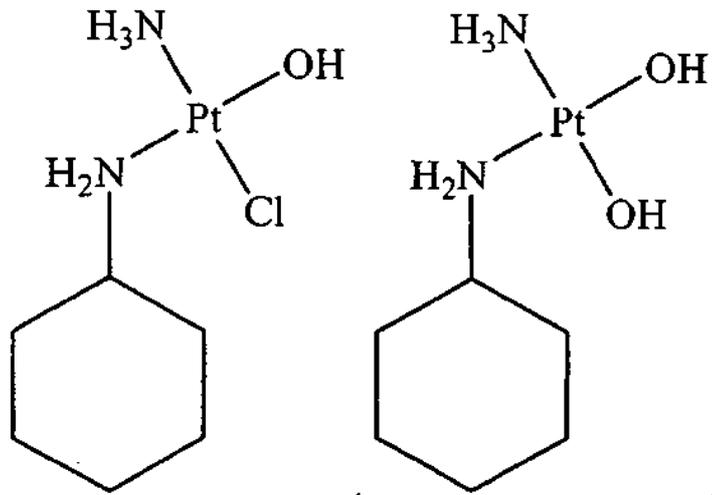


Jersey); (carboplatino; comercializado como Paraplatin® por Bristol-Myers Squibb; Princeton, NJ);

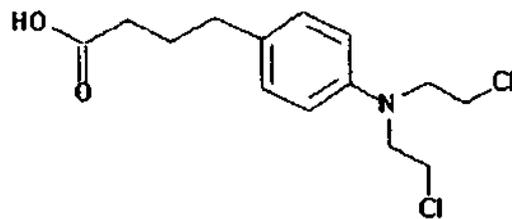


(satraplatin),

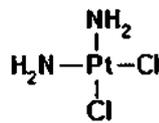




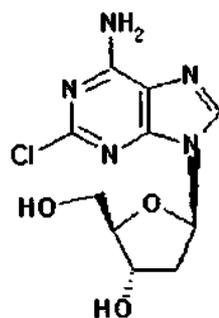
(carmustina);



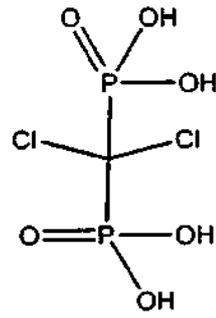
(clorambucilo);



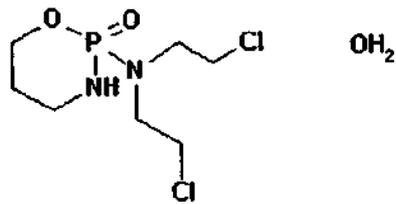
(cisplatino);



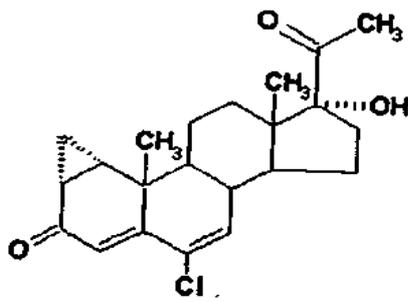
(cladribina);



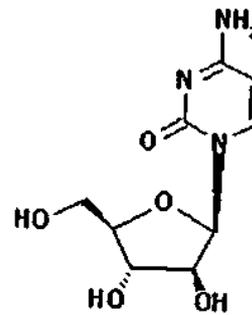
(clodronato);



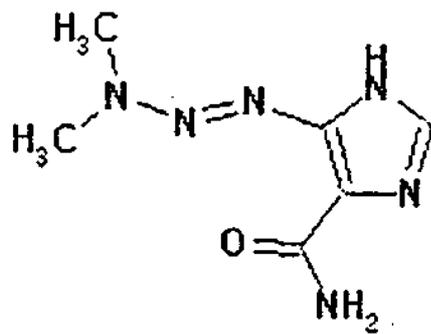
(ciclofosfamida);



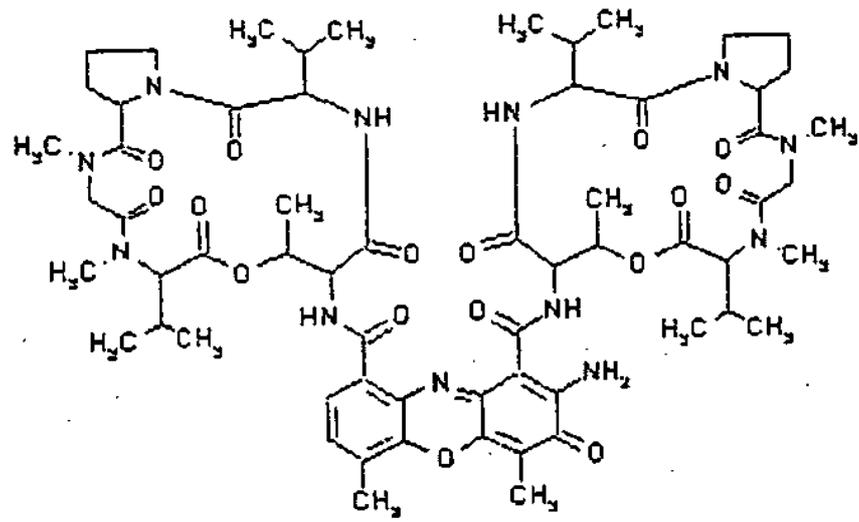
(ciproterona);



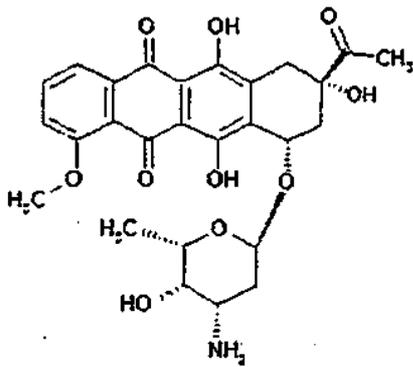
(citarabina);



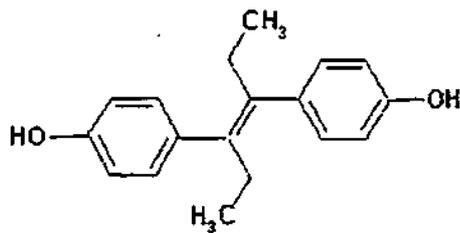
(dacarbazina);



(dactinomicina);

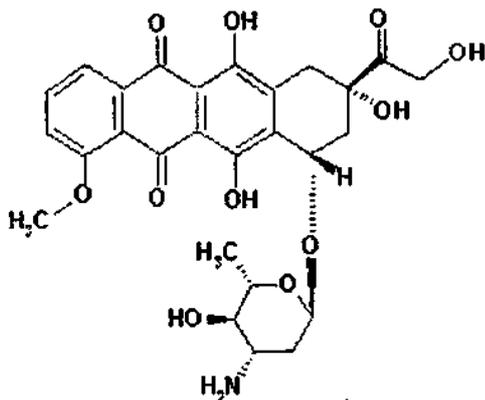


(daunorubicina);

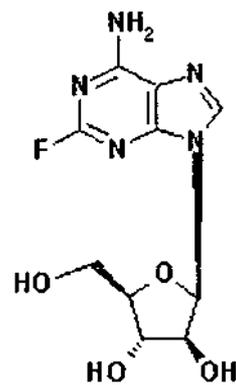


5

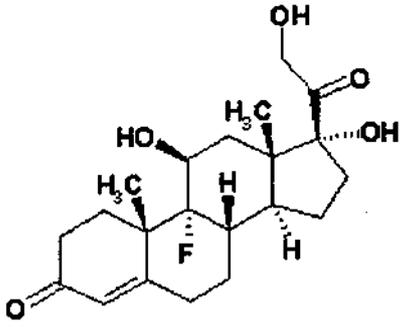
(diestilbestrol);



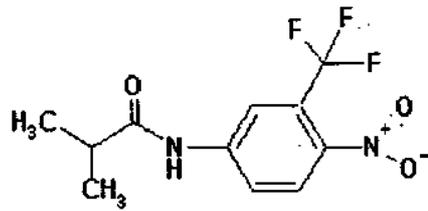
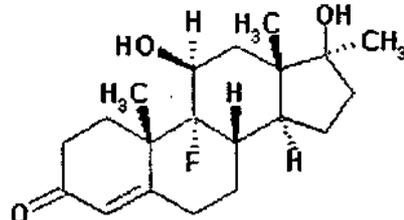
(epirubicina);



(fludarabina);

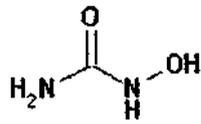


(fludrocortisona);

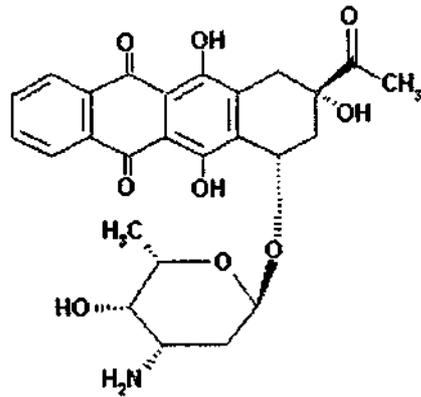


(fluoximesterona);

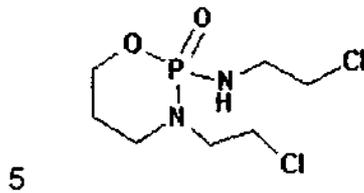
(flutamida);



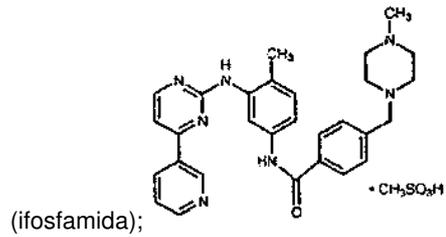
(hidroxiurea);



(idarrubicina);



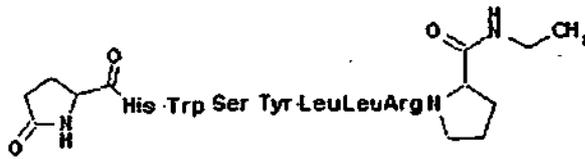
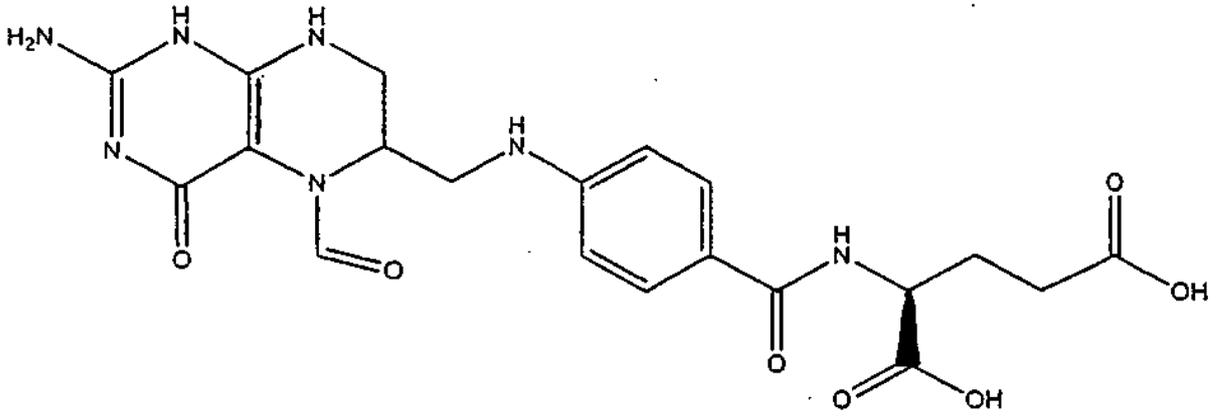
5



(ifosfamida);

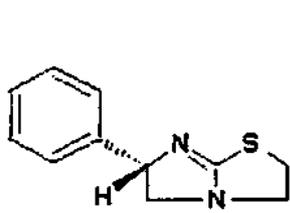
5

(imatinib; comercializado como Gleevec® por Novartis Pharmaceuticals Corporation; East Hanover, NJ);

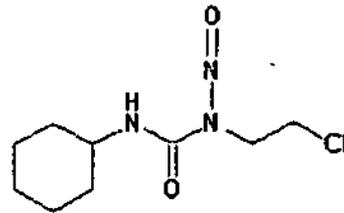


(leuovorina);

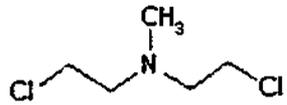
(leuprolida);



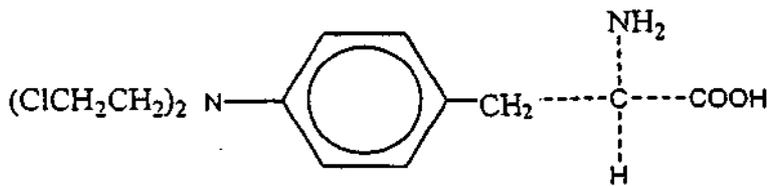
(levamisol);



(lomustina);



(mecloretamina);

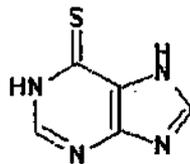


(melfalán; comercializado como

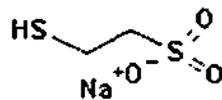
5

5

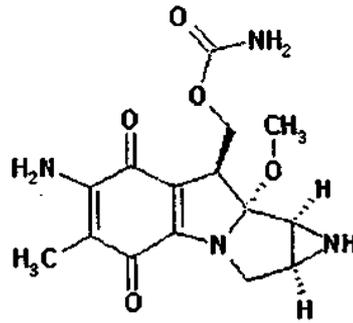
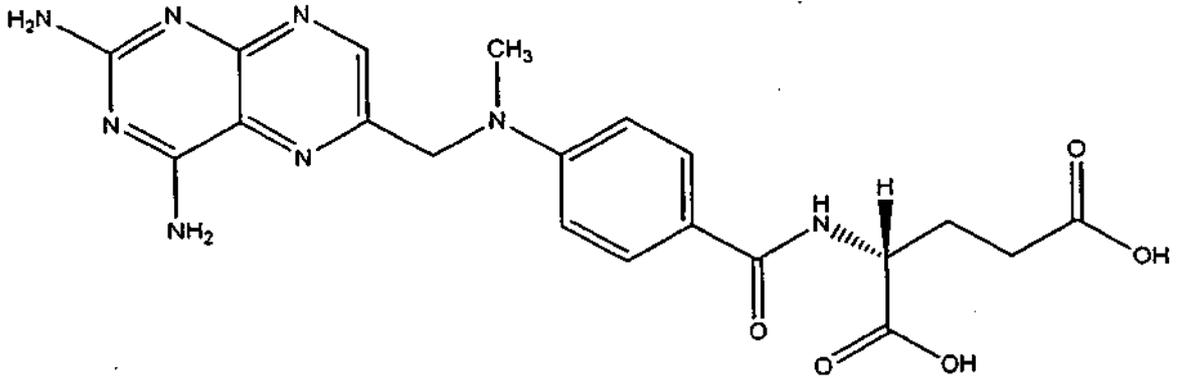
Alkeran® por Celgene Corporation; Warren, NJ);



(mercaptopurina);

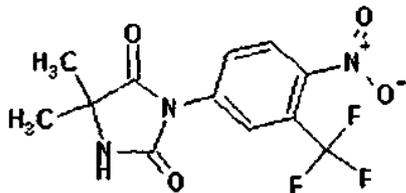


(mesna);



(metotrexato);

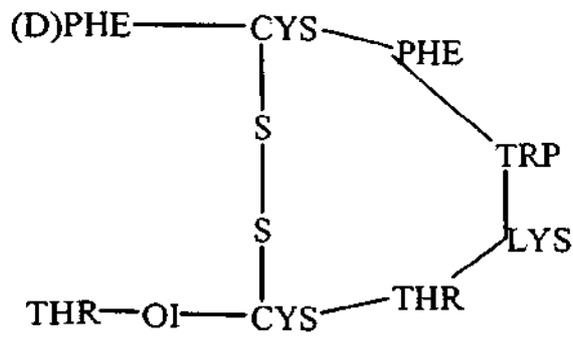
(mitomicina);



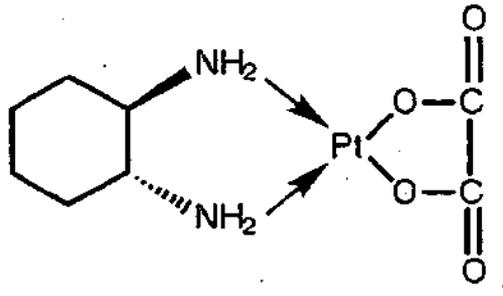
(mitoxantrona);

(nilutamida; ocreotida (L-

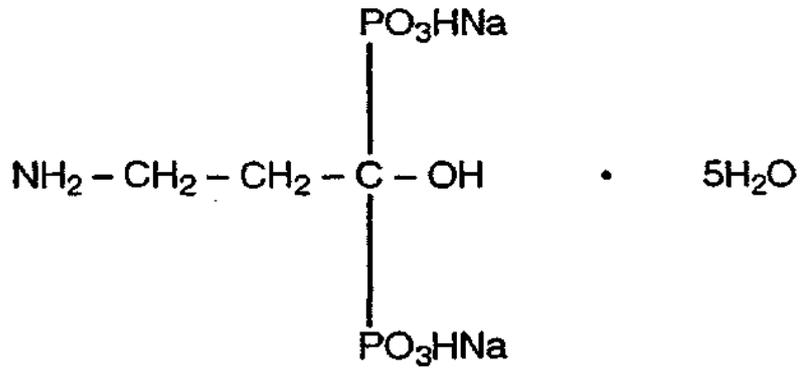
5 cisteinamida, (2_7)-disulfuro cíclico de D-fenilalanil-L-cisteinil-L-fenilalanil-D-triptofil-L-lisil-L-treonil-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)propilo]; [R R*,R*]);



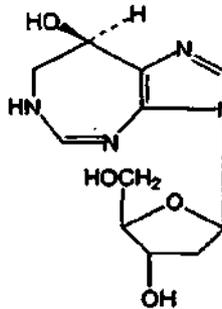
Katz et al., Clin Pharm. 8(4):255-73 (1989); comercializado como Sandostatin LAR® Depot; Novartis Pharm. Corp; E. Hanover, NJ; oxaliplatino (



comercializado como Eloxatin™ por Sanofi-Synthelabo Inc.; Nueva York, NY);

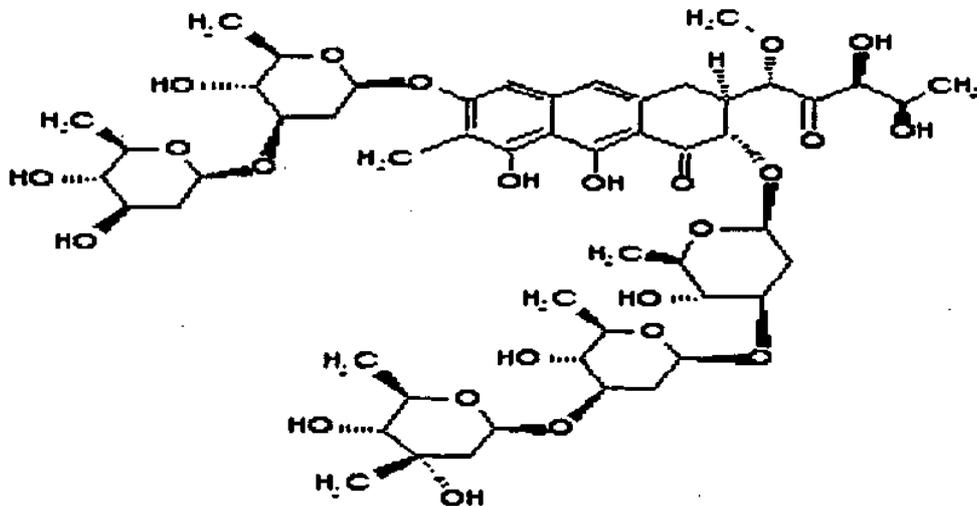


(pamidronato; comercializado como Aredia® por Novartis Pharmaceuticals Corporation; East Hanover, NJ);

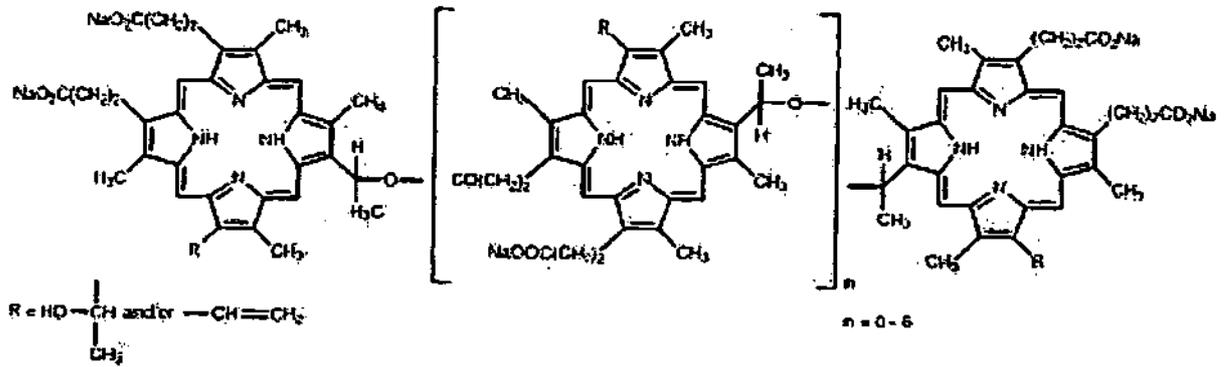


5

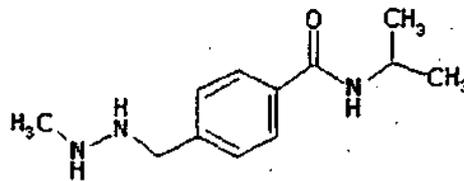
(pentostatina; comercializada como Nipent® por Supergen; Dublin, CA);



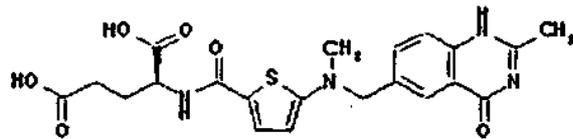
(plicamicina);



(porfímero; comercializado como Photofrin® por Axcan Scandipharm Inc.; Birmingham, AL);

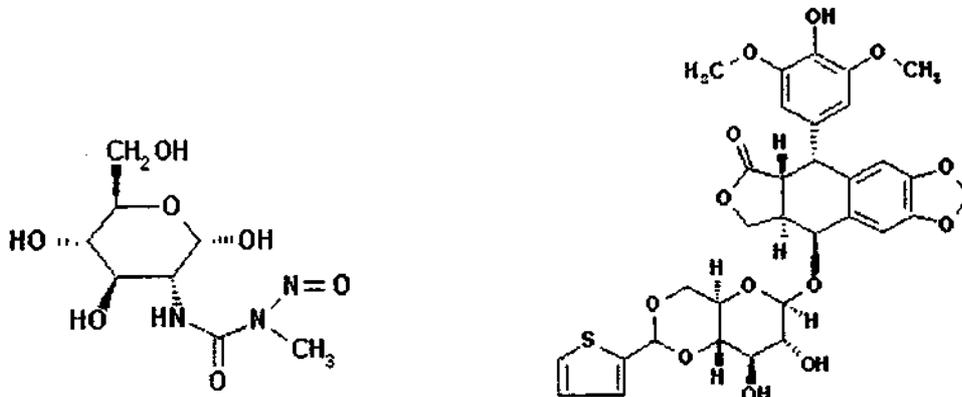


(procarbazona);

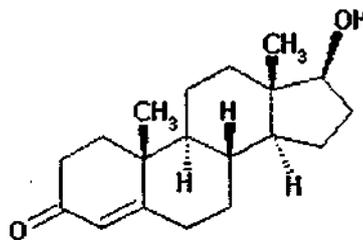


5

(Raltitrexed); rituximab (comercializado como Rituxan® por Genentech, Inc.; San Francisco Sur, CA);

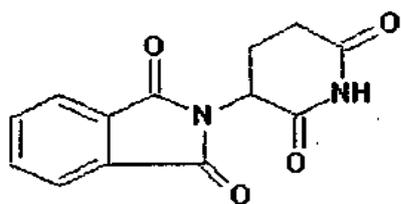


(estreptozocina);

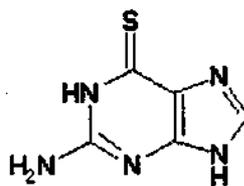


(tenipósido);

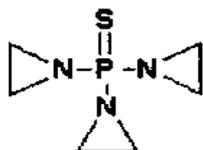
(testosterona);



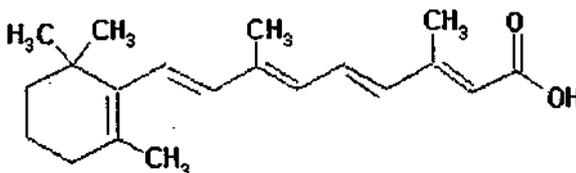
(talidomida);



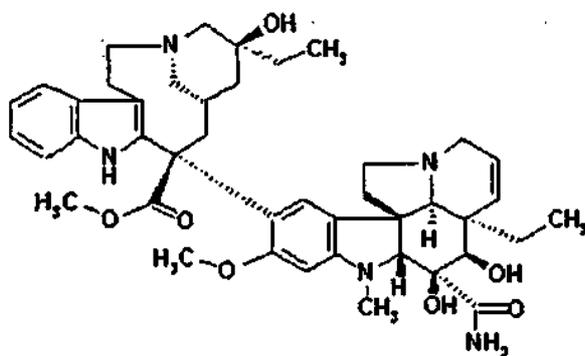
(tioguanina);



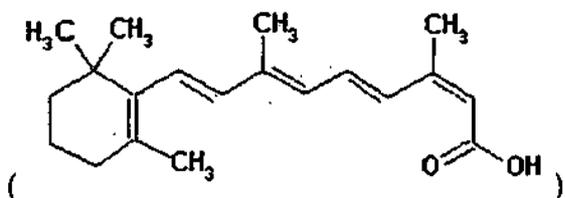
(tiotepa);



(tretinoína);



(vindesina) o ácido 13-cis-retinoico.



- 5 El agente quimioterápico adicional puede ser uno o más de cualquiera de mostaza de fenilalanina, mostaza de uracilo, estramustina, altretamina, floxuridina, 5-desoxiuridina, arabinósido de citosina, 6-mecaptopurina, desoxicofurmicina, calcitriol, valrubicina, mitramicina, vinblastina, vinorelbina, topotecán, razoxina, marimastat, COL-3, neovastat, BMS-275291, escualamina, endostatina, SU5416, SU6668, EMD121974, interleucina-12, IM862, angiostatina, vitaxina, droloxifeno, idoxifeno, espironolactona, finasterida, cimitidina, trastuzumab, denileucina, diftiox, gefitinib, bortezimib, paclitaxel, docetaxel, epitilona B, BMS-247550 (véase, p. ej., Lee et al., Clin. Cancer Res. 7:1429-1437 (2001)), BMS-310705, droloxifeno (3-hidroxitamoxifeno), 4-hidroxitamoxifeno, pipendoxifeno, ERA-923, arzoxifeno, fulvestrant, acolbifeno, lasofoxifeno (CP-336156), idoxifeno, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, topotecán, PTK787/ZK 222584 (Thomas et al., Semin Oncol. 30(3 Supl 6):32-8 (2003)), el anticuerpo humanizado anti-VEGF Bevacizumab, VX-745 (Haddad, Curr Opin. Investig. Drugs 2(8): 1070-6 (2001)), PD 184352 (Sebolt-Leopold, et al. Nature Med. 5: 810-816 (1999)), rapamicina, CCI-779 (Sehgal et al., Med. Res. Rev., 14:1-22 (1994); Elit, Curr. Opin. Investig. Drugs 3(8):1249-53 (2002)), LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646 (Vlahos et al., J. Biol. Chem. 269(7): 5241-5248 (1994)), wortmanina, BAY-43-9006, (Wilhelm et al., Curr. Pharm. Des. 8:2255-2257 (2002)), ZM336372, L-779,450, cualquier inhibidor de Raf divulgado en Lowinger et al., Curr. Pharm. Des. 8:2269-2278 (2002); flavopiridol (L86-8275/HMR 1275; Senderowicz, Oncogene 19(56): 6600-6606 (2000)) o UCN-01 (7-hidroxiestaurosporina; Senderowicz, Oncogene 19(56): 6600-6606 (2000)).

El agente quimioterápico adicional puede ser uno o más de cualquiera de los compuestos descritos en la patente de EE. UU. 5.656.655, que divulga inhibidores del EGFR heteroarílicos estirilsustituídos; en la patente de EE. UU. 5.646.153 que divulga inhibidores del EGFR y el PDGFR heterocarbocíclicos y aril heteroaril carbocíclicos bis, mono y/o bicíclicos; en la patente de EE. UU. 5.679.683 que divulga compuestos tricíclicos de pirimidina que inhiben el EGFR; en la patente de EE. UU. 5.616.582 que divulga derivados de quinazolina que tienen actividad inhibidora de receptores tirosina cinasa; en Fry et al., Science 265 1093-1095 (1994) que divulga un compuesto que tiene una

estructura que inhibe el EGFR (véase la figura 1 de Fry *et al.*); en la patente de EE. UU. 5.196.446 que divulga compuestos de heteroarilietenodiilo o heteroarilietenodiilarilo que inhiben el EGFR; en Panek, et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 283: 1433-1444 (1997) que divulga un compuesto identificado como PD166285 que inhibe las familias de receptores EGFR, PDGFR y FGFR (PD166285 se identifica como 6-(2,6-diclorofenil)-2-(4-(2-dietilaminoetoxi)fenilamino)-8-metil-8H-pirido(2,3-d)pirimidin-7-ona.

El agente quimioterápico adicional puede ser uno o más de cualquier inteferón alfa-2a pegilado o no pegilado, inteferón alfa-2b pegilado o no pegilado, inteferón alfa-2c pegilado o no pegilado, inteferón alfa n-1 pegilado o no pegilado, inteferón alfa-n-3 pegilado o no pegilado e inteferón de consenso pegilado o no pegilado o albúmina-inteferón alfa.

También se divulgan procedimientos de tratamiento que comprenden administrar un inhibidor del IGF1R junto con uno o más antieméticos, incluidos, pero sin limitación, palonosetrón (comercializado como Aloxi por MGI Pharma), aprepitant (comercializado como Emend por Merck and Co.; Rahway, NJ), difenhidramina (comercializada como Benadryl® por Pfizer; Nueva York, NY), hidroxizina (comercializada como Atarax® por Pfizer; Nueva York, NY), metoclopramida (comercializada como Reglan® por AH Robins Co, Richmond, VA), lorazepam (comercializado como Ativan® por Wyeth; Madison, NJ), alprazolam (comercializado como Xanax® por Pfizer; Nueva York, NY), haloperidol (comercializado como Haldol® por Ortho-McNeil; Raritan, NJ), droperidol (Inapsine®), dronabinol (comercializado como Marinol® por Solvay Pharmaceuticals, Inc., Marietta, GA), dexametasona (comercializada como Decadron® por Merck and Co.; Rahway, NJ), metilprednisolona (comercializada como Medrol® por Pfizer; Nueva York, NY), proclorperazina (comercializada como Compazine® por GlaxoSmithKline; Research Triangle Park, NC), granisetron (comercializado como Kytril® por Hoffmann-La Roche Inc.; Nutley, NJ), ondansetrón (comercializado como Zofran® por Glaxo-SmithKline; Research Triangle Park, NC), dolasetron (comercializado como Anzemet® por Sanofi-Aventis; Nueva York, NY), tropisetron (comercializado como Navoban® por Novartis; East Hanover, NJ).

Las composiciones que comprenden un antiemético son útiles para evitar o tratar las náuseas, un efecto secundario común de la quimioterapia antineoplásica. En consecuencia, también se divulgan procedimientos para tratar o evitar el cáncer en un sujeto mediante la administración de un inhibidor del IGF1R, opcionalmente junto con uno o más agentes quimioterápicos adicionales (p. ej., como se describe en el presente documento) y/u opcionalmente junto con uno o más antieméticos.

Se divulgan procedimientos de tratamiento que comprenden administrar un inhibidor del IGF1R junto con un procedimiento terapéutico tal como una tumorectomía quirúrgica o un tratamiento de radiación antineoplásico; opcionalmente junto con un agente quimioterápico y/o un antiemético adicional, por ejemplo, como se describe anteriormente.

Como se analizó anteriormente, se divulgan procedimientos en los que se administra un inhibidor del IGF1R junto con un agente quimioterápico o procedimiento antineoplásico adicional. La expresión "junto con" indica que los componentes de las combinaciones se deben formular en una sola composición para su administración simultánea o formularse por separado en dos o más composiciones (p. ej., un kit). Además, cada componente de una combinación se puede administrar a un sujeto en un momento diferente de cuando se administra el otro componente; por ejemplo, se puede dar cada administración de forma no simultánea (p. ej., por separado o secuencialmente) a varios intervalos durante un periodo de tiempo dado. Además, los componentes independientes se pueden administrar a un sujeto por la misma vía o por una diferente (p. ej., por vía oral, intravenosa, subcutánea).

Determinación de los niveles de IGFBP2

Los niveles de IGFBP2 se pueden medir por cualquiera de varios procedimientos que son bien conocidos en la técnica; algunos de los cuales se analizan más adelante.

Por ejemplo, se puede cuantificar el IGFBP2 simplemente contratando los servicios de un laboratorio comercial para que realice el ensayo. De forma alternativa, el propio facultativo puede realizar el ensayo. En un modo de realización de la invención, se cuantifica el IGFBP2 mediante un radioinmunoensayo (RIA) (véanse, p. ej., Smith et al., J. Clin. Endocrin. Metab. 77(5): 1294-1299 (1993); Cohen et al., J. Clin. Endocrin. Metab. 76(4): 1031-1035 (1993); Dawczynski et al., Bone Marrow Transplant. 37:589-594 (2006); y Clemmons et al., J. Clin. Endocrin. Metab. 73:727-733 (1991)), transferencia de bandas western, transferencia de ligando western (WLB) o mediante ELISA (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas). Por ejemplo, en un modo de realización de la invención, se cuantifica el IGFBP2 de una muestra de tejido tumoral, plasma, sangre o suero de un paciente.

En un modo de realización de la invención, se realizan transferencias de ligando western como sigue: Se someten las muestras (2,5 µl) a electroforesis en gels de poliacrilamida-dodecilsulfato de sodio (SDS-PAGE) al 10 % (p. ej., al 10, 12 o 14 %), se electrotransfieren a nitrocelulosa, se incuban con [¹²⁵I]-IGF-I y se exponen a película, p. ej., durante aproximadamente 5-10 días. Se revela cada carril de la autorradiografía, se escanea y se analiza mediante un densitómetro.

En un modo de realización de la invención, se realizan transferencias de bandas western como sigue: Se somete una muestra a electroforesis en un gel de poliacrilamida-dodecilsulfato de sodio (SDS-PAGE) (p. ej., al 10, 12 o

14 %) y se transfiere a nitrocelulosa o alguna otra membrana adecuada. Después, se incuba la membrana con un anticuerpo primario que se une a la proteína que se está evaluando, se lava opcionalmente y después se incuba con un anticuerpo secundario marcado de forma detectable que se une al anticuerpo primario y, opcionalmente, se lava de nuevo. Después, se detecta la presencia del anticuerpo secundario. Por ejemplo, si el anticuerpo secundario está marcado con una marca quimioluminiscente, se expone la membrana a película y después se revela la película. En un modo de realización de la invención, se escanea cada carril de la autorradiografía y se analiza mediante un densitómetro.

En un modo de realización de la invención, se realiza un RIA como sigue: se yoda el IGFBP2 mediante la adición de 0,5 mCi de [¹²⁵I]-yoduro de sodio a 0,1 ml de tampón fosfato 0,5 M a pH 7,5. Se añade cloramina-T (60 mM) y se incuba la mezcla durante 3 minutos. El porcentaje de yodación se determina mediante la adición de una alícuota de la mezcla a 1 ml de seroalbúmina bovina al 10 % seguido de precipitación con un volumen igual de ácido tricloroacético helado al 20 %. En caso necesario, se añade cloramina-T adicional para alcanzar una precipitación de ácido tricloroacético del 65 % y se termina la reacción mediante la adición de metabisulfito de sodio (concentración final de 120 μM). La mezcla se purifica por cromatografía Sepadex G-75 en tampón fosfato 0,01 M a pH 7,5. Se puede determinar la unión inespecífica en presencia de 100 ng/ml de IGFBP2 humana pura. Se puede almacenar la [¹²⁵I]-IGFBP2 en tubos siliconados en BSA al 0,2 % BSA a -70 °C. Se puede realizar un RIA usando 0,5 ml de tampón fosfato 0,03 M a pH 7,4, que contiene EDTA 0,01 M, Tween-20 0,01 y seroalbúmina bovina al 0,1 %. Se pueden añadir muestra de prueba diluyendo el suero o plasma 1:10 y añadiendo después volúmenes de 10-40 μl y en un modo de realización de la invención se puede realizar los ensayos por duplicado. Después de incubarlo durante 24 horas a 4 °C, se les puede añadir [¹²⁵I]-IGFBP2 (p. ej., aproximadamente, 16.000 cpm/tubo) y continuar la incubación durante otras 16 horas. Se pueden añadir cuatro microlitros de antisuero anti-IGFBP2 (p. ej., antisuero de conejo) y un anticuerpo secundario y se puede continuar la incubación durante 1 hora a 4 °C seguido de 2 ml de suero de conejo normal seguido de 1 hora final a 4 °C. La [¹²⁵I]-IGFBP2 unida y libre se puede separar por centrifugación a 9.000 X g durante 30 minutos y se puede determinar la [¹²⁵I]-IGFBP2 unida por mediante un γ-espectrómetro. Los resultados desconocidos se pueden leer frente a una curva de calibrado que contiene, p. ej., 50 pg y 1 ng/tubo de IGFBP2 pura (véase Clemmons et al., J. Clin. Endocrin. Metab 73(4):727-733 (1991)).

Los radioinmunoensayos se basan en la reacción entre un anticuerpo y un antígeno cuya concentración se quiere cuantificar. Se mezcla una cantidad conocida de IGFBP2 marcada de forma radioactiva con una serie de dilución de IGFBP2 "fría". Se lleva a reacción la serie de dilución con una cantidad fijada de un anticuerpo anti-IGFBP2. Dado que los antígenos de IGFBP2 fría y marcada de forma radioactiva compiten entre sí por los sitios de unión a anticuerpo, una concentración alta de IGFBP2 fría dará lugar a poco antígeno de IGFBP2 radioactiva unido al anticuerpo y viceversa. Después de un tiempo fijado, se usa un anticuerpo secundario dirigido contra el primer anticuerpo anti-IGFBP2, lo que conduce a la formación de grandes complejos que, tras la centrifugación, se cuentan con un contador radioactivo. Esta fracción contiene el antígeno "frío" y el radioactivo que se ha unido al anticuerpo específico, mientras que el sobrenadante del centrifugado contiene el antígeno no unido. Las sondas diluidas en serie proporcionan puntos de una curva que relaciona los recuentos radioactivos con la concentración de antígeno de IGFBP2 fría: una llamada curva de referencia (fría). Usando esta curva de referencia, se puede cuantificar una cantidad desconocida de antígeno de IGFBP2 mediante la identificación de los recuentos radioactivos del centrifugado y el uso de la curva de referencia que proporciona la concentración de antígeno desconocida.

En un modo de realización de la invención, un ensayo ELISA emplea un anticuerpo específico para IGFBP2 humana recubierto en una placa de 96 pocillos. Se pipetea los patrones y las muestras en los pocillos y la IGFBP2 presente es una muestra se une a los pocillos mediante el anticuerpo inmovilizado. Se lavan los pocillos y se añade anticuerpo anti-IGFBP2 biotinilado. Después de retirar por lavado el anticuerpo biotinilado no unido, se pipetea en los pocillos estreptavidina conjugada con HRP. Se lavan de nuevo los pocillos, se añade una solución de sustrato TMB a los pocillos y se revela el color en proporción a la cantidad de IGFBP2 unida. La solución de detención cambia el color de azul a amarillo y se mide la intensidad del color a 450 nm (véanse, p. ej., kit de ELISA para IGFBP-2 humana de RayBiotech, Inc.; Norcross, GA; y Angervo M et al., Biochemical and Biophysical Research Communications 189: 1177-83 (1992); Kratz et al., Experimental Cell Research 202: 381-5 (1992); y Frost et al. Journal of Biological Chemistry 266: 18082-8 (1991)). Se puede realizar una representación de una curva de calibrado de ELISA usando concentraciones conocidas de IGFBP2 y se puede determinar la concentración de IGFBP2 en la muestra desconocida (p. ej., el suero de un paciente) comparando la señal observada en ella con la señal observada en el calibrado.

Los anticuerpos anti-IGFBP2 que se pueden usar en un ensayo de la invención se pueden adquirir en el mercado o los puede generar fácilmente un facultativo usando procedimientos ordinarios conocidos en la técnica. Véanse, p. ej., Bourner et al., J. Cell. Biochem. 48: 215-226 (1992) y Camacho-Hobner, C., et al., J. Biol. Chem 267:11949-11956 (1992) que describen el anticuerpo policlonal de conejo anti-IGFBP2 ab4244 (Abcam, Inc.; Cambridge, MA). Véase, p. ej., Allander et al., Am. J. Pathology 161: 1587-1595 (2002) que describe la IgG policlonal de cabra anti-IGFBP2 C-18 (Santa Cruz Biotechnology, Inc.; Santa Cruz, CA). Véanse, p. ej., Suzuki, et al., J. Comp. Neurol. 482: 74-84 (2005); La et al., Endocrinology 145: 3443-3450 (2004); y Hoeflich et al., Biochem Biophys Res Commun. 324: 705-710 (2004) que describe la IgG policlonal de cabra anti-IGFBP2 M-18 (Santa Cruz Biotechnology, Inc.; Santa Cruz, CA). Véanse también la IgG policlonal de conejo anti-IGFBP2 H-75 y la IgG1 policlonal de ratón anti-IGFBP2 C-10 (Santa Cruz Biotechnology, Inc.; Santa Cruz, CA).

Diagnóstico y selección de pacientes

Se divulga un procedimiento para diagnosticar la presencia de cáncer o cualquier otra afección médica mediada por la expresión o la actividad del IGF1R en un paciente, por ejemplo, en el que la afección es cáncer y las células cancerosas o tumorales expresan IGF1R. El procedimiento de diagnóstico comprende determinar si el paciente
5 presente niveles elevados de IGFBP2. Si se determina que el paciente presenta IGFBP2 elevada, entonces se determina que el paciente padece cáncer o algún otro trastorno médico mediado por la expresión y/o la actividad del IGF1R.

La afección médica puede ser osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, cualquier cáncer pediátrico, cáncer
10 de riñón, leucemia, cáncer de células de transición de riñón, síndrome de Werner-Morrison, acromegalia, cáncer de vejiga, cáncer de Wilms, cáncer ovárico, hiperplasia prostática benigna, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de hueso, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, sarcoma sinovial, diarrea asociada con carcinoide metastásico, tumores secretores de péptidos intestinales vasoactivos, gigantismo, psoriasis, aterosclerosis, reestenosis de vasos sanguíneos de músculo liso y proliferación
15 microvascular inapropiada, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas, mieloma múltiple, plasmacitoma solitario, cáncer de células renales, retinoblastoma, tumores de células germinales, hepatoblastoma, carcinoma hepatocelular, melanoma, tumor rabdoide del riñón, sarcoma de Ewing, condrosarcoma, neoplasias malignas hematológicas, leucemia linfoblástica crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia mieloblástica crónica, enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica,
20 síndrome mielodisplásico, leucemia de células pilosas, leucemia mastocítica, neoplasia mastocítica, linfoma folicular, linfoma difuso de células grandes, linfoma de células del manto, linfoma de Burkitt, micosis fungoide, síndrome de Sézary, linfoma cutáneo de linfocitos T, trastornos mieloproliferativos crónicos, un tumor del sistema nervioso central, cáncer cerebral, glioblastoma, cáncer cerebral que no es glioblastoma, meningioma, adenoma de la pituitaria, schwannoma vestibular, un tumor neuroectodérmico primitivo, meduloblastoma, astrocitoma, astrocitoma anaplásico,
25 oligodendroglioma, ependimoma y papiloma del plexo coroideo, un trastorno mieloproliferativo, policitemia vera, trombocitemia, mielofibrosis idiopática, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de tiroides, cáncer de endometrio, cáncer carcinoide, tumores de células germinales, cáncer de hígado, gigantismo, psoriasis, aterosclerosis, reestenosis de vasos sanguíneos de músculo liso, proliferación microvascular inapropiada, acromegalia, gigantismo, psoriasis, aterosclerosis, reestenosis de vasos sanguíneos de músculo liso o proliferación microvascular inapropiada,
30 enfermedad de Graves, esclerosis múltiple, lupus sistémico eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, tiroiditis autoinmunitaria o enfermedad de Bechet. En un modo de realización de la invención, el diagnóstico del cáncer en el paciente como se describe anteriormente se confirma, p. ej., usando técnicas convencionales. Por ejemplo, se puede confirmar la presencia de un tumor por rayos X, RMN, TAC, TEP, palpación, ecografía o cirugía.

El diagnóstico de la presencia de cáncer en un paciente va seguido del tratamiento con una cantidad
35 terapéuticamente eficaz de un inhibidor del IGF1R o una combinación del mismo con un agente terapéutico antineoplásico o procedimiento antineoplásico como se describe en el presente documento.

Los niveles normales o no elevados de IGFBP2 humana varían desde aproximadamente 48 a 340 ng/ml (p. ej.,
40 aproximadamente 241 ng/ml \pm aproximadamente 28 ng/ml o \pm aproximadamente 10 %; o aproximadamente 150 ng/ml \pm 61 ng/ml). En un modo de realización de la invención, el nivel de IGFBP2 humana de un paciente pediátrico (p. ej., de aproximadamente 2 meses a aproximadamente 1 año de edad) es de aproximadamente 263 ng/ml (en un modo de realización, \pm 81 ng/ml). En un modo de realización de la invención, el nivel de IGFBP2 humana de un paciente pediátrico (p. ej., de 15-18 años de edad) es de aproximadamente 136 ng/ml (en un modo de realización, \pm 38 ng/ml).

En un modo de realización de la invención, el nivel normal de IGFBP2 se determina por transferencias de ligando
45 western (WLB) o por radioinmunoensayo (RIA). En un modo de realización de la invención, se mide la IGFBP2 en cualquier fluido corporal del paciente, por ejemplo, sangre, plasma, suero o tejido tumoral.

En un modo de realización de la invención, son niveles de IGFBP2 elevados o superiores a lo normal en un paciente
50 cualquier nivel que reconozca como tal un facultativo experto en la técnica. En un modo de realización de la invención, un nivel de IGFBP2 elevado o superior a lo normal que está por encima del intervalo de 48-340 ng/ml o por encima de aproximadamente 241 ng/ml (p. ej., determinado por WLB o RIA). En un modo de realización de la invención, un nivel de IGFBP2 elevado o superior a lo normal es al menos de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 100 % (p. ej., 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 100 %, 200 %, 300 %, 400 % o 500 %) más alto que un nivel normal. En un modo de realización de la invención, se determina un
55 nivel de IGFBP2 elevado o superior a lo normal con respecto a un paciente en particular. En un modo de realización de este tipo se mide el nivel de IGFBP2 de un paciente en un punto temporal inicial y se mide en uno o más puntos posteriores. Si una o más de las medidas posteriores es más alta que la medida inicial, se determina que el paciente presenta un nivel de IGFBP2 elevado o superior a lo normal.

La presente invención proporciona además un procedimiento para seleccionar un paciente que padece un cáncer que es probable que responda a un inhibidor del IGF1R.

Las células del tumor canceroso expresan IGF1R y el paciente presenta niveles elevados de IGFBP2. Si se identifica al paciente como poseedor de un tumor que expresa IGF1R o si se sabe que el tumor expresa IGF1R y si el paciente presenta niveles de IGFBP2 elevados o superiores a lo normal o posee un tumor que se sabe que se asocia con IGFBP2 elevada, entonces se selecciona al paciente para el tratamiento con un inhibidor del IGF1R, p. ej., como se describe en el presente documento.

Dosificación y procedimiento de seguimiento y evaluación

Tratamiento con inhibidor del IGF1R

La presente invención proporciona procedimientos para evaluar rápida y cómodamente diversos aspectos de una pauta terapéutica con inhibidor del IGF1R dada. Por ejemplo, se divulga un procedimiento para realizar un seguimiento del efecto de un inhibidor del IGF1R sobre la concentración de IGFBP2 en el organismo de un sujeto al que se le administra dicho inhibidor que comprende medir los niveles de IGFBP2 en el organismo del sujeto en el tiempo. Por ejemplo, en un modo de realización de la invención más específico, se mide un nivel inicial, basal, de IGFBP2 antes de dar cualquier dosificación de un inhibidor del IGF1R. Después de comenzar una pauta de tratamiento de IGF1R, se miden y se comparan una o más medidas de los niveles de IGFBP2 en el organismo del sujeto (p. ej., en la sangre o el plasma del sujeto).

Por ejemplo, la presente invención comprende un procedimiento para realizar el seguimiento del efecto de un inhibidor del IGF1R (p. ej., un anticuerpo anti-IGF1R) sobre el receptor del IGF1 o cualquier componente de la ruta del IGF1R en el organismo de un sujeto al que se le administra dicho inhibidor que comprende evaluar los niveles de IGFBP2 en el organismo del sujeto en el tiempo; en el que se determina que el inhibidor inhibe el receptor o la ruta si se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen con el tiempo (p. ej., en al menos el 51 %) después de dicha administración; o en el que se determina que el inhibidor no inhibe el receptor o la ruta si no se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen con el tiempo (p. ej., en al menos el 51 %) después de dicha administración. En un modo de realización de la invención, se mide un nivel inicial de IGFBP2 antes de dar cualquier dosificación de inhibidor del IGF1R. Después de comenzar una pauta de tratamiento con un inhibidor del IGF1R, se miden y se comparan una o más medidas de los niveles de IGFBP2 en el organismo del sujeto (p. ej., en la sangre, el suero o el plasma del sujeto) y después se determina el efecto del inhibidor sobre el receptor o la ruta. En un modo de realización de la invención, un clínico evalúa el aumento o disminución del nivel de IGFBP2 durante el curso de un tratamiento con un inhibidor del IGF1R a la vista, p. ej., de las particularidades de la afección médica, el estado, las alergias y los antecedentes del sujeto y se promedian como un factor (p. ej., entre muchos) cuando se decide si el tratamiento proporciona un efecto terapéutico aceptable. Por ejemplo, en un modo de realización de la invención, se evalúa el nivel de IGFBP2 cualitativamente con el propósito de calibrar la suficiencia del tratamiento. Cuando se menciona el seguimiento del efecto de un inhibidor del IGF1R sobre el receptor del IGF1, esto incluye realizar un seguimiento del efecto del inhibidor sobre el propio receptor, así como sobre cualquier miembro de la ruta de señalización del IGF1R.

Se divulga un procedimiento para evaluar la dosificación de un inhibidor del IGF1R (p. ej., la cantidad de la dosificación y/o la frecuencia de la dosificación y/o el modo de administración de la dosificación) administrada a un sujeto que comprende administrar una dosis de dicho inhibidor a dicho sujeto y evaluar los niveles de IGFBP2 en el organismo del sujeto en el tiempo; en el que se determina que dicha dosificación es insuficiente si no se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen (p. ej., en al menos el 51 %) con el tiempo después de dicha administración; o en el que se determina que dicha dosificación es suficiente si se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen con el tiempo (p. ej., en al menos el 51 %) después de dicha administración. En un ejemplo más específico, se mide un nivel inicial, basal, de IGFBP2 antes de dar cualquier dosificación de un inhibidor del IGF1R. Después de comenzar una pauta de tratamiento con del IGF1R, se miden y se comparan una o más medidas de los niveles de IGFBP2 en el organismo del sujeto (p. ej., en la sangre o el plasma del sujeto) y después se determina la suficiencia de la dosificación. En un ejemplo, se ajusta la dosificación de inhibidor del IGF1R por aumento o disminución de modo que los niveles de IGFBP2, cuando son elevados en un sujeto que recibe el inhibidor, vuelven a niveles normales. Cualquier facultativo experto en la técnica conoce los niveles de normales, bajos y elevados y también se analizan en el presente documento.

La presente divulgación incluye también un procedimiento para determinar si un sujeto tiene una afección médica que responde a un inhibidor del IGF1R que comprende administrar dicho inhibidor a dicho sujeto y evaluar los niveles de IGFBP2 en el organismo del sujeto en el tiempo; en el que se determina que dicha afección no responde a dicho inhibidor si no se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen con el tiempo después de dicha administración. Si se demuestra que el sujeto esencialmente no responde a un inhibidor del IGF1R, por ejemplo, en el que los niveles de IGFBP2 y, por tanto, la propia ruta del IGF1R no disminuyen en respuesta al inhibidor, entonces se puede retirar el tratamiento con inhibidor. De forma alternativa, se puede aumentar la dosificación con el fin de determinar si la ruta del IGF1R comienza a responder tras la exposición a dosificaciones mayores. En un ejemplo más específico de la invención, se mide un nivel inicial, basal, de IGFBP2 antes de dar cualquier dosificación de inhibidor del IGF1R. Después de comenzar una pauta de tratamiento con del IGF1R, se miden y se comparan una o más medidas de los niveles de IGFBP2 en el organismo del sujeto (p. ej., en la sangre o el plasma del sujeto) y después se determina si la afección médica del sujeto responde o no responde.

La presente divulgación proporciona también un procedimiento para seleccionar una dosis de un inhibidor del IGF1R que comprende administrar una dosis de dicho inhibidor a un sujeto con una afección médica mediada por la expresión o la actividad del IGF1R y evaluar los niveles de IGFBP2 en el organismo del sujeto; en el que se selecciona dicha dosificación si se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen en al menos el 51 % de un nivel de IGFBP2 medido antes de la primera administración de dicho inhibidor después de dicha administración. En un ejemplo, el procedimiento comprende (i) medir un nivel de IGFBP2 en el organismo de dicho sujeto antes del tratamiento con dicho inhibidor; (ii) administrar una o más dosis (es decir, dosis de una sola cantidad dada tal como 10 mg/kg dadas una o más veces) de dicho inhibidor a dicho sujeto; (iii) medir un nivel de IGFBP2 en el organismo de dicho sujeto después de dicha administración; (iv) comparar el nivel de IGFBP2 medido en la etapa (i) con el nivel de IGFBP2 medido en la etapa (iii); en el que se selecciona dicha dosis si se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen en al menos el 51 % de un nivel de IGFBP2 medido antes de la primera administración de dicho inhibidor después de dicha administración. Por ejemplo, si se selecciona la dosificación, se continúa el tratamiento del sujeto a la dosificación seleccionada.

También se divulga un procedimiento para tratar una afección médica en un sujeto mediada por la expresión o la actividad del IGF1R que comprende (i) medir un nivel de IGFBP2 en el organismo de dicho sujeto antes de cualquier administración de un inhibidor del IGF1R; (ii) administrar una o más dosis de un inhibidor del IGF1R a dicho sujeto; (iii) medir un nivel de IGFBP2 en el organismo de dicho sujeto después de dicha administración; (iv) comparar el nivel de IGFBP2 medido en la etapa (i) con el nivel de IGFBP2 medido en la etapa (iii); y (v) aumentar la dosificación de dicho inhibidor si el nivel de IGFBP2 no disminuye en al menos el 51% después de dicha administración; o mantener la dosificación si el nivel de IGFBP2 no disminuye en al menos el 51 % después de dicha administración.

Se determina que la dosificación de dicho inhibidor es insuficiente o no está seleccionada; o se determina que el inhibidor no inhibe el IGF1R o su ruta; o no se determina que el sujeto responda al inhibidor del IGF1R si se determina que los niveles de IGFBP2 no disminuyen en al menos aproximadamente el 51 % del nivel inicial, previo al tratamiento, de IGFBP2. Opcionalmente, se aumenta la dosificación si los niveles de IGFBP2 no caen lo suficiente. Por ejemplo, se puede aumentar la cantidad de dosificación o la frecuencia de dosificación si se determina que dicha dosificación es insuficiente. En un ejemplo, la dosificación inicial que se evalúa está entre aproximadamente 0,3 mg/kg y 20 mg/kg (p. ej., 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg), una vez por semana.

Si, por ejemplo, los niveles de IGFBP2 disminuyen en al menos aproximadamente el 51 % y, posteriormente, aumentan por encima de aproximadamente el 51 %, entonces se puede aumentar la dosificación del inhibidor del IGF1R. Si la dosificación aumentada conduce a una disminución de los niveles de IGFBP2 al objetivo del 51 % establecido originalmente, entonces se puede seleccionar ese aumento de dosificación o determinar que es suficiente y mantenerla.

Se puede disminuir la dosificación de un inhibidor del IGF1R si los niveles de IGFBP2 disminuyen significativamente más del 51 %; por ejemplo, si un médico determina que los niveles de IGFBP2 han disminuido a un nivel peligrosamente bajo.

En relación con cualquiera de los procedimientos analizados en el presente documento, se evalúan los efectos de inhibidores del receptor del IGF1 sobre la ruta del receptor del IGF1. Los efectos sobre la ruta incluyen, pero sin limitación, la modulación de la actividad cinasa del IGF1R, Sos-1, Ras, Raf, Mek, Erk, PKA, la actividad cinasa de PI3, la actividad de Grb2, la actividad cinasa de AKT o la actividad cinasa de MAP, de modo que se produce una reducción de la proliferación o la supervivencia de la célula (p. ej., célula maligna) o un aumento de la apoptosis celular (p. ej., de células malignas) en la que los niveles de IGFBP2 son el marcador de la modulación de la ruta.

En un ejemplo, se administra un inhibidor del IGF1R a un paciente a una "dosificación terapéuticamente eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" que, preferentemente, inhibe una enfermedad o afección (p. ej., el crecimiento de un tumor) en cualquier grado. Como se analiza en el presente documento, se puede ajustar la dosificación correcta de acuerdo con observaciones realizadas por el clínico, el médico o el veterinario.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "dosificación terapéuticamente eficaz" significa que la cantidad o dosificación de un inhibidor del IGF1R (p. ej., un anticuerpo anti-IGF1R o fragmento de unión a antígeno del mismo) provocará una respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, sujeto o huésped que busca el administrador (tal como un investigador, médico o veterinario), lo que incluye la supervivencia del sujeto (p. ej., durante 3 meses, 6 meses, 1 año, 2 años, 3 años, 4 años o 5 años después de completar un tratamiento con inhibidor del IGF1R) y/o cualquier alivio medible de los signos, síntomas y/o indicios clínicos de cáncer (p. ej., crecimiento del tumor o supervivencia) y/o la prevención, ralentización o detención de la progresión o metástasis del cáncer en cualquier grado. Además, se evalúa un inhibidor o sus dosis para determinar si se inhibe "suficientemente" el IGF1R; el efecto buscado a través de la evaluación de la IGFBP2 incluye cualquiera de las respuestas biológicas o médicas analizadas anteriormente. Un experto en la técnica sería capaz de determinar estas cantidades basándose en factores tales como la talla del sujeto, la gravedad de los síntomas del sujeto y la composición o vía de administración seleccionadas en particular.

La administración del inhibidor del IGF1R puede ser por inyección próxima al sitio del objetivo (p. ej., el tumor). En un modo de realización, se administra una dosis diaria terapéuticamente eficaz de inhibidor del IGF1R o una

composición farmacéutica del mismo como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas por separado a intervalos apropiados a lo largo del día. En un modo de realización, una dosificación "terapéuticamente eficaz" de cualquier anticuerpo anti-IGF1R (p. ej., LCF/HCA 19D12/15H12 maduras) está en el intervalo de aproximadamente 0,3 mg/kg (de peso corporal) a aproximadamente 20 mg/kg (p. ej., 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg/kg, 15 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg o 20 mg/kg) de aproximadamente una vez por semana a aproximadamente una vez cada 3 semanas (p. ej., aproximadamente una vez cada semana o una vez cada 2 semanas o una vez cada 3 semanas). Cuando sea posible, una "dosificación terapéuticamente eficaz" de un agente quimioterápico (p. ej., un inhibidor del IGF1R) es como se describe en el vademécum estadounidense de 2003 (Thomson Healthcare; 57ª edición (1 de noviembre de 2002)) que se incorpora en el presente documento por referencia. Por ejemplo, en un modo de realización de la invención, una dosificación terapéuticamente eficaz de NVP-ADW-742 es de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día (p. ej., 5 mg/kg/día, 10 mg/kg/día, 15 mg/kg/día, 20 mg/kg/día, 25 mg/kg/día, 30 mg/kg/día, 35 mg/kg/día, 40 mg/kg/día, 45 mg/kg/día).

Opcionalmente, un médico o internista también puede ajustar la dosificación de un inhibidor del IGF1R usando técnicas convencionales e indicios clínicos además de los niveles de IGFBP2 como se analiza en el presente documento; estos indicios y técnicas adicionales se analizan a continuación. Por ejemplo, un clínico puede evaluar el tamaño y la progresión reales del tumor que se está tratando. El tamaño y la progresión de un tumor también se pueden determinar fácilmente, por ejemplo, por rayos X, resonancia magnética nuclear (RMN) o visualmente en un procedimiento quirúrgico. En general, se pueden medir el tamaño y la proliferación del tumor usando un TEP de timidina (véase, p. ej., Wells et al., Clin. Oncol. 8: 7-14 (1996)). En general, el TEP de timidina incluye la inyección de un marcador radioactivo, tal como [2-¹¹C]-timidina, seguido de un TEP del cuerpo del paciente (Vander Borgh et al., Gastroenterology 101: 794-799, 1991; Vander Borgh et al., J. Radiat. Appl. Instrum. Part A, 42: 103-104 (1991)). Otros marcadores que se pueden usar incluyen [¹⁸F]-FDG (18-fluorodesoxiglucosa), [¹²⁴I]UdR (5-[124I]yodo-2'-desoxiuridina), [⁷⁶Br] BrdUrd (bromodesoxiuridina), [¹⁸F]FLT (3'-desoxi-3'-fluorotimidina) o [¹C]FMAU (2'-fluoro-5-metil-1-β-D-arabino-furanosiluracilo).

Por ejemplo, un médico o veterinario también puede realizar un seguimiento del progreso de neuroblastomas por una variedad de procedimientos y se puede modificar la pauta de dosificación en consecuencia. Los procedimientos por los que se puede realizar el seguimiento de neuroblastomas incluyen, por ejemplo, TAC (p. ej., para realizar un seguimiento del tamaño del tumor), RMN (p. ej., para realizar un seguimiento del tamaño del tumor), radiografía de tórax (p. ej., para realizar un seguimiento del tamaño del tumor), gammagrafía ósea, biopsia de médula ósea (p. ej., para comprobar si hay metástasis en la médula ósea), pruebas hormonales (niveles de hormonas como la epinefrina), análisis de sangre completo (CBC) (p. ej., pruebas para detectar anemia u otras anomalías), pruebas para catecolaminas (un marcador tumoral de neuroblastomas) en la orina o la sangre, un análisis de la orina de 24 horas para comprobar los niveles de ácido homovainílico (AHV) o ácido vainillilmandélico (AVM) (marcadores de neuroblastomas) y una gammagrafía con MIBG (gammagrafía con metayodobetaganidina marcada con I¹²³ inyectada; p. ej., para realizar un seguimiento de tumores adrenales).

Por ejemplo, el médico o veterinario también puede realizar un seguimiento del progreso de un rhabdomioma por una variedad de procedimientos y se puede modificar la pauta de dosificación en consecuencia. Los procedimientos por los que se realiza el seguimiento de un rhabdomioma incluyen, por ejemplo, biopsia tumoral, TAC (p. ej., para realizar un seguimiento del tamaño del tumor), RMN (p. ej., para realizar un seguimiento del tamaño del tumor), TAC de tórax (p. ej., para realizar un seguimiento de las metástasis), gammagrafía ósea (p. ej., para realizar un seguimiento de las metástasis), biopsia de médula ósea (p. ej., para realizar un seguimiento de las metástasis), una punción lumbar (p. ej., para comprobar si hay metástasis en el cerebro) y una exploración física exhaustiva.

Por ejemplo, el médico o veterinario también puede realizar un seguimiento del progreso de un osteosarcoma por una variedad de procedimientos y se puede modificar la pauta de dosificación en consecuencia. Los procedimientos por los que se realiza el seguimiento de un osteosarcoma incluyen, por ejemplo, radiografía de la zona afectada o del tórax (p. ej., para comprobar si se ha extendido a los pulmones), TAC de la zona afectada, análisis de sangre (p. ej., para medir los niveles de fosfatasa alcalina), tomografía axial computarizada (TAC) del tórax para ver si el cáncer se ha extendido a los pulmones, biopsia abierta o una gammagrafía ósea para ver si el cáncer se ha extendido a otros huesos.

Por ejemplo, el médico o veterinario también puede realizar un seguimiento del progreso del cáncer de Wilms por una variedad de procedimientos y se puede modificar la pauta de dosificación en consecuencia. Los procedimientos por lo que se realiza el seguimiento del cáncer de Wilms incluyen tomografía axial computarizada (TAC) abdominal, ecografía abdominal, análisis de sangre y orina para evaluar la función renal y hepática, radiografía de tórax para comprobar si hay metástasis, resonancia magnética nuclear (RMN), análisis de sangre y análisis de orina para someter a ensayo la función renal y biopsia.

Por ejemplo, el médico o veterinario también puede realizar un seguimiento del progreso del cáncer pancreático por una variedad de procedimientos y se puede modificar la pauta de dosificación en consecuencia. Los procedimientos por lo que realiza un seguimiento del cáncer pancreático incluyen análisis de sangre para comprobar los marcadores tumorales CA 19-9 y/o el antígeno carcinoembrionario (ACE), una serie GI superior (p. ej., una papilla baritada),

ecografía endoscópica; colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (una radiografía del conducto pancreático y los conductos biliares); colangiografía transhepática percutánea (una radiografía del conducto biliar), ecografía abdominal o tomografía axial computarizada (TAC) abdominal.

5 Por ejemplo, el médico o veterinario también puede realizar un seguimiento del progreso del cáncer de mama por una variedad de procedimientos y se puede modificar la pauta de dosificación en consecuencia. Los procedimientos por los que se realiza un seguimiento del cáncer de mama incluyen mamografía, aspirado o biopsia con aguja o palpación.

10 Por ejemplo, el médico o veterinario también puede realizar un seguimiento del progreso del cáncer colorrectal por una variedad de procedimientos y se puede modificar la pauta de dosificación en consecuencia. Los procedimientos por los que se realiza un seguimiento del cáncer colorrectal incluyen tomografía axial computarizada (TAC), RMN, radiografía de tórax, TEP, pruebas de sangre oculta en heces (PSOH), proctosigmoidoscopia flexible, colonoscopia total y enema de bario.

15 Por ejemplo, el médico o veterinario también puede realizar un seguimiento del progreso del cáncer gástrico por una variedad de procedimientos y se puede modificar la pauta de dosificación en consecuencia. Los procedimientos por los que se realiza un seguimiento del cáncer gástrico incluyen esofagogastroduodenoscopia (EGD), doble contraste con papilla baritada, biopsia endoscópica, tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética nuclear (RMN) o ecografía endoscópica (EE).

20 Por ejemplo, el médico o veterinario también puede realizar un seguimiento del progreso del cáncer de vejiga por una variedad de procedimientos y se puede modificar la pauta de dosificación en consecuencia. Los procedimientos por los que se realiza un seguimiento del cáncer de vejiga incluyen análisis de orina para detectar niveles elevados de marcadores tumorales (p. ej., proteína de la matriz nuclear (NMP22)) en la orina, análisis de orina para detectar hematuria microscópica, citología urinaria para detectar células cancerosas mediante el examen de células desprendidas de la vejiga durante la micción, cistoscopia de vejiga, pielografía intravenosa (PIV), pielografía retrógrada, radiografía de tórax para detectar metástasis, tomografía axial computarizada (TAC), gammagrafía ósea, 25 RMN, TEP o biopsia.

30 Por ejemplo, el médico o veterinario también puede realizar un seguimiento del progreso del cáncer de pulmón por una variedad de procedimientos y se puede modificar la pauta de dosificación en consecuencia. Los procedimientos por los que se realiza un seguimiento del cáncer de pulmón incluyen radiografía de tórax, TAC, TAC helicoidal de dosis baja (o TAC en espiral), RMN, TEP, gammagrafía ósea, citología de esputos, broncoscopia, mediastinoscopia, biopsia (p. ej., con aguja o quirúrgica), toracocentesis o análisis de sangre para detectar HPT (hormona paratiroidea), AC (antígeno carcinogénico) o CYFRA21-1 (fragmento 19 de la citoqueratina).

35 Por ejemplo, el médico o veterinario también puede realizar un seguimiento del progreso del cáncer de próstata por una variedad de procedimientos y se puede modificar la pauta de dosificación en consecuencia. Los procedimientos por los que se realiza un seguimiento del cáncer de próstata incluyen tacto rectal, ecografía transrectal, análisis de sangre realizados para comprobar los niveles de antígeno prostático específico (PSA) y fosfatasa ácida prostática (PAP), biopsia, gammagrafía ósea y TAC.

40 Por ejemplo, el médico o veterinario también puede realizar un seguimiento del progreso del cáncer de cuello uterino por una variedad de procedimientos y se puede modificar la pauta de dosificación en consecuencia. Los procedimientos por los que se realiza un seguimiento del cáncer de cuello uterino incluyen frotis de Papanicolaou, examen pélvico, colposcopia, biopsia anular, legrado endocervicouterino, rayos X, TAC, cistoscopia y proctoscopia.

Procedimientos terapéuticos y administración

45 Se puede usar un inhibidor del IGF1R para inhibir o reducir el crecimiento o la proliferación de cualquier célula maligna o tratar una afección médica mediada por el IGF1R. Este tratamiento o inhibición o reducción del crecimiento o la proliferación de una célula del organismo de un sujeto se puede lograr mediante la administración de una dosificación terapéuticamente eficaz del inhibidor del IGF1R que se puede ajustar o modificar de acuerdo con las observaciones relativas a los niveles de IGFBP2 en el organismo del paciente (p. ej., como se analiza en el presente documento). Cualquier tumor asociado con o que se sabe que se asocia con la expresión del IGF1R y con niveles elevados de IGFBP2, p. ej., por el conocimiento comúnmente aceptado en la técnica, por ejemplo, como se expresa en la literatura científica, es adecuado para el tratamiento con un inhibidor del IGF1R, p. ej., como se analiza 50 en el presente documento.

55 La IGFBP2 puede servir como marcador de la eficacia de un inhibidor del IGF1R. Un ejemplo incluye un procedimiento para evaluar si un inhibidor del IGF1R inhibe el crecimiento o la supervivencia de un tumor en un paciente que está siendo tratado de dicho tumor mediante la administración de dicho inhibidor del IGF1R; o para evaluar la eficacia de dicho inhibidor en dicho paciente que comprende: - determinar los niveles de IGFBP2 en el paciente en el tiempo; en el que se determina que el crecimiento o la supervivencia de dicho tumor se inhibe o se determina que dicho inhibidor es eficaz si dichos niveles de IGFBP2 disminuyen o permanecen sin cambios en el tiempo durante dicho tratamiento y en el que se determina que el crecimiento o la supervivencia de dicho tumor no se inhibe o se determina que dicho inhibidor no es eficaz si dichos niveles de IGFBP2 aumentan con el tiempo.

Un cáncer u otra afección médica que se puede tratar con un inhibidor del IGF1R usando los procedimientos de la presente invención incluye osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, cualquier cáncer pediátrico, cáncer de riñón, leucemia, cáncer de células de transición de riñón, síndrome de Werner-Morrison, acromegalia, cáncer de vejiga, cáncer de Wilms, cáncer ovárico, cáncer pancreático, hiperplasia prostática benigna, cáncer de mama, 5 cáncer de próstata, cáncer de hueso, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, sarcoma sinovial, diarrea asociada con carcinoide metastásico, tumores secretores de péptidos intestinales vasoactivos, gigantismo, psoriasis, aterosclerosis, reestenosis de vasos sanguíneos de músculo liso y proliferación microvascular inapropiada, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas, mieloma múltiple, plasmacitoma solitario, cáncer de células renales, retinoblastoma, tumores de células germinales, hepatoblastoma, 10 carcinoma hepatocelular, melanoma, tumor rabdoide del riñón, sarcoma de Ewing, condrosarcoma, neoplasias malignas hematológicas, leucemia linfoblástica crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia mieloblástica crónica, enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, síndrome mielodisplásico, leucemia de células pilosas, leucemia mastocítica, neoplasia mastocítica, linfoma folicular, 15 linfoma difuso de células grandes, linfoma de células del manto, linfoma de Burkitt, micosis fungoide, síndrome de Sézary, linfoma cutáneo de linfocitos T, trastornos mieloproliferativos crónicos, un tumor del sistema nervioso central, cáncer cerebral, glioblastoma, cáncer cerebral que no es glioblastoma, meningioma, adenoma de la pituitaria, schwannoma vestibular, un tumor neuroectodérmico primitivo, meduloblastoma, astrocitoma, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma, ependimoma y papiloma del plexo coroideo, un trastorno mieloproliferativo, policitemia vera, 20 trombocitemia, mielofibrosis idiopática, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de tiroides, cáncer de endometrio, cáncer carcinoide, tumores de células germinales, cáncer de hígado, gigantismo, psoriasis, aterosclerosis, reestenosis de vasos sanguíneos de músculo liso, proliferación microvascular inapropiada, acromegalia, gigantismo, psoriasis, aterosclerosis, reestenosis de vasos sanguíneos de músculo liso o proliferación microvascular inapropiada, enfermedad de Graves, esclerosis múltiple, lupus sistémico eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, 25 tiroiditis autoinmunitaria y enfermedad de Bechet.

El término "paciente" o "sujeto" incluye cualquier organismo, preferentemente un animal, más preferentemente un mamífero (p. ej., rata, ratón, perro, gato, conejo) y lo más preferentemente un ser humano.

Como se indica anteriormente, en un modo de realización de la invención, cuando sea posible, se administra un inhibidor del IGF1R a un sujeto de acuerdo con el vademécum estadounidense de 2003 (Thomson Healthcare; 57ª 30 edición (1 de noviembre de 2002)) o como se describe en el presente documento.

Un inhibidor del IGF1R se puede administrar por una vía invasiva tal como por inyección. También es posible la administración por una vía no invasiva (p. ej., por vía oral; por ejemplo, en una pastilla, cápsula o comprimido).

Un anticuerpo anti-IGF1R (p. ej., 15H12/19D12 LCF/HCA), o composición farmacéutica del mismo, se puede administrar por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraarterial o intratumoral.

35 Un inhibidor del IGF1R se puede administrar con dispositivos médicos conocidos en la técnica. Por ejemplo, una composición farmacéutica de la invención se puede administrar por inyección con una aguja hipodérmica.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se puede administrar también con un dispositivo de inyección hipodérmica sin aguja; tal como los dispositivos divulgados en las patentes de EE. UU. N.º 6.620.135, 6.096.002, 5.399.163, 5.383.851, 5.312.335, 5.064.413, 4.941.880, 4.790.824 o 4.596.556.

40 Los ejemplos de implantes y módulos para administrar composiciones farmacéuticas bien conocidos incluyen: la patente de EE. UU. N.º 4.487.603, que divulga una bomba de microinfusión implantable para administrar medicación a una velocidad controlada; la patente de EE. UU. N.º 4.447.233, que divulga una bomba de infusión de medicación para administrar medicación a una velocidad de infusión precisa; la patente de EE. UU. N.º 4.447.224, que divulga un aparato de infusión implantable de flujo variable para la administración continua de fármaco; la 45 patente de EE. UU. N.º 4.439.196, que divulga un sistema osmótico de administración de fármaco que tiene compartimentos multicámara. Los expertos en la técnica conocen bien muchos otros implantes, sistemas de administración y módulos de este tipo.

La presente invención se refiere a procedimientos para tratar afecciones médicas mediadas por la expresión o la actividad del IGF1R. La expresión del IGF1R por las células tumorales de un paciente se puede determinar usando 50 técnicas convencionales comúnmente aceptadas en la técnica. Por ejemplo, se puede identificar la expresión del IGF1R por análisis de transferencia de bandas western (p. ej., de células tumorales obtenidas por biopsia) usando cualquiera de varios anticuerpos anti-IGF1R que están disponibles comercialmente (p. ej., N-20, C-20 o H-60 de Santa Cruz Biotechnology; Santa Cruz, CA; alfa IR-3 de Oncogene Research/Calbiochem; San Diego, CA). De forma alternativa, en determinados cánceres, los médicos expertos en la técnica simplemente saben que expresan el 55 IGF1R. Se puede someter a ensayo la expresión de IGFBP2, p. ej., como se describe anteriormente.

Composiciones farmacéuticas

Un inhibidor del IGF1R se puede incorporar en una composición farmacéutica, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, adecuado para su administración a un sujeto *in vivo*. El alcance de la presente

divulgación incluye composiciones farmacéuticas que son adecuadas para su administración a un sujeto por cualquier vía (parenteral o no parenteral), incluidas, por ejemplo, oral, ocular, tópica, pulmonar (inhalación), inyección intratumoral, inyección intravenosa, inyección subcutánea o inyección intramuscular.

5 Para información general relativa a las formulaciones, veáanse, p. ej., Gilman, et al., (eds.) (1990), *The Pharmacological Bases of Therapeutics*, 8ª Ed., Pergamon Press; A. Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edición, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.; Avis, et al., (eds.) (1993) *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications* Dekker, Nueva York; Lieberman, et al., (eds.) (1990) *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* Dekker, Nueva York; y Lieberman, et al., (eds.) (1990), *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems* Dekker, Nueva York, Kenneth A. Walters (ed.) (2002) *Dermatological and Transdermal Formulations (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)*, vol. 119, Marcel Dekker.

10 Si el inhibidor del IGF1R es un anticuerpo anti-IGF1R (p. ej., LCB/HCB, LCC/HCB, LCF/HCA o LCD/HCA 15H12/19D12 maduras), la composición farmacéutica comprende acetato de sodio trihidratado (p. ej., USP) a 2,30 g/l; ácido acético glacial (p. ej., USP/Ph. Eur.) a 0,18 g/l; sacarosa extra pura (p. ej., NF, Ph. Eur, BP) a 70,0 g/l; el anticuerpo a cualquier concentración tal como 20,0 g/l y agua para inyectables (p. ej., USP/Ph. Eur.); a un pH de aproximadamente 5,5. En un modo de realización de la invención, la composición está liofilizada/deseccada (carece del componente de agua) y se reconstituye (añadiendo agua) en un punto antes de su uso.

15 Los vehículos farmacéuticamente aceptables son convencionales y muy bien conocidos en la técnica. Los ejemplos incluyen vehículos acuosos y no acuosos, estabilizantes, antioxidantes, disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antimicrobianos, tampones, proteínas séricas, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares que son fisiológicamente compatibles. El vehículo puede ser adecuado para su inyección en el organismo de un sujeto.

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

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

30 Se puede garantizar la prevención de la presencia de microorganismos tanto por procedimientos de esterilización como por la inclusión de diversos agentes antimicrobianos tales como EDTA, EGTA, parabeno, clorobutanol, ácido fenolsórbico y similares.

35 Los tampones adecuados que se pueden incluir en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen tampones a base de L histidina, tampones a base de fosfato (p. ej. solución salina tamponada con fosfato, pH aprox. 7), tampones a base de sorbato o tampones a base de glicina.

40 Las proteínas séricas que se pueden incluir en las composiciones farmacéuticas de la invención pueden incluir seroalbúmina humana.

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

Se puede inducir la absorción prolongada de una forma farmacéutica inyectable mediante la inclusión de agentes que retardan la absorción tales como el monoestearato de aluminio y/o la gelatina.

50 También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos y en aceites.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen dispersiones o soluciones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de dispersiones o soluciones inyectables estériles. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica.

Se pueden preparar soluciones inyectables estériles que comprenden un anticuerpo anti-IGF1R incorporando el

anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo en la cantidad necesaria en un disolvente apropiado, opcionalmente con uno o una combinación de los ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por microfiltración. En general, las dispersiones se preparan incorporando el anticuerpo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los demás ingredientes necesarios de los enumerados anteriormente. En el caso de los polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, son procedimientos de preparación posibles el secado a vacío y la criodesecación (liofilización) que proporcionan un polvo del principio activo más cualquier ingrediente deseado adicional en el mismo.

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

Un inhibidor del IGF1R que incluye un anticuerpo anti-IGF1R o fragmento de unión a antígeno del mismo se puede administrar por vía oral. Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden contener, además del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, aditivos tales como almidón (p. ej., celulosa o almidón de patata, maíz o trigo), derivados de almidón (p. ej., celulosa microcristalina o sílice), azúcares (p. ej., lactosa), talco, estearato, carbonato de magnesio o fosfato de calcio. Para garantizar que el aparato digestivo del paciente tolera bien las composiciones orales que comprenden un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la invención, se pueden incluir formadores de moco o resinas. También puede ser deseable mejorar la tolerancia formulando el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno en una cápsula que sea insoluble en los jugos gástricos. Una composición farmacéutica ejemplar de la presente invención en forma de cápsula se prepara rellenando una cápsula ordinaria de gelatina dura de dos piezas con el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la invención en forma de polvo, lactosa, talco y estearato de magnesio. Se ha descrito la administración oral de inmunoglobulinas (Foster, et al., (2001) Cochrane Database System rev. 3:CD001816)

Un inhibidor del IGF1R también se puede administrar por inhalación. Una composición farmacéutica adecuada para inhalación puede ser un aerosol. Una composición farmacéutica ejemplar para inhalación de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la invención puede incluir: un recipiente de aerosol con una capacidad de 15-20 ml que comprende el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la invención, un agente lubricante, tal como polisorbato 85 o ácido oleico, dispersado en un propulsor, tal como freón, preferentemente en una combinación de 1,2-diclorotetrafluoroetano y difluoroclorometano.

La composición podría estar en un recipiente de aerosol apropiado adaptado para la administración intranasal u oral.

Kits y artículos de fabricación

Los kits y artículos de fabricación divulgados en el presente documento incluyen un inhibidor del IGF1R, combinado, en un modo de realización de la invención, con un vehículo farmacéuticamente aceptable, en una formulación farmacéutica, por ejemplo, en una forma farmacéutica tal como una pastilla, un polvo, un líquido inyectable o un polvo reconstituible del mismo, un comprimido, gránulos dispersables, una cápsula, un sello o un supositorio. Véanse, por ejemplo, Gilman et al. (eds.) (1990), *The Pharmacological Bases of Therapeutics*, 8ª Ed., Pergamon Press; y Remington's *Pharmaceutical Sciences*, anteriormente, Easton, Penn.; Avis et al. (eds.) (1993) *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications* Dekker, Nueva York; Lieberman et al. (eds.) (1990) *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* Dekker, Nueva York; y Lieberman et al. (eds.) (1990), *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems* Dekker, Nueva York.

Los kits y artículos de fabricación incluyen asimismo información, por ejemplo, en forma de etiqueta o prospecto en el envase, que indica que el objetivo del agente inhibidor del IGF1R es el IGF1R y que es probable que los pacientes con cáncer (p. ej., pacientes con un tumor que expresa IGF1R) que presentan niveles elevados de IGFBP2 respondan a un inhibidor del IGF1R, p. ej., como se analiza en el presente documento. En un modo de realización de la invención, la etiqueta indica que se puede evaluar la eficacia del inhibidor del IGF1R en un paciente realizando un seguimiento de los niveles de IGFBP2 en el paciente como se describe en el presente documento. Además, la etiqueta indica que se puede evaluar la dosificación del inhibidor del IGF1R por los procedimientos analizados en el presente documento o que se puede evaluar el efecto del inhibidor sobre el IGF1R o cualquier miembro de la ruta del IGF1R por los procedimientos analizados en el presente documento.

El prospecto o la etiqueta pueden adoptar cualquier forma, tal como en papel o medios electrónicos tales como un medio grabado magnéticamente (p. ej., un disquete) o un CD-ROM.

La etiqueta o el prospecto pueden incluir también otra información relativa a las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas del kit o artículo de fabricación. En general, esta información ayuda a los pacientes y médicos a usar las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas incluidas de forma eficaz y segura. Por ejemplo, en el prospecto se puede suministrar la siguiente información referente al agente inhibidor del IGF1R: farmacocinética, farmacodinámica, estudios clínicos, parámetros de eficacia, indicaciones y uso, contraindicaciones, advertencias,

precauciones, reacciones adversas, sobredosis, dosificación y administración correctas, cómo se suministra, condiciones de almacenamiento correctas, referencias e información sobre patentes.

Se divulga además un procedimiento para fabricar un inhibidor del IGF1R o una composición farmacéutica del mismo que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable, comprendiendo dicho procedimiento combinar en un envase el inhibidor o la composición; y una etiqueta que transmita que se puede evaluar la dosificación de inhibidor o composición o la inhibición del inhibidor o la composición del IGF1R o cualquier miembro de la ruta del IGF1R usando cualquiera de los procedimientos analizados en el presente documento.

Ejemplos

Se pretende que esta sección describa más en detalle la presente invención y no se debe interpretar que limita adicionalmente la invención. Cualquier composición o procedimiento descrito en el presente documento forma parte de la presente invención.

Ejemplo 1: el tratamiento de Acm 19D12 anti-IGF1R redujo el nivel de IGFBP2 en tumores xenoinjertados.

Este ejemplo demostró que el anti-IGF1R (que comprendía cadenas polipeptídicas de Ig maduras de la secuencia de aminoácidos de las SEC ID N°: 8 y 10) reduce el nivel de IGFBP2 por microgramo de proteína tumoral total en modelos tumorales de neuroblastoma.

A ratones atímicos se les inocularon células tumorales SK-N-MC o SK-N-AS (de neuroblastoma humano) en el flanco derecho, por vía subcutánea, junto con Matrigel (células:gel 1:1). En estos experimentos, se inocularon 5 x 10⁶ células/ratón en una mezcla 1:1 con matrigel normal por vía subcutánea. Se midió el tamaño del tumor con calibres y se introdujeron los datos en el programan LabCat. Se agruparon los ratones con un tamaño de tumor promedio de 100 mm³. A los ratones se les administró dos veces por semana, por vía intraperitoneal (i.p.), anticuerpo 19D12. Después del tratamiento, se midieron dos veces a la semana el tamaño del tumor y el peso corporal de los ratones.

Al final de los estudios, se extirparon los tumores, se congelaron inmediatamente y se almacenaron a -80 °C hasta su análisis. Los tejidos tumorales xenoinjertados congelados se homogeneizaron y lisaron en tampón que contenía Hepes 50 mM a pH 7,4, NaCl 150 mM, glicerol al 10 %, Triton X-100 al 1 %, MgCl₂ 1,5 mM, Na₃VO₄ 2 mM y cóctel inhibidor de proteasas (CompleteTM, Roche). Se centrifugaron las muestras a 13.000 rpm durante 10 minutos a 4 °C después de la incubación en hielo durante 30 minutos. Se recogieron los sobrenadantes y se determinaron las concentraciones de proteína de los lisados mediante el ensayo Bio-Rad.

Tabla 3: nivel de IGFBP2 en tumores SK-N-MC xenoinjertados

| <u>Tratamiento (n=10)</u> | <u>Promedio Nivel de IGFBP2 (pg/ug)*</u> | <u>Volumen del tumor (mm³)</u> | <u>DE</u> |
|---------------------------|--|---|-----------|
| Control de IgG1 | 4,66 | 665 | 0,78 |
| 0,004 mg de 19D12/IgG1 | 1,99 | 331 | 0,48 |
| 0,1 mg de 19D12/IgG1 | 1,98 | 344 | 0,34 |
| 0,5 mg de 19D12/IgG1 | 1,79 | 335 | 0,47 |

Tabla 4: nivel de IGFBP2 en tumores SK-N-AS xenoinjertados

| <u>Tratamiento (n=10)</u> | <u>Promedio Nivel de IGFBP2 (pg/ug)*</u> | <u>Volumen del tumor (mm³)</u> | <u>DE</u> |
|---------------------------|--|---|-----------|
| Control de IgG1 | 4,57 | 1735 | 2,36 |
| 0,5 mg de 19D12/IgG1 | 0,40 | 327 | 0,21 |

picogramos de IGFBP2 por microgramo de proteína tumoral total

La presente invención se refiere a procedimientos para evaluar una pauta de inhibidor del IGF1R (p. ej., la dosificación del inhibidor) administrada a un sujeto observando los niveles de IGFBP2 en el sujeto. La disminución de los niveles de IGFBP2 en el tumor se correlaciona con la inhibición de la ruta del IGF1R, así como con la inhibición de los efectos posteriores de la ruta, p. ej., el crecimiento del tumor. La disminución de IGFBP2 en el tejido tumoral debería reflejar una disminución de IGFBP2 en la sangre del sujeto que recibe el inhibidor del IGF1R, ya que la IGFBP2 es una proteína secretada. Los datos de este ejemplo respaldan este punto.

Ejemplo 2: el tratamiento de Acm 19D12 anti-IGF1R redujo el nivel en suero de IGFBP2 en monos

Este ejemplo demuestra que los niveles de IGFBP2 disminuyen en monos que reciben un anticuerpo anti-IGF1R.

5 **Dosificación.** A los monos del grupo C1 se les administró control de vehículo (placebo) una vez a la semana durante 13 semanas, comenzando en el día 0. A los monos del grupo T1 se les administró Acm 19D12 anti-IGF1R (que comprendía cadenas polipeptídicas de Ig maduras de la secuencia de aminoácidos de las SEC ID N°: 8 y 10) una vez a la semana a 10 mg/mg durante 13 semanas, comenzando en el día 0.

Se extrajeron muestras de sangre por la arteria/vena femoral en puntos temporales indicados en un tubo separador de suero y se centrifugaron para obtener el suero. Las muestras de suero se almacenaron a -80 °C hasta su análisis.

10 **Medida de IGFBP2.** Se escogió el sistema R&D Duoset Human IGFBP2 ELISA Development System y se usó el siguiente protocolo: se recubrieron las placas con 100 ul de anti-IGFBP2 Hu a 2 ug/ml durante al noche a 4 °C. Después de cada etapa, se aclararon las placas con 4 x 250 ul de tampón de lavado. Se añadieron 100 ul de tampón de bloqueo durante 1 hora. Y se realizó un aclarado. Se añadieron los patrones y las muestras diluidas y se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente en un agitador. Se realizó un aclarado. Se añadieron 100 ul de 100 ng/ml de anticuerpo secundario anti-IGFBP2 como anticuerpo de detección durante 2 horas con agitación. Se realizó un aclarado. Se añadieron 100 ul de estreptavidina-HRP durante 20 minutos con agitación. Se realizó un aclarado. Se añadieron 100 ul de una mezcla 1:1 de solución de sustrato durante 20 minutos con agitación. Se añadieron 50 ul de solución de detención. Se golpeó la placa suavemente para mezclar completamente. Se leyó a 450 nM. Se redujo la curva de calibrado con un ajuste de curva de 4 parámetros con el programa informático SOFTmax Pro.

Los resultados de los experimentos anteriores fueron los siguientes:

20 **Tabla 5. Niveles de IGFBP2 observados en monos a los que se les administró placebo o anticuerpo anti-IGF1R.**

| Animal | SEXO | Grupo de dosis | Punto temporal | IGFBP2 (ng/ml) |
|--------|------|----------------|----------------|----------------|
| 101 | M | C1 | SEMANA-5 | 151 |
| 101 | M | C1 | SEMANA-3 | 153 |
| 101 | M | C1 | Día 1 | 169 |
| 101 | M | C1 | Día 4 | 154 |
| 101 | M | C1 | Día 7 | 148 |
| 101 | M | C1 | Día 91 | 176 |
| 102 | M | C1 | SEMANA-5 | 151 |
| 102 | M | C1 | SEMANA-3 | 170 |
| 102 | M | C1 | Día 1 | 195 |
| 102 | M | C1 | Día 4 | 154 |
| 102 | M | C1 | Día 7 | 187 |
| 102 | M | C1 | Día 91 | 158 |
| 103 | M | C1 | SEMANA-5 | 74 |
| 103 | M | C1 | SEMANA-3 | 90 |
| 103 | M | C1 | Día 1 | 89 |
| 103 | M | C1 | Día 4 | 88 |
| 103 | M | C1 | Día 7 | 96 |
| 103 | M | C1 | Día 91 | 116 |
| 104 | M | C1 | SEMANA-5 | 165 |
| 104 | M | C1 | SEMANA-3 | 199 |
| 104 | M | C1 | Día 1 | 184 |
| 104 | M | C1 | Día 4 | 170 |
| 104 | M | C1 | Día 7 | 168 |
| 104 | M | C1 | Día 91 | 191 |
| 105 | M | C1 | SEMANA-5 | 77 |
| 105 | M | C1 | SEMANA-3 | 90 |
| 105 | M | C1 | Día 1 | 84 |
| 105 | M | C1 | Día 4 | 95 |
| 105 | M | C1 | Día 7 | 76 |
| 105 | M | C1 | Día 91 | 89 |

ES 2 427 924 T3

(continuación)

| Animal | SEXO | Grupo de dosis | Punto temporal | IGFBP2 (ng/ml) |
|--------|------|----------------|----------------|----------------|
| 106 | M | C1 | SEMANA-5 | 120 |
| 106 | M | C1 | SEMANA-3 | 142 |
| 106 | M | C1 | Día 1 | 135 |
| 106 | M | C1 | Día 4 | 114 |
| 106 | M | C1 | Día 7 | 128 |
| 106 | M | C1 | Día 91 | 148 |
| 501 | H | C1 | SEMANA-5 | 93 |
| 501 | H | C1 | SEMANA-3 | 119 |
| 501 | H | C1 | Día 1 | 154 |
| 501 | H | C1 | Día 4 | 131 |
| 501 | H | C1 | Día 7 | 117 |
| 501 | H | C1 | Día 91 | 145 |
| 502 | H | C1 | SEMANA-5 | 134 |
| 502 | H | C1 | SEMANA-3 | 211 |
| 502 | H | C1 | Día 1 | 205 |
| 502 | H | C1 | Día 4 | 161 |
| 502 | H | C1 | Día 7 | 174 |
| 502 | H | C1 | Día 91 | 227 |
| 503 | H | C1 | SEMANA-5 | 130 |
| 503 | H | C1 | SEMANA-3 | 158 |
| 503 | H | C1 | Día 1 | 132 |
| 503 | H | C1 | Día 4 | 154 |
| 503 | H | C1 | Día 7 | 136 |
| 503 | H | C1 | Día 91 | 150 |
| 504 | H | C1 | SEMANA-5 | 75 |
| 504 | H | C1 | SEMANA-3 | 66 |
| 504 | H | C1 | Día 1 | 65 |
| 504 | H | C1 | Día 4 | 62 |
| 504 | H | C1 | Día 7 | 65 |
| 504 | H | C1 | Día 91 | 56 |
| 505 | H | C1 | SEMANA-5 | 64 |
| 505 | H | C1 | SEMANA-3 | 68 |
| 505 | H | C1 | Día 1 | 87 |
| 505 | H | C1 | Día 4 | 70 |
| 505 | H | C1 | Día 7 | 69 |
| 505 | H | C1 | Día 91 | 66 |
| 506 | H | C1 | SEMANA-5 | 85 |
| 506 | H | C1 | SEMANA-3 | 86 |
| 506 | H | C1 | Día 1 | 93 |
| 506 | H | C1 | Día 4 | 81 |
| 506 | H | C1 | Día 7 | 79 |
| 506 | H | C1 | Día 91 | 78 |
| 1001 | M | T1 | SEMANA-5 | 166 |
| 1001 | M | T1 | SEMANA-3 | 173 |
| 1001 | M | T1 | Día 1 | 169 |
| 1001 | M | T1 | Día 4 | 92 |
| 1001 | M | T1 | Día 7 | 72 |
| 1001 | M | T1 | Día 91 | 78 |
| 1002 | M | T1 | SEMANA-5 | 147 |
| 1002 | M | T1 | SEMANA-3 | 136 |
| 1002 | M | T1 | Día 1 | 146 |

ES 2 427 924 T3

(continuación)

| Animal | SEXO | Grupo de dosis | Punto temporal | IGFBP2 (ng/ml) |
|---------------|-------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1002 | M | T1 | Día 4 | 99 |
| 1002 | M | T1 | Día 7 | 86 |
| 1002 | M | T1 | Día 91 | 79 |
| 1003 | M | T1 | SEMANA-5 | 121 |
| 1003 | M | T1 | SEMANA-3 | 160 |
| 1003 | M | T1 | Día 1 | 114 |
| 1003 | M | T1 | Día 4 | 88 |
| 1003 | M | T1 | Día 7 | 69 |
| 1003 | M | T1 | Día 91 | 80 |
| 1004 | M | T1 | SEMANA-5 | 156 |
| 1004 | M | T1 | SEMANA-3 | 188 |
| 1004 | M | T1 | Día 1 | 184 |
| 1004 | M | T1 | Día 4 | 163 |
| 1004 | M | T1 | Día 7 | 158 |
| 1004 | M | T1 | Día 91 | 144 |
| 1005 | M | T1 | SEMANA-5 | 141 |
| 1005 | M | T1 | SEMANA-3 | 163 |
| 1005 | M | T1 | Día 1 | 175 |
| 1005 | M | T1 | Día 4 | 126 |
| 1005 | M | T1 | Día 7 | 121 |
| 1005 | M | T1 | Día 91 | 170 |
| 1006 | M | T1 | SEMANA-5 | 110 |
| 1006 | M | T1 | SEMANA-3 | 114 |
| 1006 | M | T1 | Día 1 | 113 |
| 1006 | M | T1 | Día 4 | 80 |
| 1006 | M | T1 | Día 7 | 80 |
| 1006 | M | T1 | Día 91 | 95 |
| 1501 | H | T1 | SEMANA-5 | 124 |
| 1501 | H | T1 | SEMANA-3 | 127 |
| 1501 | H | T1 | Día 1 | 138 |
| 1501 | H | T1 | Día 4 | 114 |
| 1501 | H | T1 | Día 7 | 94 |
| 1501 | H | T1 | Día 91 | 82 |
| 1502 | H | T1 | SEMANA-5 | 141 |
| 1502 | H | T1 | SEMANA-3 | 138 |
| 1502 | H | T1 | Día 1 | 145 |
| 1502 | H | T1 | Día 4 | 92 |
| 1502 | H | T1 | Día 7 | 72 |
| 1502 | H | T1 | Día 91 | 85 |
| 1503 | H | T1 | SEMANA-5 | 281 |
| 1503 | H | T1 | SEMANA-3 | 316 |
| 1503 | H | T1 | Día 1 | 253 |
| 1503 | H | T1 | Día 4 | 274 |
| 1503 | H | T1 | Día 7 | 296 |
| 1503 | H | T1 | Día 91 | 274 |
| 1504 | H | T1 | SEMANA-5 | 100 |
| 1504 | H | T1 | SEMANA-3 | 106 |
| 1504 | H | T1 | Día 1 | 89 |
| 1504 | H | T1 | Día 4 | 65 |
| 1504 | H | T1 | Día 7 | 62 |
| 1504 | H | T1 | Día 91 | 63 |

(continuación)

| Animal | SEXO | Grupo de dosis | Punto temporal | IGFBP2 (ng/ml) |
|--------|------|----------------|----------------|----------------|
| 1505 | H | T1 | SEMANA-5 | 70 |
| 1505 | H | T1 | SEMANA-3 | 70 |
| 1505 | H | T1 | Día 1 | 60 |
| 1505 | H | T1 | Día 4 | 44 |
| 1505 | H | T1 | Día 7 | 43 |
| 1505 | H | T1 | Día 91 | 58 |
| 1506 | H | T1 | SEMANA-5 | 96 |
| 1506 | H | T1 | SEMANA-3 | 110 |
| 1506 | H | T1 | Día 1 | 107 |
| 1506 | H | T1 | Día 4 | 92 |
| 1506 | H | T1 | Día 7 | 70 |
| 1506 | H | T1 | Día 91 | 55 |

El grupo C1 recibió un placebo y el grupo T1 recibió el anticuerpo.

Ejemplo 3: El tratamiento de Acm 19D12 anti-IGF1R redujo el nivel en suero de IGFBP2 en sujetos humanos sanos

5 Este ejemplo demuestra que los niveles de IGFBP2 disminuyen en respuesta a la inhibición del IGF1R con un anticuerpo anti-IGF1R.

Después de una toma de muestras de sangre inicial para determinar los niveles basales de IGFBP2 sin tratamiento, se administró a sujetos humanos sanos una sola infusión intravenosa de anticuerpo anti-IGF1R (que comprendía cadenas polipeptídicas de Ig maduras de la secuencia de aminoácidos de las SEC ID N^o: 8 y 10) a 0,3 mg/kg, 1,0 mg/kg, 3,0 mg/kg, 10,0 mg/kg y 20,0 mg/kg durante 60 minutos. Después del tratamiento, se extrajo sangre para el análisis de IGFBP2 en el día 1 (antes de la dosis) y en los días 3, 6, 8, 10, 15 y 57 ("punto final") después de la dosis. En los días 15, 16 y 17, también se inyectó a todos los sujetos IGF-1 humano recombinante (por vía subcutánea, dos veces al día). Los datos reunidos a partir de estos experimentos se describen a continuación en la tabla 6.

15 **Tabla 6. Resumen de los niveles de IGFBP2 observados en sujetos humanos sanos a los que se administró la dosis indicada de anticuerpo anti-IGF1R.**

| <u>Grupo de dosis*</u> | <u>Puntos temporales después de la dosis</u> | <u>IGFBP2 (ng/ml)</u> | <u>DE</u> |
|------------------------|--|-----------------------|-----------|
| 0,3 mg/kg | Valor inicial | 241,9 | 129,6 |
| | Día 3 | 169,4 | 83,5 |
| | Día 6 | 153 | 103,9 |
| | Día 8 | 157 | 127,9 |
| | Día 10 | 200 | 172,5 |
| | Día 15 | 292 | 177,5 |
| | Punto final | 520 | 326,9 |
| 1,0 mg/kg | Valor inicial | 268 | 119,8 |
| | Día 3 | 180 | 97,7 |
| | Día 6 | 154 | 126,3 |
| | Día 8 | 125 | 85,8 |
| | Día 10 | 170 | 170,6 |
| | Día 15 | 180 | 147,9 |
| | Punto final | 279 | 196,2 |
| 3,0 mg/kg | Valor inicial | 237 | 122,7 |
| | Día 3 | 154 | 58,9 |
| | Día 6 | 119 | 54,3 |
| | Día 8 | 116 | 55,5 |

ES 2 427 924 T3

(continuación)

| <u>Grupo de dosis*</u> | <u>Puntos temporales después de la dosis</u> | <u>IGFBP2 (ng/ml)</u> | <u>DE</u> |
|------------------------|--|-----------------------|-----------|
| | Día 10 | 99 | 50,0 |
| | Día 15 | 109 | 41,9 |
| | Punto final | 183 | 110,0 |
| 10 mg/kg | Valor inicial | 247 | 60,1 |
| | Día 3 | 156 | 51,2 |
| | Día 6 | 123 | 53,2 |
| | Día 8 | 129 | 49,4 |
| | Día 10 | 118 | 68,7 |
| | Día 15 | 136 | 89,9 |
| | Punto final | 211 | 172,0 |
| 20 mg/kg | Valor inicial | 190 | 100,1 |
| | Día 3 | 129 | 45,2 |
| | Día 6 | 84 | 30,6 |
| | Día 8 | 83 | 32,2 |
| | Día 10 | 99 | 38,6 |
| | Día 15 | 97 | 18,9 |
| | Punto final | 139 | 64,1 |

Los valores de IGFBP2 son los niveles medios observados en 8 sujetos, en cada grupo de dosis, que incluían ambos 6 sujetos a los que se les administró el anticuerpo y 2 sujetos a los que se les administró un placebo.

5 La saturación de los receptores de IGF1 en un sujeto que recibe el anticuerpo anti-IGF1R se correlaciona con una disminución de los niveles de IGFBP2 en al menos el 51 % del nivel inicial de IGFBP2.

Además, la presente divulgación se refiere a los siguientes puntos:

1. Un procedimiento para realizar un seguimiento del efecto de un inhibidor del IGF1R sobre el receptor IGF1R en el organismo de un sujeto al que se le administra dicho inhibidor, que comprende evaluar los niveles de IGFBP2 en el organismo del sujeto en el tiempo.
- 10 2. El procedimiento del punto 1, en el que se determina que el inhibidor inhibe el receptor si se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen con el tiempo después de dicha administración; o en el que se determina que el inhibidor no inhibe el receptor si no se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen con el tiempo después de dicha administración.
- 15 3. El procedimiento del punto 1, en el que el sujeto padece una afección médica mediada por la actividad o la expresión del IGF1R y en el que se determina que el inhibidor inhibe suficientemente el receptor si se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen en al menos el 51 % con el tiempo después de una primera administración de dicho inhibidor; o en el que se determina que el inhibidor no inhibe suficientemente el receptor si no se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen en al menos el 51% con el tiempo después de una primera administración de dicho inhibidor.
- 20 4. El procedimiento del punto 1, que comprende:
 - (i) medir un nivel de IGFBP2 en el organismo de dicho sujeto;
 - (ii) administrar una o más dosis de dicho inhibidor a dicho sujeto;
 - (iii) medir un nivel de IGFBP2 en el organismo de dicho sujeto después de dicha administración;
 - (iv) comparar el nivel de IGFBP2 medido en la etapa (i) con el nivel de IGFBP2 medido en la etapa (iii);
- 25 en el que se determina que el inhibidor inhibe el receptor si se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen con el tiempo después de dicha administración; o en el que se determina que el inhibidor no inhibe el receptor si no se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen con el tiempo después de dicha administración.
5. El procedimiento del punto 1, en el que el inhibidor del IGF1R es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno

del mismo que se une específicamente al IGF1R.

6. El procedimiento del punto 5, en el que el anticuerpo o fragmento comprende una o más regiones determinantes de la complementariedad (CDR) seleccionadas del grupo constituido por:

- 5 RASQSIGSSLH (SEC ID N°: 99);
 YASQSLS (SEC ID N°: 100);
 HQSSRLPHT (SEC ID N°: 101);
 SFAMH (SEC ID N°:102)
 GFTFSSFAMH (SEC ID N°: 107);
 10 VIDTRGATYYADSVKG (SEC ID N°: 103); y
 LGNFYYGMDV (SEC ID N°: 104);

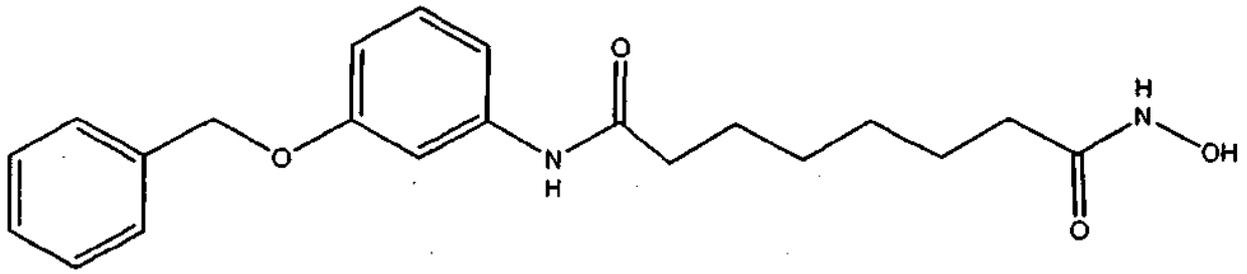
o un fragmento maduro de una cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de las SEC ID N°: 2, 4, 6 o 8.

15 o un fragmento maduro de una cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de las SEC ID N°: 10 o 12; o una composición farmacéutica del mismo que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

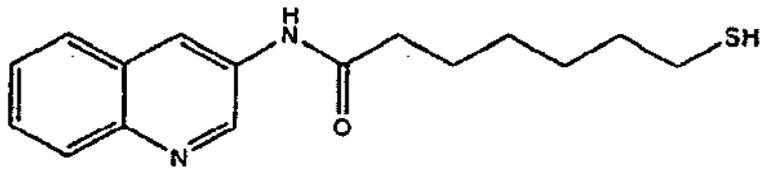
7. El procedimiento del punto 1, en el que el sujeto padece un trastorno médico mediado por la expresión o la actividad del IGF1R.

8. El procedimiento del punto 7, en el que el trastorno en un miembro seleccionado del grupo constituido por
 20 osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, cualquier cáncer pediátrico, cáncer de riñón, leucemia, cáncer de células de transición de riñón, síndrome de Werner-Morrison, acromegalia, cáncer de vejiga, cáncer de Wilms, cáncer ovárico, cáncer pancreático, hiperplasia prostática benigna, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de hueso, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, sarcoma sinovial, diarrea asociada con carcinóide metastásico, tumores secretores de péptidos intestinales vasoactivos, gigantismo, psoriasis, aterosclerosis, reestenosis de vasos sanguíneos de músculo liso y proliferación microvascular
 25 inapropiada, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas, mieloma múltiple, plasmacitoma solitario, cáncer de células renales, retinoblastoma, tumores de células germinales, hepatoblastoma, carcinoma hepatocelular, melanoma, tumor rabdoide del riñón, sarcoma de Ewing, condrosarcoma, neoplasias malignas hematológicas, leucemia linfoblástica crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia mieloblástica crónica, enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, síndrome
 30 mielodisplásico, leucemia de células pilosas, leucemia mastocítica, neoplasia mastocítica, linfoma folicular, linfoma difuso de células grandes, linfoma de células del manto, linfoma de Burkitt, micosis fungoide, síndrome de Sézary, linfoma cutáneo de linfocitos T, trastornos mieloproliferativos crónicos, un tumor del sistema nervioso central, cáncer cerebral, glioblastoma, cáncer cerebral que no es glioblastoma, meningioma, adenoma de la pituitaria, schwannoma vestibular, un tumor neuroectodérmico primitivo, meduloblastoma, astrocitoma, astrocitoma anaplásico,
 35 oligodendroglioma, ependimoma y papiloma del plexo coroideo, un trastorno mieloproliferativo, policitemia vera, trombocitemia, mielofibrosis idiopática, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de tiroides, cáncer de endometrio, cáncer carcinóide, tumores de células germinales, cáncer de hígado, gigantismo, psoriasis, aterosclerosis, reestenosis de vasos sanguíneos de músculo liso, proliferación microvascular inapropiada, acromegalia, gigantismo, psoriasis, aterosclerosis, reestenosis de vasos sanguíneos de músculo liso o proliferación microvascular inapropiada,
 40 enfermedad de Graves, esclerosis múltiple, lupus sistémico eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, tiroiditis autoinmunitaria y enfermedad de Bechet.

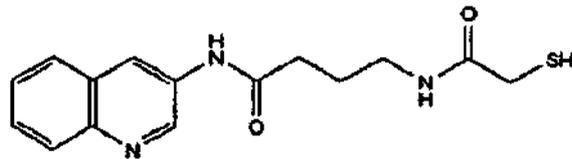
9. El procedimiento del punto 1, en el que al sujeto también se le administra uno o más miembros seleccionados del grupo constituido por everolimus, trabectedina, abraxano, TLK 286, AV-299, DN-101, pazopanib, GSK690693, RTA
 45 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, enzastaurina, vandetanib, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, un inhibidor de FLT-3, un inhibidor del VEGFR, un inhibidor de la EGFR TK, un inhibidor de la aurora cinasa, un modulador de la PIK-1, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de HDAC, un inhibidor de c-MET, un inhibidor de PARP, un inhibidor de Cdk, un inhibidor de la EGFR TK, un anticuerpo anti-HGF, inhibidores de la cinasa PI3, un inhibidor de AKT, un inhibidor de JAK/STAT, un
 50 inhibidor del punto de control 1 o 2, un inhibidor de la cinasa de adhesión focal, un inhibidor de la cinasa de la cinasa Map (mek), un anticuerpo de VEGF trap, pemetrexed, erlotinib, dasatanib, nilotinib, decatanib, panitumumab, amrubicina, oregovomab, Lep-etu, nolatrexed, azd2171, batabulina, ofatumumab, zanolimumab, edotecarina, tetrandrina, rubitecán, tesmilifeno, oblimersen, ticilimumab, ipilimumab, gosipol, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, cilengitida, gimatecán, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR, KRX-0402, lucantona, LY 317615,
 55 neuradiab, vitespan, Rta 744, Sdx 102, talampanel, atrasentan, Xr 311, romidepsina, ADS-100380,



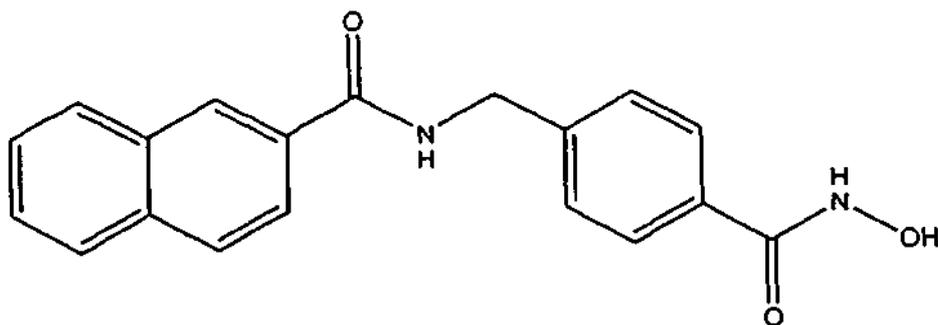
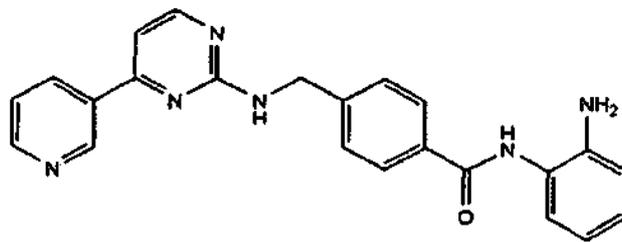
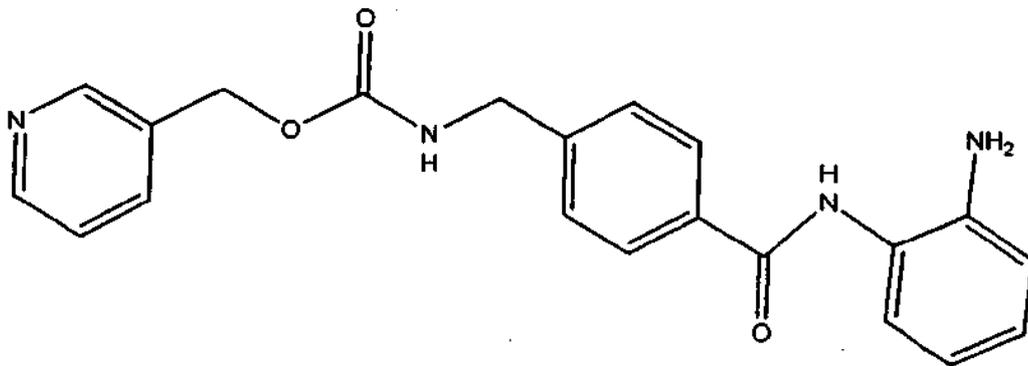
, CG-781, CG-1521

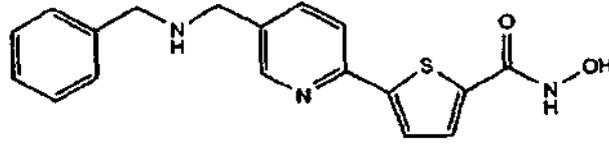


SB-556629, clamidocina, JNJ-16241199,

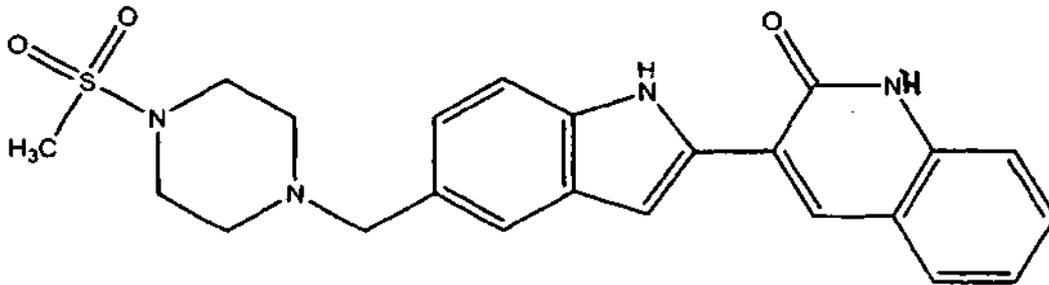


5

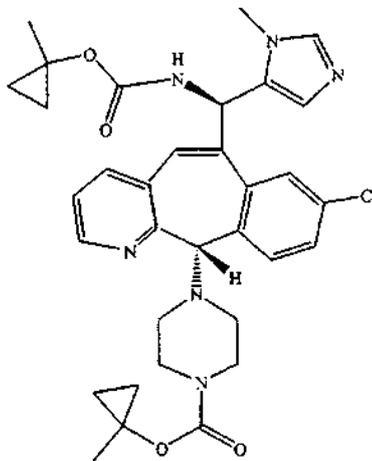




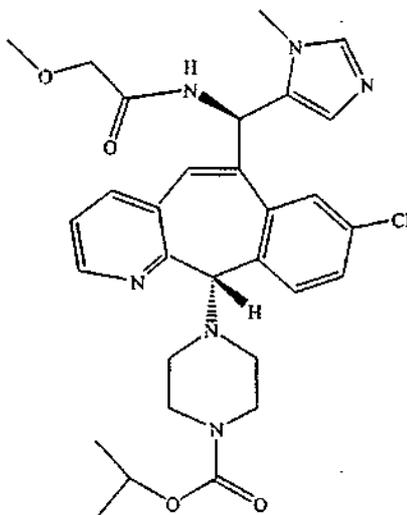
5 vorinostat, etopósido, gemcitabina, doxorubicina, doxorubicina liposómica, 5'-desoxi-5-fluorouridina, vincristina, temozolomida, ZK-304709, seliciclib; PD0325901, AZD-6244, capecitabina, ácido L-glutámico, N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-, sal disódica, heptahidrato, camptotecina, irinotecán; una combinación de irinotecán, 5-fluorouracilo y leucovorina; irinotecán marcado con PEG, tratamiento FOLFOX, tamoxifeno, citrato de toremifeno, anastrozol, exemestano, letrozol, DES (dietilestilbestrol), estradiol, estrógeno, estrógeno conjugado, bevacizumab, IMC-1C11, CHIR-258,



10 3-[5-(metilsulfonilpiperadinmetil)-indolil]-quinolona, vatalanib, AG-013736, AVE-0005, la sal acetato de [D-Ser(Bu t) 6 ,Azgly 10] (acetato de piro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu t)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH₂ [C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄ (C₂H₄O₂)_x donde x = 1 a 2,4], acetato de goserelina, acetato de leuprolida, pamoato de triptorelina, sunitinib, malato de sunitinib, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, raloxifeno, bicalutamida, flutamida, nilutamida, acetato de megestrol, CP-724714; TAK-165, HKI-272, erlotinib, lapatanib, canertinib, anticuerpo ABX-EGF, erbitux, EKB-569, PKI-166, GW-572016, lonafarnib,



15



- BMS-214662, tipifarnib; amifostina, NVP-LAQ824, suberoilánilida de ácido hidroxámico, ácido valproico, tricostatina A, FK-228, SU11248, sorafenib, KRN951, aminoglutetimida, amsacrina, anagrelida, L-asparaginasa, vacuna contra el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), bleomicina, busorelina, busulfano, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clodronato, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, dietilestilbestrol, epirubicina, fludarabina, fludrocortisona, fluoximesterona, flutamida, hidroxiurea, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, leucovorina, leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, melfalán, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, octreotida, oxaliplatino, pamidronato, pentostatina, plicamicina, porfímero, procarbazina, raltitrexed, rituximab, estreptozocina, tenipósido, testosterona, talidomida, tioguanina, tiotepa, tretinoína, vindesina, ácido 13-cis-retinoico, mostaza de fenilalanina, mostaza de uracilo, estramustina, altretamina, floxuridina, 5-desoxiuridina, arabinósido de citosina, 6-mecaptopurina, desoxicofórmica, calcitriol, valrubicina, mitramicina, vinblastina, vinorelbina, topotecán, razoxina, marimastat, COL-3, neovastat, BMS-275291, escualamina, endostatina, SU5416, SU6668, EMD121974, interleucina-12, IM862, angiostatina, vitaxina, droloxifeno, idoxifeno, espirolactona, finasterida, cimitidina, trastuzumab, denileucina diftotox, gefitinib, bortezimib, paclitaxel, paclitaxel sin cromóforos, docetaxel, epitilona B, BMS-247550, BMS-310705, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, pependoxifeno, ERA-923, arzoxifeno, fulvestrant, acolbifeno, lasofoxifeno, idoxifeno, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, topotecán, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, temsirolimus, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, wortmanina, ZM336372, L-779,450, PEG-filgrastim, darbeopetina, 5-fluorouracilo, eritropoyetina, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos, histrelina, interferón alfa-2a pegilado, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b pegilado, interferón alfa-2b, azacitidina, PEG-L-asparaginasa, lenalidomida, gemtuzumab, hidroclortisona, interleucina-11, dexrazoxano, alemtuzumab, ácido todo-transretinoico, cetoconazol, interleucina-2, megestrol, inmunoglobulina, mostaza nitrogenada, metilprednisolona, ibritumomab tiuxetán, andrógenos, decitabina, hexametilmelamina, bexaroteno, tositumomab, trióxido arsénico, cortisona, editronato, mitotano, ciclosporina, daunorrubicina liposómica, asparaginasa de Erwinia, estroncio 89, casopitant, netupitant, antagonistas del receptor NK-1, palonosetrón, aprepitant, difenhidramina, hidroxizina, metoclopramida, lorazepam, alprazolam, haloperidol, droperidol, dronabinol, dexametasona, metilprednisolona, proclorperazina, granisetron, ondansetrón, dolasetron, tropisetron, pegfilgrastim, eritropoyetina, epoetina alfa y darbeopetina alfa.
10. El procedimiento del punto 1, en el que se determina el nivel de IGFBP2 usando un radioinmunoensayo (RIA), una transferencia de bandas western o un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) de una muestra del sujeto.
11. El procedimiento del punto 1, en el que se mide la IGFBP2 en sangre, suero o plasma del sujeto.
12. Un procedimiento para evaluar la dosificación de un inhibidor del IGF1R administrado a un sujeto con una afección médica mediada por la expresión o la actividad del IGF1R que comprende administrar una dosis de dicho inhibidor a dicho sujeto y evaluar los niveles de IGFBP2 en el organismo del sujeto; en el que se determina que dicha dosificación es insuficiente si no se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen en al menos el 51 % de un nivel de IGFBP2 medido antes de la primera administración de dicho inhibidor después de dicha administración; o en el que se determina que dicha dosificación es suficiente si se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen en al menos el 51 % de un nivel de IGFBP2 medido antes de la primera administración de dicho inhibidor después de dicha administración.
13. El procedimiento del punto 12, que comprende:
- (i) medir un nivel de IGFBP2 en el organismo de dicho sujeto antes de cualquier tratamiento con dicho inhibidor;

- (ii) administrar una o más dosis de dicho inhibidor a dicho sujeto;
- (iii) medir un nivel de IGFBP2 en el organismo de dicho sujeto después de dicha administración;
- (iv) comparar el nivel de IGFBP2 medido en la etapa (i) con el nivel de IGFBP2 medido en la etapa (iii);

5 en el que se determina que dicha dosificación es insuficiente si no se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen en al menos el 51 % con el tiempo después de dicha administración; o en el que se determina que dicha dosificación es suficiente si se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen en al menos el 51 % con el tiempo después de dicha administración.

14. El procedimiento del punto 12, en el que el inhibidor del IGF1R es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente al IGF1R.

10 15. El procedimiento del punto 14, en el que el anticuerpo o fragmento comprende una o más regiones determinantes de la complementariedad (CDR) seleccionadas del grupo constituido por:

- RASQSIGSSLH (SEC ID N°: 99);
- YASQSLS (SEC ID N°: 100);
- HQSSRLPHT (SEC ID N°: 101);
- 15 SFAMH (SEC ID N°:102)
- GFTFSSFAMH (SEC ID N°: 107);
- VIDTRGATYYADSVKG (SEC ID N°: 103); y
- LGNFYGMDV (SEC ID N°: 104);

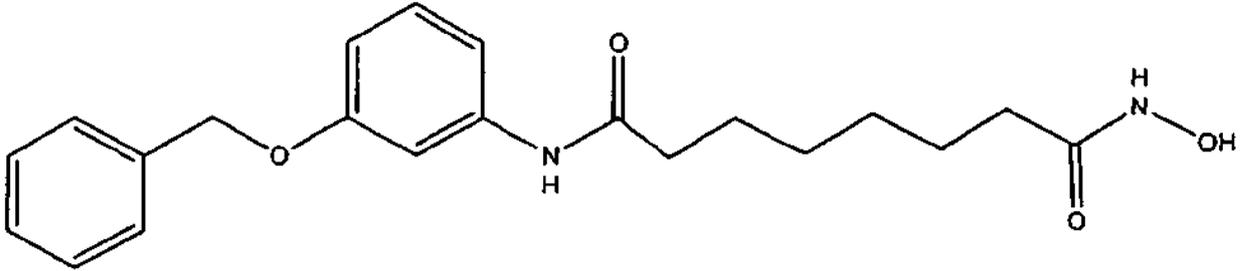
20 o un fragmento maduro de una cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de las SEC ID N°: 2, 4, 6 o 8; o un fragmento maduro de una cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de las SEC ID N°: 10 o 12; o una composición farmacéutica del mismo que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. El procedimiento del punto 15, en el que el anticuerpo o fragmento es un anticuerpo monoclonal.

25 17. El procedimiento del punto 12, en el que el trastorno en un miembro seleccionado del grupo constituido por osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, cualquier cáncer pediátrico, cáncer de riñón, leucemia, cáncer de células de transición de riñón, síndrome de Werner-Morrison, acromegalia, cáncer de vejiga, cáncer de Wilms, cáncer ovárico, cáncer pancreático, hiperplasia prostática benigna, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de hueso, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, sarcoma sinovial, diarrea asociada con carcinoide metastásico, tumores secretores de péptidos intestinales vasoactivos, gigantismo, psoriasis, aterosclerosis, reestenosis de vasos sanguíneos de músculo liso y proliferación microvascular inapropiada, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas, mieloma múltiple, plasmocitoma solitario, cáncer de células renales, retinoblastoma, tumores de células germinales, hepatoblastoma, carcinoma hepatocelular, melanoma, tumor rabdoide del riñón, sarcoma de Ewing, condrosarcoma, neoplasias malignas hematológicas, leucemia linfoblástica crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia mieloblástica crónica, enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, síndrome mielodisplásico, leucemia de células pilosas, leucemia mastocítica, neoplasia mastocítica, linfoma folicular, linfoma difuso de células grandes, linfoma de células del manto, linfoma de Burkitt, micosis fungoide, síndrome de Sézary, linfoma cutáneo de linfocitos T, trastornos mieloproliferativos crónicos, un tumor del sistema nervioso central, cáncer cerebral, glioblastoma, cáncer cerebral que no es glioblastoma, meningioma, adenoma de la pituitaria, schwannoma vestibular, un tumor neuroectodérmico primitivo, meduloblastoma, astrocitoma, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma, ependimoma y papiloma del plexo coroideo, un trastorno mieloproliferativo, policitemia vera, trombocitemia, mielofibrosis idiopática, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de tiroides, cáncer de endometrio, cáncer carcinoide, tumores de células germinales, cáncer de hígado, gigantismo, psoriasis, aterosclerosis, reestenosis de vasos sanguíneos de músculo liso, proliferación microvascular inapropiada, acromegalia, gigantismo, psoriasis, aterosclerosis, reestenosis de vasos sanguíneos de músculo liso o proliferación microvascular inapropiada, enfermedad de Graves, esclerosis múltiple, lupus sistémico eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, tiroiditis autoinmunitaria y enfermedad de Bechet.

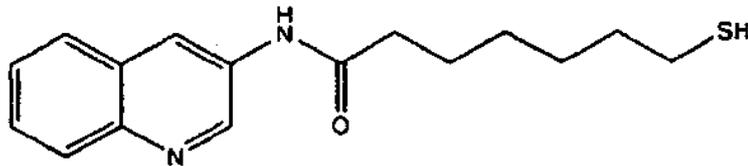
50 18. El procedimiento del punto 12, en el que al sujeto también se le administra uno o más miembros seleccionados del grupo constituido por everolimus, trabectedina, abraxano, TLK 286, AV-299, DN-101, pazopanib, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, enzastaurina, vandetanib, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, un inhibidor de FLT-3, un inhibidor del VEGFR, un inhibidor de la EGFR TK, un inhibidor de la aurora cinasa, un modulador de la PIK-1, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de HDAC, un inhibidor de c-MET, un inhibidor de PARP, un inhibidor de Cdk, un inhibidor de la EGFR-TK, una inhibidor de la IGFR-TK, un anticuerpo anti-HGF, inhibidores de la cinasa PI3, un inhibidor de AKT, un inhibidor de JAK/STAT, un inhibidor del punto de control 1 o 2, un inhibidor de la cinasa de adhesión focal, un inhibidor de la cinasa de la cinasa Map (mek), un anticuerpo de VEGF trap, pemetrexed, erlotinib, dasatanib, nilotinib, decatanib, panitumumab, amrubicina, oregovomab, Lep-etu, nolatrexed, azd2171, batatulina, ofatumumab,

zanolimumab, edotecarina, tetrandrina, rubitecán, tesmilifeno, oblimersen, ticilimumab, ipilimumab, gosipol, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, cilengitida, gimitecán, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR, KRX-0402, lucantona, LY 317615, neuradiab, vitespan, Rta 744, Sdx 102, talampanel, atrasentan, Xr 311, romidepsina, ADS-100380,

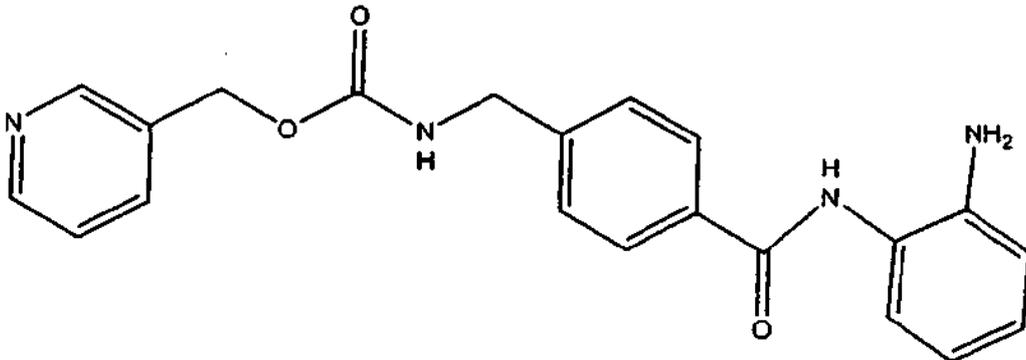
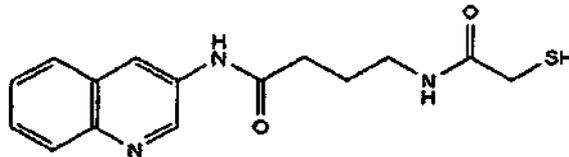


5

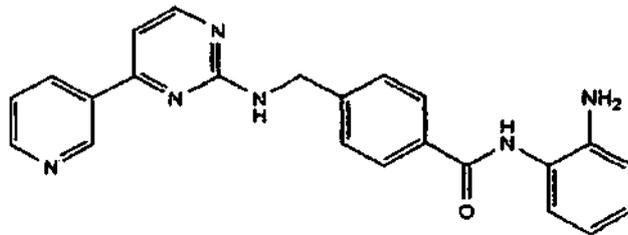
, CG-781, CG-1521,

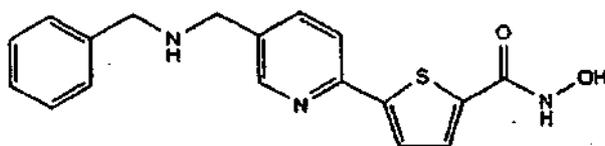
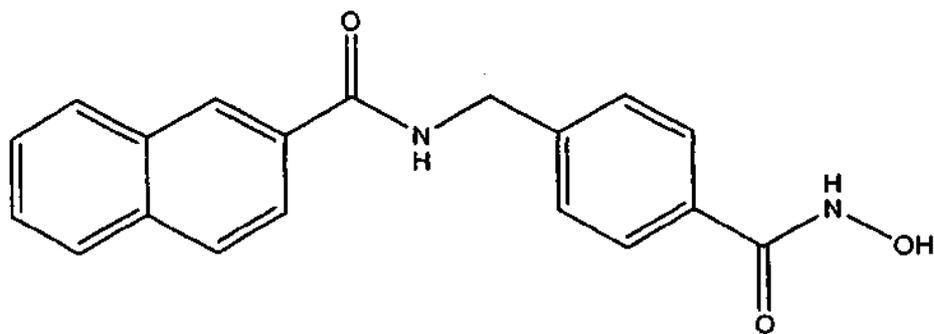


SB-556629, clamidocina, JNJ-16241199,

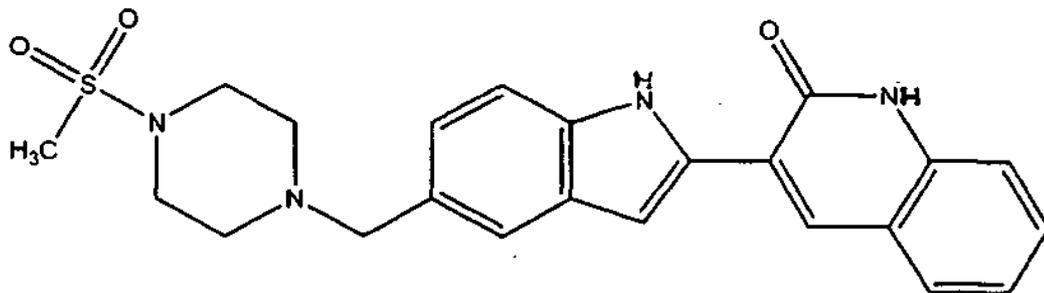


10

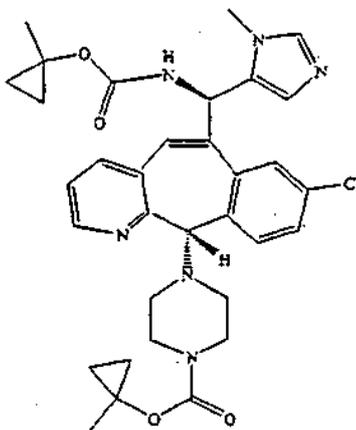


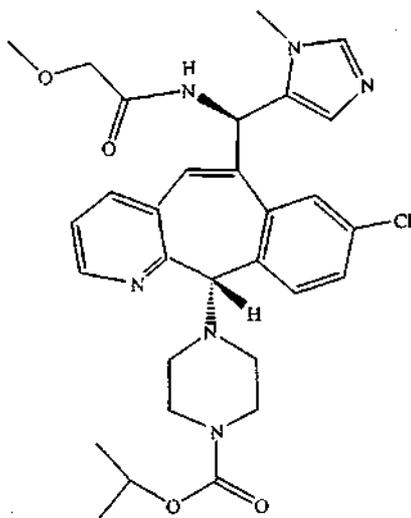


- 5 vorinostat, etopósido, gemcitabina, doxorrubicina, doxorrubicina liposómica, 5'-desoxi-5-fluorouridina, vincristina, temozolomida, ZK-304709, seliciclib; PD0325901, AZD-6244, capecitabina, ácido L-glutámico, N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-, sal disódica. heptahidrato, camptotecina, irinotecán; una combinación de irinotecán, 5-fluorouracilo y leucovorina; irinotecán marcado con PEG, tratamiento FOLFOX, tamoxifeno, citrato de toremifeno, anastrozol, exemestano, letrozol, DES (dietilestilbestrol), estradiol, estrógeno, estrógeno conjugado, bevacizumab, IMC-1C11, CHIR-258,



- 10 3-[5-(metilsulfonilpiperadinmetil)-indolil]-quinolona, vatalanib, AG-013736, AVE-0005, la sal acetato de [D-Ser(Bu t) 6 ,Azgly 10] (acetato de piro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu t)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH₂ [C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄ (C₂H₄O₂)_x donde x = 1 a 2,4], acetato de goserelina, acetato de leuprolida, pamoato de triptorelina, sunitinib, malato de sunitinib, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, raloxifeno, bicalutamida, flutamida, nilutamida, acetato de megestrol, CP-724714; TAK-165, HKI-272, erlotinib, lapatanib, canertinib, anticuerpo ABX-EGF, erbitux, EKB-569, PKI-166, GW-572016, lonafarnib,





- BMS-214662, tipifarnib; amifostina, NVP-LAQ824, suberoilánilida de ácido hidroxámico, ácido valproico, tricostatina A, FK-228, SU11248, sorafenib, KRN951, aminoglutetimida, amsacrina, anagrelida, L-asparaginasa, vacuna contra el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), bleomicina, busserelina, busulfano, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clodronato, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, dietilestilbestrol, epirubicina, fludarabina, fludrocortisona, fluoximesterona, flutamida, hidroxíurea, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, leucovorina, leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, melfalán, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, octreotida, oxaliplatino, pamidronato, pentostatina, plicamicina, porfímero, procarbazona, raltitrexed, rituximab, streptozocina, tenipósido, testosterona, talidomida, tioguanina, tiotepa, tretinoína, vindesina, ácido 13-cis-retinoico, mostaza de fenilalanina, mostaza de uracilo, estramustina, altretamina, floxuridina, 5-desoxiuridina, arabinósido de citosina, 6-mecaptopurina, desoxicofurmicina, calcitriol, valrubicina, mitramicina, vinblastina, vinorelbina, topotecán, razoxina, marimastat, COL-3, neovastat, BMS-275291, escualamina, endostatina, SU5416, SU6668, EMD121974, interleucina-12, IM862, angiostatina, vitaxina, droloxifeno, idoxifeno, espironolactona, finasterida, cimitidina, trastuzumab, denileucina difitox, gefitinib, bortezomib, paclitaxel, paclitaxel sin cromóforos, docetaxel, epitilona B, BMS-247550, BMS-310705, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, pipendoxifeno, ERA-923, arzoxifeno, fulvestrant, acolibifeno, lasofoxifeno, idoxifeno, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, topotecán, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, rapamicina, 40-O-(2-hidroxiethyl)-rapamicina, temsirolimus, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, wortmanina, ZM336372, L-779,450, PEG-filgrastim, darbepoetina, 5-fluorouracilo, eritropoyetina, factor estimulador de colonias de granulocitos, zolendronato, prednisona, cetuximab, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos, histrelina, interferón alfa-2a pegilado, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b pegilado, interferón alfa-2b, azacitidina, PEG-L-asparaginasa, lenalidomida, gemtuzumab, hidrocortisona, interleucina-11, dexrazoxano, alemtuzumab, ácido todo-transretinoico, cetoconazol, interleucina-2, megestrol, inmunoglobulina, mostaza nitrogenada, metilprednisolona, ibritumomab tiuxetán, andrógenos, decitabina, hexametilmelamina, bexaroteno, tositumomab, trióxido arsénico, cortisona, editronato, mitotano, ciclosporina, daunorrubicina liposómica, asparaginasa de Erwinia, estroncio 89, casopitant, netupitant, antagonistas del receptor NK-1, palonosetrón, aprepitant, difenhidramina, hidroxizina, metoclopramida, lorazepam, alprazolam, haloperidol, droperidol, dronabinol, dexametasona, metilprednisolona, proclorperazina, granisetron, ondansetrón, dolasetron, tropisetron, pegfilgrastim, eritropoyetina, epoetina alfa y darbepoetina alfa.
19. El procedimiento del punto 12, en el que se determina el nivel de IGFBP2 usando un radioinmunoensayo (RIA), una transferencia de bandas western o un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) de una muestra del sujeto.
20. El procedimiento del punto 12, en el que se mide la IGFBP2 en sangre, suero o plasma del sujeto.
21. Un procedimiento para determinar si un sujeto tiene una afección médica que responde a un inhibidor del IGF1R que comprende administrar dicho inhibidor a dicho sujeto y evaluar los niveles de IGFBP2 en el organismo del sujeto en el tiempo; en el que se determina que dicha afección no responde a dicho inhibidor si no se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen con el tiempo después de dicha administración; o en el que se determina que la afección responde a dicho inhibidor si se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen con el tiempo después de dicha administración.
22. El procedimiento del punto 21, que comprende:
- (i) medir un nivel de IGFBP2 en el organismo de dicho sujeto;
 - (ii) administrar una o más dosis de dicho inhibidor a dicho sujeto;

(iii) medir un nivel de IGFBP2 en el organismo de dicho sujeto después de dicha administración;

(iv) comparar el nivel de IGFBP2 medido en la etapa (i) con el nivel de IGFBP2 medido en la etapa (iii); en el que se determina que dicha afección no responde a dicho inhibidor si no se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen con el tiempo después de dicha administración; o en el que se determina que la afección responde a dicho inhibidor si se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen con el tiempo después de dicha administración.

23. El procedimiento del punto 21, en el que el inhibidor del IGF1R es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente al IGF1R.

24. El procedimiento del punto 23, en el que el anticuerpo o fragmento comprende una o más regiones determinantes de la complementariedad (CDR) seleccionadas del grupo constituido por:

RASQSIGSSLH (SEC ID N°: 99);
 YASQSLS (SEC ID N°: 100);
 HQSSRLPHT (SEC ID N°: 101);
 SFAMH (SEC ID N°:102)
 GFTFSSFAMH (SEC ID N°: 107);
 VIDTRGATYYADSVKG (SEC ID N°: 103); y
 LGNFYYGMDV (SEC ID N°: 104);

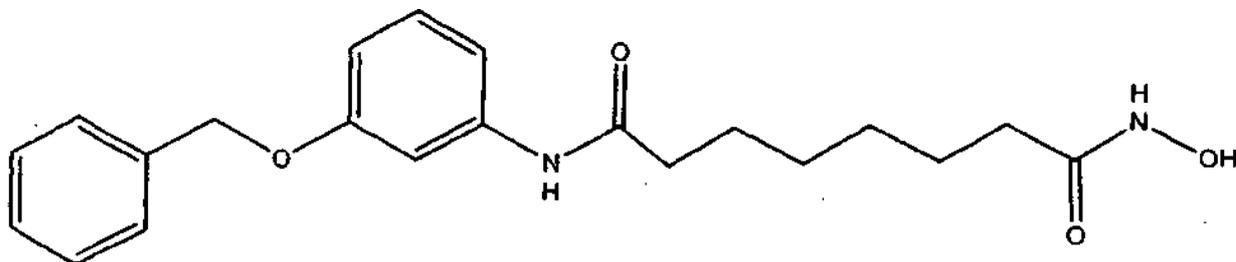
o un fragmento maduro de una cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de las SEC ID N°: 2, 4, 6 o 8; o un fragmento maduro de una cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de las SEC ID N°: 10 o 12; o una composición farmacéutica del mismo que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25. El procedimiento del punto 22, en el que la etapa (i) se realiza en un sujeto antes de cualquier administración de dicho inhibidor.

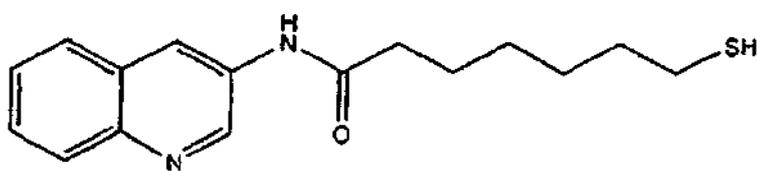
26. El procedimiento del punto 21, en el que el trastorno en un miembro seleccionado del grupo constituido por osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, cualquier cáncer pediátrico, cáncer de riñón, leucemia, cáncer de células de transición de riñón, síndrome de Werner-Morrison, acromegalia, cáncer de vejiga, cáncer de Wilms, cáncer ovárico, cáncer pancreático, hiperplasia prostática benigna, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de hueso, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, sarcoma sinovial, diarrea asociada con carcinoide metastásico, tumores secretores de péptidos intestinales vasoactivos, gigantismo, psoriasis, aterosclerosis, reestenosis de vasos sanguíneos de músculo liso y proliferación microvascular inapropiada, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas, mieloma múltiple, plasmocitoma solitario, cáncer de células renales, retinoblastoma, tumores de células germinales, hepatoblastoma, carcinoma hepatocelular, melanoma, tumor rabdoide del riñón, sarcoma de Ewing, condrosarcoma, neoplasias malignas hematológicas, leucemia linfoblástica crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia mieloblástica crónica, enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, síndrome mielodisplásico, leucemia de células pilosas, leucemia mastocítica, neoplasia mastocítica, linfoma folicular, linfoma difuso de células grandes, linfoma de células del manto, linfoma de Burkitt, micosis fungoide, síndrome de Sézary, linfoma cutáneo de linfocitos T, trastornos mieloproliferativos crónicos, un tumor del sistema nervioso central, cáncer cerebral, glioblastoma, cáncer cerebral que no es glioblastoma, meningioma, adenoma de la pituitaria, schwannoma vestibular, un tumor neuroectodérmico primitivo, meduloblastoma, astrocitoma, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma, ependimoma y papiloma del plexo coroideo, un trastorno mieloproliferativo, policitemia vera, trombocitemia, mielofibrosis idiopática, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de tiroides, cáncer de endometrio, cáncer carcinoide, tumores de células germinales, cáncer de hígado, gigantismo, psoriasis, aterosclerosis, reestenosis de vasos sanguíneos de músculo liso, proliferación microvascular inapropiada, acromegalia, gigantismo, psoriasis, aterosclerosis, reestenosis de vasos sanguíneos de músculo liso o proliferación microvascular inapropiada, enfermedad de Graves, esclerosis múltiple, lupus sistémico eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, tiroiditis autoinmunitaria y enfermedad de Bechet.

El procedimiento del punto 21, en el que al sujeto también se le administra uno o más miembros seleccionados del grupo constituido por everolimus, trabectedina, abraxano, TLK 286, AV-299, DN-101, pazopanib, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, enzastaurina, vandetanib, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, un inhibidor de FLT-3, un inhibidor del VEGFR, un inhibidor de la EGFR TK, un inhibidor de la aurora cinasa, un modulador de la PIK-1, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de HDAC, un inhibidor de c-MET, un inhibidor de PARP, un inhibidor de Cdk, un inhibidor de la EGFR-TK, un inhibidor de la IGFR-TK, un anticuerpo anti-HGF, inhibidores de la cinasa PI3, un inhibidor de AKT, un inhibidor de JAK/STAT, un inhibidor del punto de control 1 o 2, un inhibidor de la cinasa de adhesión focal, un inhibidor de la cinasa de la cinasa Map (mek), un anticuerpo de VEGF trap, pemetrexed, erlotinib, dasatinib, nilotinib, decatanib, panitumumab, amrubicina, oregovomab, Lep-etu, nolatrexed, azd2171, batubulina, ofatumumab, zanolimumab, edotecarina, tetrandrina, rubitecán, tesmilifeno, oblimerseno, ticilimumab, ipilimumab, gosipol, Bio 111,

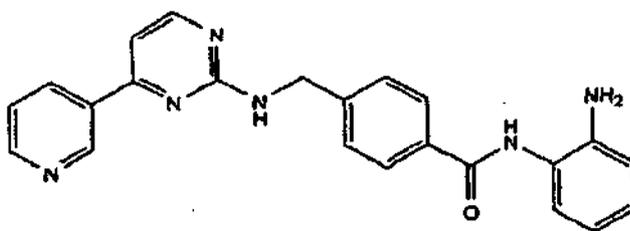
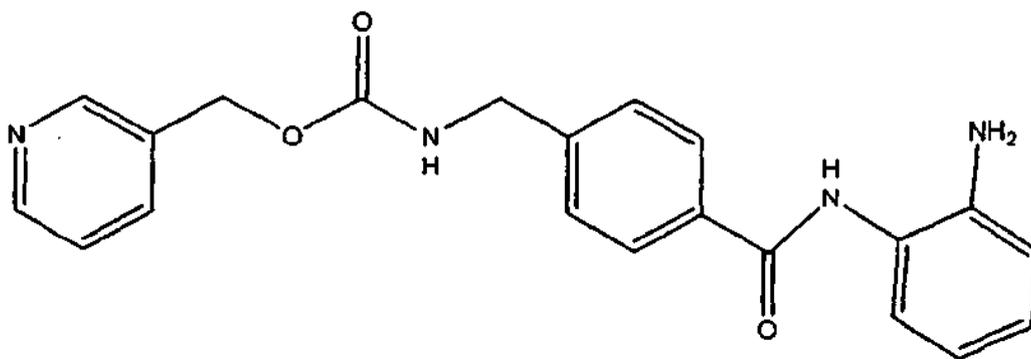
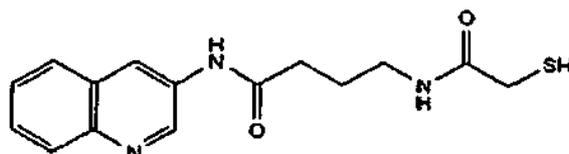
131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, cilengitida, gimitecán, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR, KRX-0402, lucantona, LY 317615, neuradiab, vitespan, Rta 744, Sdx 102, talampanel, atrasentan, Xr 311, romidepsina, ADS-100380,



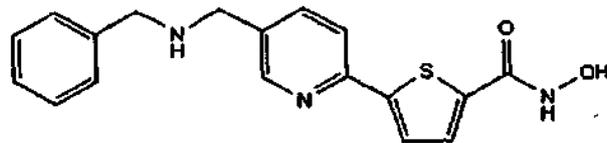
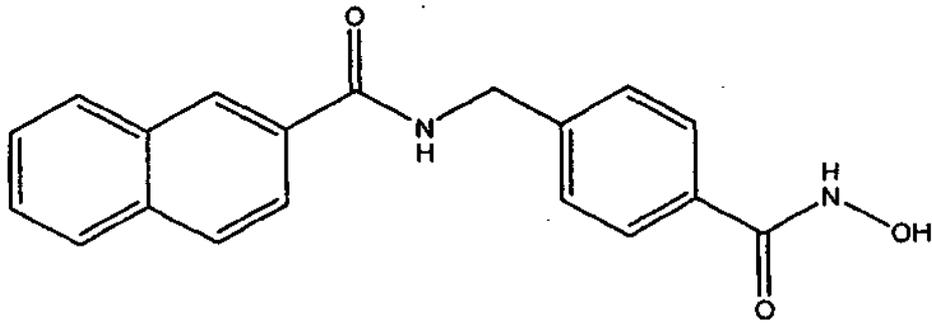
5 , CG-781, CG-1521,



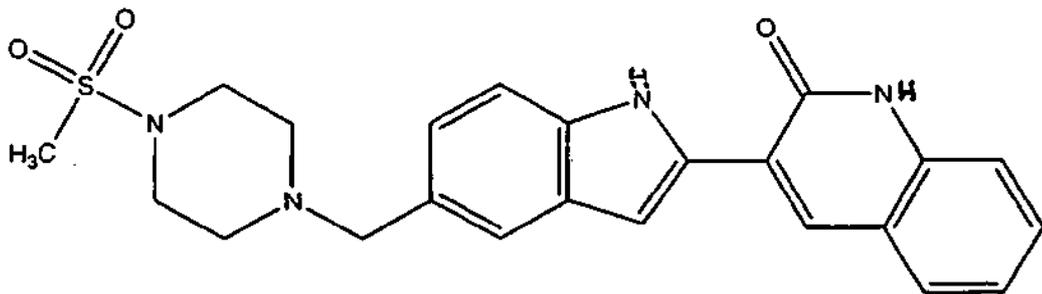
556629, clamidocina, JNJ-16241199, SB-



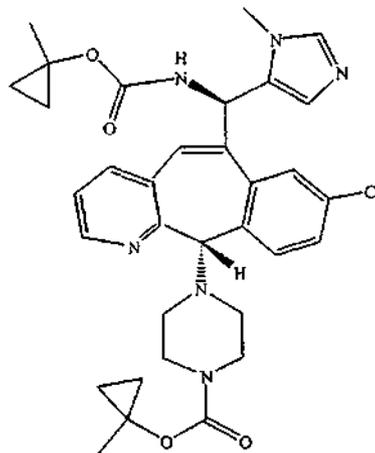
10

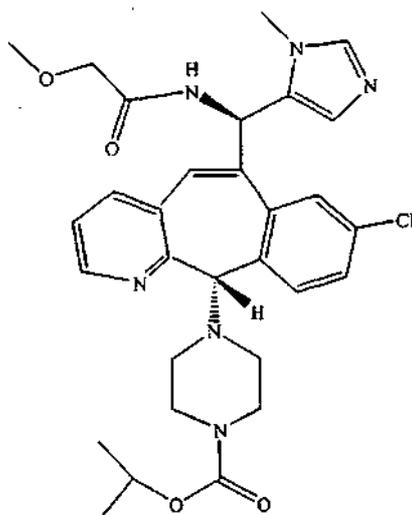


5 vorinostat, etopósido, gemcitabina, doxorubicina, doxorubicina liposómica, 5'-desoxi-5-fluorouridina, vincristina, temozolomida, ZK-304709, seliciclib; PD0325901, AZD-6244, capecitabina, ácido L-glutámico, N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-, sal disódica, heptahidrato, camptotecina, irinotecán; una combinación de irinotecán, 5-fluorouracilo y leucovorina; irinotecán marcado con PEG, tratamiento FOLFOX, tamoxifeno, citrato de toremifeno, anastrozol, exemestano, letrozol, DES (dietilestilbestrol), estradiol, estrógeno, estrógeno conjugado, bevacizumab, IMC-1C11, CHIR-258,



10 3-[5-(metilsulfonilpiperadinmetil)-indolil-quinolona, vatalanib, AG-013736, AVE-0005, la sal acetato de [D-Ser(Bu t) 6 ,Azgly 10] (acetato de piro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu t)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH₂ [C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄ (C₂H₄O₂)_x donde x = 1 a 2,4], acetato de goserelina, acetato de leuprolida, pamoato de triptorelina, sunitinib, malato de sunitinib, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, raloxifeno, bicalutamida, flutamida, nilutamida, acetato de megestrol, CP-724714; TAK-165, HKI-272, erlotinib, lapatanib, canertinib, anticuerpo ABX-EGF, erbitux, EKB-569, PKI-166, GW-572016, lonafarnib,





- 5 BMS-214662, tipifarnib; amifostina, NVP-LAQ824, suberoilánilida de ácido hidroxámico, ácido valproico, tricotostatina A, FK-228, SU11248, sorafenib, KRN951, aminoglucetimidina, amsacrina, anagrelida, L-asparaginasa, vacuna contra el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), bleomicina, buserelina, busulfano, carboplatino, carmustina, clorambucilo,
- 10 cisplatino, cladribina, clodronato, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, dietilestilbestrol, epirrubicina, fludarabina, fludrocortisona, fluoximesterona, flutamida, hidroxíurea, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, leucovorina, leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, melfalán, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, octreotida, oxaliplatino, pamidronato, pentostatina, plicamicina, porfímero, procarbazona, raltitrexed, rituximab, streptozocina, tenipósido, testosterona, talidomida, tioguanina, tiotepa, tretinoína, vindesina, ácido 13-cis-retinoico, mostaza de fenilalanina, mostaza de uracilo, estramustina, altretamina, floxuridina, 5-desoxiuridina, arabinósido de citosina, 6-mecaptopurina, desoxicofurmicina, calcitriol, valrubicina, mitramicina, vinblastina, vinorelbina, topotecán, razoxina, marimastat, COL-3, neovastat, BMS-275291, escualamina, endostatina, SU5416, SU6668, EMD121974, interleucina-12, IM862,
- 15 angiostatina, vitaxina, droloxifeno, idoxifeno, espirolactona, finasterida, cimitidina, trastuzumab, denileucina difitox, gefitinib, bortezomib, paclitaxel, paclitaxel sin cromóforos, docetaxel, epitilona B, BMS-247550, BMS-310705, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, pependoxifeno, ERA-923, arzoxifeno, fulvestrant, acolbifeno, lasofoxifeno, idoxifeno, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, topotecán, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, temsirolimus, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, wortmanina, ZM336372, L-779,450, PEG-filgrastim, darbepoetina, 5-fluorouracilo,
- 20 eritropoyetina, factor estimulador de colonias de granulocitos, zolendronato, prednisona, cetuximab, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos, histrelina, interferón alfa-2a pegilado, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b pegilado, interferón alfa-2b, azacitidina, PEG-L-asparaginasa, lenalidomida, gemtuzumab, hidrocortisona, interleucina-11, dexrazoxano, alemtuzumab, ácido todo-transretinoico, cetoconazol, interleucina-2, megestrol, inmunoglobulina, mostaza nitrogenada, metilprednisolona, ibritumomab tiuxetán, andrógenos, decitabina, hexametilmelamina, bexaroteno, tositumomab, trióxido arsénico, cortisona, editronato, mitotano, ciclosporina, daunorrubicina liposómica, asparaginasa de Erwinia, estroncio 89, casopitant, netupitant, antagonistas del receptor NK-1, palonosetrón, aprepitant, difenhidramina, hidroxizina, metoclopramida, lorazepam, alprazolam, haloperidol, droperidol, dronabinol, dexametasona, metilprednisolona, proclorperazina, granisetron, ondansetrón, dolasetron, tropisetron, pegfilgrastim, eritropoyetina, epoetina alfa y darbepoetina alfa.
- 25
- 30 28. El procedimiento del punto 21, en el que se determina el nivel de IGFBP2 usando un radioinmunoensayo (RIA), una transferencia de bandas western o un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) de una muestra del sujeto.
29. El procedimiento del punto 21, en el que se determina la IGFBP2 en sangre, suero o plasma del sujeto.
- 35 30. Un procedimiento para realizar un seguimiento del efecto de un inhibidor del IGF1R sobre la concentración de IGFBP2 en el organismo de un sujeto al que se le administra dicho inhibidor, que comprende medir los niveles de IGFBP2 en el organismo del sujeto en el tiempo durante el curso de un tratamiento con dicho inhibidor.
31. El procedimiento del punto 30, que comprende:
- (i) medir una concentración de IGFBP2 en el organismo de dicho sujeto;
- (ii) administrar una o más dosis de dicho inhibidor a dicho sujeto;
- 40 (iii) medir una concentración de IGFBP2 en el organismo de dicho sujeto después de dicha administración;

(iv) comparar el nivel de IGFBP2 medido en la etapa (i) con el nivel de IGFBP2 medido en el nivel (ii); en el que se determina que el inhibidor reduce la concentración de IGFBP2 si el nivel medido en la etapa (i) es mayor que la concentración medida en la etapa (iii); y en el que se determina que el inhibidor no reduce la concentración de IGFBP2 si el nivel medido en la etapa (i) no es mayor que la concentración medida en la etapa (iii).

5 32. El procedimiento del punto 31, en el que la etapa (i) se realiza antes de cualquier administración de dicho inhibidor.

33. Un procedimiento para tratar una afección médica en un sujeto mediada por la expresión o la actividad del IGF1R que comprende:

10 (i) medir un nivel de IGFBP2 en el organismo de dicho sujeto antes de cualquier administración de un inhibidor de IGF1R;

(ii) administrar una o más dosis de un inhibidor del IGF1R a dicho sujeto;

(iii) medir un nivel de IGFBP2 en el organismo de dicho sujeto después de dicha administración;

(iv) comparar el nivel de IGFBP2 medido en la etapa (i) con el nivel de IGFBP2 medido en la etapa (iii); y

15 (v) aumenta la dosificación de dicho inhibidor si el nivel de IGFBP2 no disminuye en al menos el 51 % después de dicha administración; o mantener o reducir la dosificación si el nivel de IGFBP2 no disminuye en al menos el 51 % después de dicha administración.

34. El procedimiento del punto 33, en el que el inhibidor del IGF1R es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente al IGF1R.

20 35. El procedimiento del punto 34, en el que el anticuerpo o fragmento comprende una o más regiones determinantes de la complementariedad (CDR) seleccionadas del grupo constituido por:

RASQSIGSSLH (SEC ID N°: 99);

YASQSLS (SEC ID N°: 100);

HQSSRLPHT (SEC ID N°: 101);

SFAMH (SEC ID N°:102)

25 GFTFSSFAMH (SEC ID N°: 107);

VIDTRGATYYADSVKG (SEC ID N°: 103); y

LGNFYGMMDV (SEC ID N°: 104);

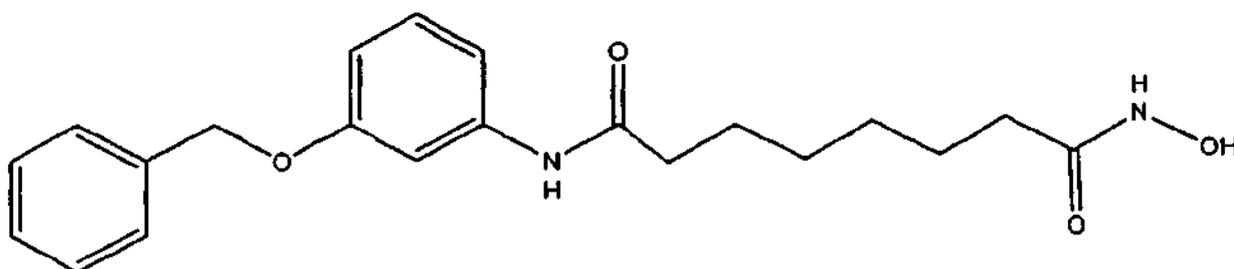
30 o un fragmento maduro de una cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de las SEC ID N°: 2, 4, 6 o 8; o un fragmento maduro de una cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de las SEC ID N°: 10 o 12; o una composición farmacéutica del mismo que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

36. El procedimiento del punto 33, en el que el anticuerpo o fragmento es un anticuerpo monoclonal.

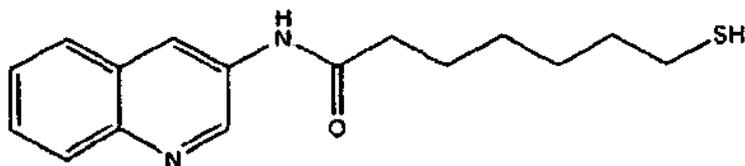
35 37. El procedimiento del punto 33, en el que el trastorno en un miembro seleccionado del grupo constituido por osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, cualquier cáncer pediátrico, cáncer de riñón, leucemia, cáncer de células de transición de riñón, síndrome de Werner-Morrison, acromegalia, cáncer de vejiga, cáncer de Wilms, cáncer ovárico, cáncer pancreático, hiperplasia prostática benigna, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de hueso, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, sarcoma sinovial, diarrea asociada con carcinoide metastásico, tumores secretores de péptidos intestinales vasoactivos, gigantismo, psoriasis, aterosclerosis, reestenosis de vasos sanguíneos de músculo liso y proliferación microvascular inapropiada, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas, mieloma múltiple, plasmacitoma solitario, cáncer de células renales, retinoblastoma, tumores de células germinales, hepatoblastoma, carcinoma hepatocelular, melanoma, tumor rabdoide del riñón, sarcoma de Ewing, condrosarcoma, neoplasias malignas hematológicas, leucemia linfoblástica crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia mieloblástica crónica, enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, síndrome mielodisplásico, leucemia de células pilosas, leucemia mastocítica, neoplasia mastocítica, linfoma folicular, linfoma difuso de células grandes, linfoma de células del manto, linfoma de Burkitt, micosis fungoide, síndrome de Sézary, linfoma cutáneo de linfocitos T, trastornos mieloproliferativos crónicos, un tumor del sistema nervioso central, cáncer cerebral, glioblastoma, cáncer cerebral que no es glioblastoma, meningioma, adenoma de la pituitaria, schwannoma, 50 vestibular, un tumor neuroectodérmico primitivo, meduloblastoma, astrocitoma, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma, ependimoma y papiloma del plexo coroideo, un trastorno mieloproliferativo, policitemia vera, trombocitemia, mielofibrosis idiopática, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de tiroides, cáncer de endometrio, cáncer carcinoide, tumores de células germinales, cáncer de hígado, gigantismo, psoriasis, aterosclerosis, reestenosis de vasos sanguíneos de músculo liso, proliferación microvascular inapropiada, acromegalia, gigantismo, psoriasis, 55 aterosclerosis, reestenosis de vasos sanguíneos de músculo liso o proliferación microvascular inapropiada,

enfermedad de Graves, esclerosis múltiple, lupus sistémico eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, tiroiditis autoinmunitaria y enfermedad de Bechet.

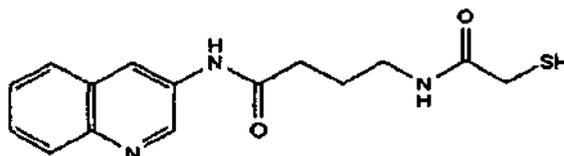
38. El procedimiento del punto 33, en el que al sujeto también se le administra uno o más miembros seleccionados del grupo constituido por everolimus, trabectedina, abraxano, TLK 286, AV-299, DN-101, pazopanib, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, enzastaurina, vandetanib, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, un inhibidor de FLT-3, un inhibidor del VEGFR, un inhibidor de la EGFR TK, un inhibidor de la aurora cinasa, un modulador de la PIK-1, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de HDAC, un inhibidor de c-MET, un inhibidor de PARP, un inhibidor de Cdk, un inhibidor de la EGFR TK, un anticuerpo anti-HGF, inhibidores de la cinasa PI3, un inhibidor de AKT, un inhibidor de JAK/STAT, un inhibidor del punto de control 1 o 2, un inhibidor de la cinasa de adhesión focal, un inhibidor de la cinasa de la cinasa Map (mek), un anticuerpo de VEGF trap, pemetrexed, erlotinib, dasatanib, nilotinib, decatanib, panitumumab, amrubicina, oregovomab, Lep-etu, nolatrexed, azd2171, batabulina, ofatumumab, zanolimumab, edotecarina, tetrandrina, rubitecán, tesmilifeno, oblimersen, ticilimumab, ipilimumab, gosipol, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, cilengitida, gimatecán, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR, KRX-0402, lucantona, LY 317615, neuradiab, vitespan, Rta 744, Sdx 102, talampanel, atrasentan, Xr 311, romidepsina, ADS-100380,



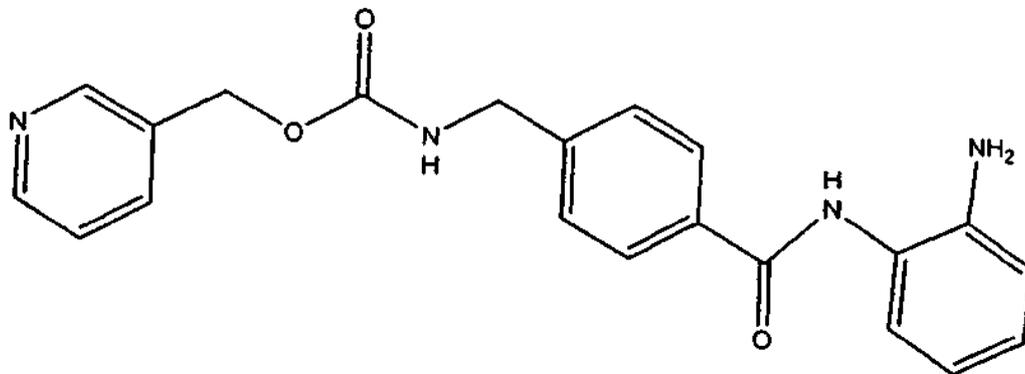
, CG-781, CG-1521,

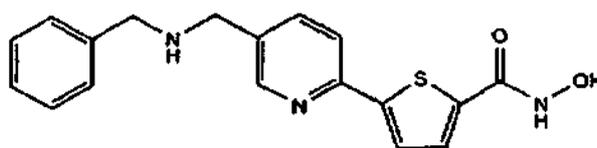
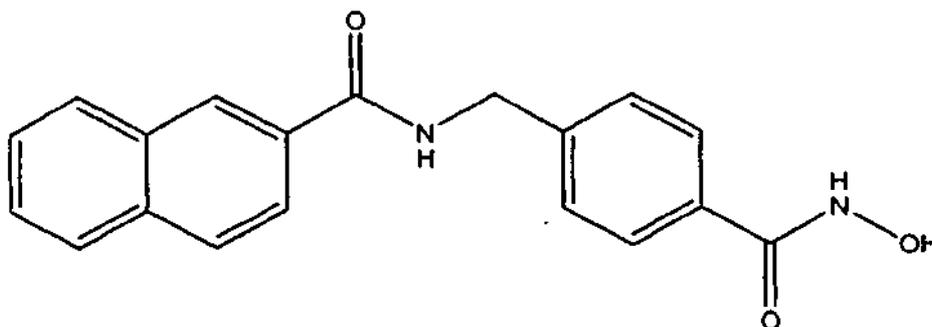
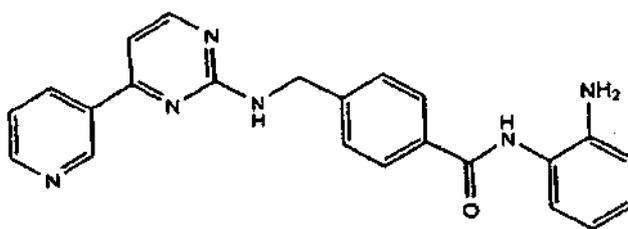


SB-556629, clamidocina, JNJ-16241199,

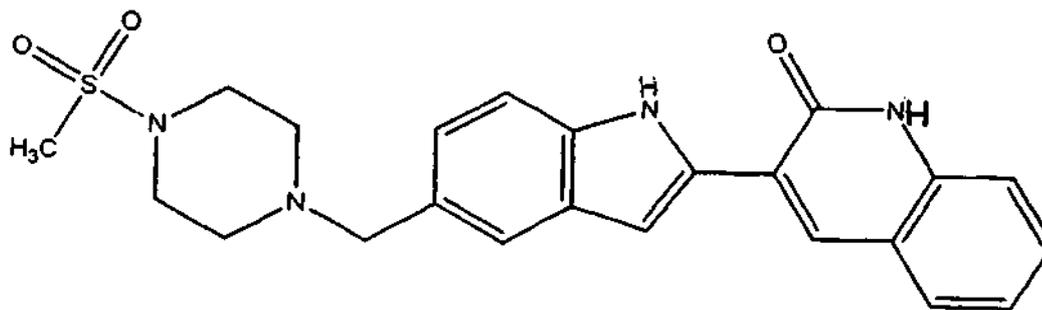


20



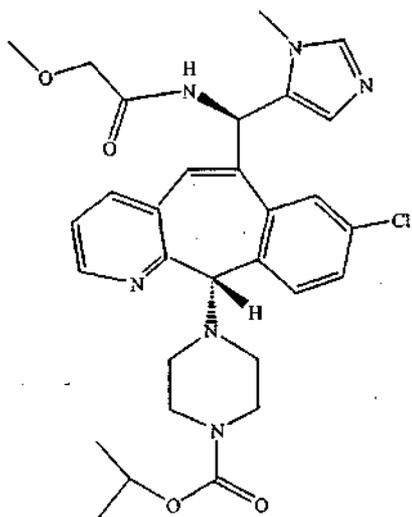
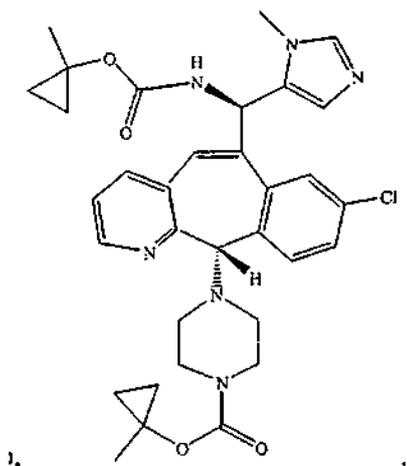


5 vorinostat, etopósido, gemcitabina, doxorrubicina, doxorrubicina liposómica, 5'-desoxi-5-fluorouridina, vincristina, temozolomida, ZK-304709, seliciclib; PD0325901, AZD-6244, capecitabina, ácido L-glutámico, N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-, sal disódica, heptahidrato, camptotecina, irinotecán; una combinación de irinotecán, 5-fluorouracilo y leucovorina; irinotecán marcado con PEG, tratamiento FOLFOX, tamoxifeno, citrato de toremifeno, anastrozol, exemestano, letrozol, DES (dietilestilbestrol), estradiol, estrógeno, estrógeno conjugado, bevacizumab, IMC-1C11, CHIR-258,



10 3-[5-(metilsulfonilpiperadinmetil)-indolil-quinolona, vatalanib, AG-013736, AVE-0005, la sal acetato de [D-Ser(Bu t) 6 ,Azgly 10] (acetato de piro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu t)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH₂ [C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄ (C₂H₄O₂)_x donde x = 1 a 2,4], acetato de goserelina, acetato de leuprolida, pamoato de triptorelina, sunitinib, malato de sunitinib, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, raloxifeno, bicalutamida, flutamida, nilutamida, acetato de megestrol, CP-724714; TAK-165, HKI-272, erlotinib, lapatanib, canertinib, anticuerpo ABX-EGF, erbitux, EKB-569, PKI-166, GW-572016, lonafarnib,

15



BMS-214662, tipifarnib; amifostina, NVP-LAQ824, suberoilánilida de ácido hidroxámico, ácido valproico, tricoestatina A, FK-228, SU11248, sorafenib, KRN951, aminoglutetimida, amsacrina, anagrelida, L-asparaginasa, vacuna contra el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), bleomicina, buserelina, busulfano, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clodronato, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, dietilestilbestrol, epirrubicina, fludarabina, fludrocortisona, flouximesterona, flutamida, hidroxiourea, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, leucovorina, leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, melfalán, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, octreotida, oxaliplatino, pamidronato, pentostatina, plicamicina, porfímero, procarbazona, raltitrexed, rituximab, streptozocina, tenipósido, testosterona, talidomida, tioguanina, tiotepa, tretinoína, vindesina, ácido 13-cis-retinoico, mostaza de fenilalanina, mostaza de uracilo, estramustina, altretamina, floxuridina, 5-desoxiuridina, arabinósido de citosina, 6-mecaptopurina, desoxicoformicina, calcitriol, valrubicina, mitramicina, vinblastina, vinorelbina, topotecán, razoxina, marimastat, COL-3, neovastat, BMS-275291, escualamina, endostatina, SU5416, SU6668, EMD121974, interleucina-12, IM862, angiostatina, vitaxina, droloxifeno, idoxifeno, espironolactona, finasterida, cimitidina, trastuzumab, denileucina diftotox, gefitinib, bortezimib, paclitaxel, paclitaxel sin cromóforos, docetaxel, epitilona B, BMS-247550, BMS-310705, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, pependoxifeno, ERA-923, arzoxifeno, fulvestrant, acolbifeno, lasofoxifeno, idoxifeno, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, topotecán, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, temsirolimus, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, wortmanina, ZM336372, L-779,450, PEG-filgrastim, darbepoetina, 5-fluorouracilo, eritropoyetina, factor estimulador de colonias de granulocitos, zolendronato, prednisona, cetuximab, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos, histrelina, interferón alfa-2a pegilado, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b pegilado, interferón alfa-2b, azacitidina, PEG-L-asparaginasa, lenalidomida, gemtuzumab, hidrocortisona, interleucina-11, dexrazoxano, alemtuzumab, ácido todo-transretinoico, cetoconazol, interleucina-2, megestrol, inmunoglobulina, mostaza nitrogenada, metilprednisolona, ibritumomab tiuxetán, andrógenos, decitabina, hexametilmelamina, bexaroteno, tositumomab, trióxido arsénico, cortisona, editronato, mitotano, ciclosporina, daunorrubicina liposómica, asparaginasa de Erwinia, estroncio 89, casopitant, netupitant, antagonistas del receptor NK-1, palonosetrón, aprepitant, difenhidramina, hidroxizina, metoclopramida, metoclopramida, lorazepam, alprazolam, haloperidol, droperidol, dronabinol, dexametasona, metilprednisolona, proclorperazina, granisetron, ondansetrón, dolasetron,

tropisetron, pegfilgrastim, eritropoyetina, epoetina alfa y darbepoetina alfa.

5 39. Un procedimiento para seleccionar una dosis de un inhibidor del IGF1R que comprende administrar una dosis de dicho inhibidor a un sujeto con una afección médica mediada por la expresión o la actividad del IGF1R y evaluar los niveles de IGFBP2 en el organismo del sujeto; en el que se selecciona dicha dosificación si se observa que, después de dicha administración, los niveles de IGFBP2 disminuyen en al menos el 51 % de un nivel de IGFBP2 medido antes de la primera administración de dicho inhibidor.

40. El procedimiento del punto 39, que comprende:

- (i) medir un nivel de IGFBP2 en el organismo de dicho sujeto antes del primer tratamiento con dicho inhibidor;
- (ii) administrar una o más dosis de dicho inhibidor a dicho sujeto;
- 10 (iii) medir un nivel de IGFBP2 en el organismo de dicho sujeto después de dicha administración;
- (iv) comparar el nivel de IGFBP2 medido en la etapa (i) con el nivel de IGFBP2 medido en la etapa (iii);

15 en el que se selecciona de dicha dosis si se observa que, después de dicha administración, los niveles de IGFBP2 disminuyen en al menos el 51 % de un nivel de IGFBP2 medido antes del primer tratamiento con dicho inhibidor; o en el que no se selecciona la dosificación si, después de dicha administración, no se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen en al menos el 51 % de un nivel de IGFBP2 medido antes del primer tratamiento con dicho inhibidor.

41. El procedimiento del punto 39, en el que el inhibidor del IGF1R es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente al IGF1R.

20 42. El procedimiento del punto 41, en el que el anticuerpo o fragmento comprende una o más regiones determinantes de la complementariedad (CDR) seleccionadas del grupo constituido por:

RASQSIGSSLH (SEQ ID NO: 99);
 YASQSL (SEQ ID NO: 100);
 HQSSRLPHT (SEQ ID NO: 101);
 SFAMH (SEQ ID NO: 102);
 GFTFSSFAMH (SEQ ID NO: 107);
 VIDTRGATYYADSVKG (SEQ ID NO: 103); and
 LGNFYYGMDV (SEQ ID NO: 104);

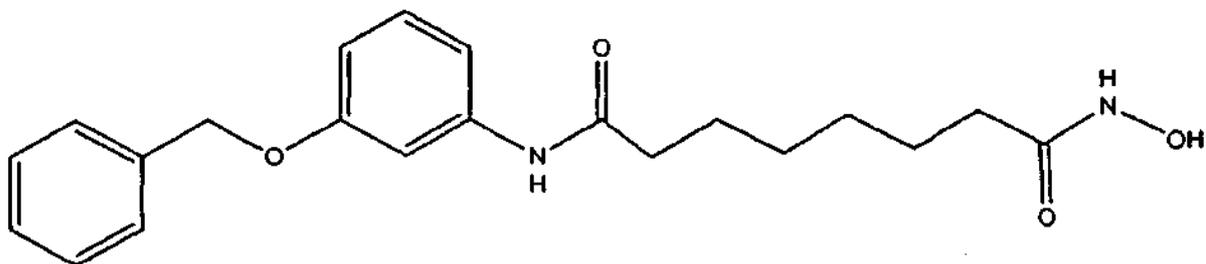
25 o un fragmento maduro de una cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de las SEC ID N^o: 2, 4, 6 o 8; o un fragmento maduro de una cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de las SEC ID N^o: 10 o 12; o una composición farmacéutica del mismo que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 43. El procedimiento del punto 39, en el que el trastorno en un miembro seleccionado del grupo constituido por osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, cualquier cáncer pediátrico, cáncer de riñón, leucemia, cáncer de células de transición de riñón, síndrome de Werner-Morrison, acromegalia, cáncer de vejiga, cáncer de Wilms, cáncer ovárico, cáncer pancreático, hiperplasia prostática benigna, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de hueso, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, sarcoma sinovial, diarrea asociada con carcinóide metastásico, tumores secretores de péptidos intestinales vasoactivos, gigantismo, psoriasis, aterosclerosis, reestenosis de vasos sanguíneos de músculo liso y proliferación microvascular inapropiada, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas, mieloma múltiple, plasmocitoma solitario, cáncer de células renales, retinoblastoma, tumores de células germinales, hepatoblastoma, carcinoma hepatocelular,
 35 melanoma, tumor rabdoide del riñón, sarcoma de Ewing, condrosarcoma, neoplasias malignas hematológicas, leucemia linfoblástica crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia mieloblástica crónica, enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, síndrome mielodisplásico, leucemia de células pilosas, leucemia mastocítica, neoplasia mastocítica, linfoma folicular, linfoma difuso de células grandes, linfoma de células del manto, linfoma de Burkitt, micosis fungoide, síndrome de Sézary, linfoma cutáneo de linfocitos T, trastornos mieloproliferativos crónicos, un tumor del sistema nervioso central, cáncer cerebral, glioblastoma, cáncer cerebral que no es glioblastoma, meningioma, adenoma de la pituitaria, schwannoma vestibular, un tumor neuroectodérmico primitivo, meduloblastoma, astrocitoma, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma, ependimoma y papiloma del plexo coroideo, un trastorno mieloproliferativo, policitemia vera,
 40 trombocitemia, mielofibrosis idiopática, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de tiroides, cáncer de endometrio, cáncer carcinóide, tumores de células germinales, cáncer de hígado, gigantismo, psoriasis, aterosclerosis, reestenosis de vasos sanguíneos de músculo liso, proliferación microvascular inapropiada, acromegalia, gigantismo, psoriasis, aterosclerosis, reestenosis de vasos sanguíneos de músculo liso o proliferación microvascular inapropiada, enfermedad de Graves, esclerosis múltiple, lupus sistémico eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave,

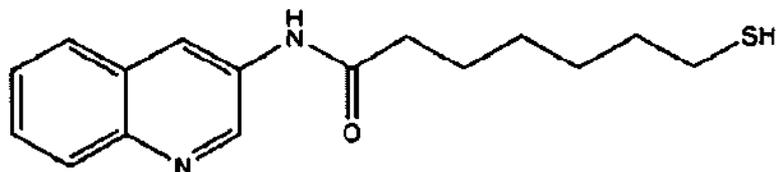
tiroiditis autoinmunitaria y enfermedad de Bechet.

44. El procedimiento del punto 39, en el que al sujeto también se le administra uno o más miembros seleccionados del grupo constituido por everolimus, trabectedina, abraxano, TLK 286, AV-299, DN-101, pazopanib, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, enzastaurina, vandetanib, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, un inhibidor de FLT-3, un inhibidor del VEGFR, un inhibidor de la EGFR TK, un inhibidor de la aurora cinasa, un modulador de la PIK-1, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de HDAC, un inhibidor de c-MET, un inhibidor de PARP, un inhibidor de Cdk, un inhibidor de la EGFR TK, un anticuerpo anti-HGF, inhibidores de la cinasa PI3, un inhibidor de AKT, un inhibidor de JAK/STAT, un inhibidor del punto de control 1 o 2, un inhibidor de la cinasa de adhesión focal, un inhibidor de la cinasa de la cinasa Map (mek), un anticuerpo de VEGF trap, pemetrexed, erlotinib, dasatanib, nilotinib, decatanib, panitumumab, amrubicina, oregovomab, Lep-etu, nolatrexed, azd2171, batabulina, ofatumumab, zanolimumab, edotecarina, tetrandrina, rubitecán, tesmilifeno, oblimersen, ticilimumab, ipilimumab, gosipol, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, cilengitida, gimitecán, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR, KRX-0402, lucantona, LY 317615, neuradiab, vitespan, Rta 744, Sdx 102, talampanel, atrasentan, Xr 311, romidepsina, ADS-100380,

15

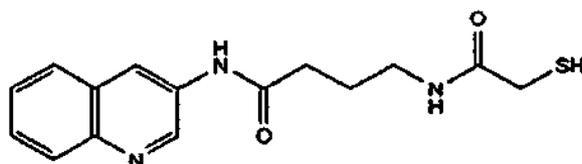


, CG-781, CG-1521,

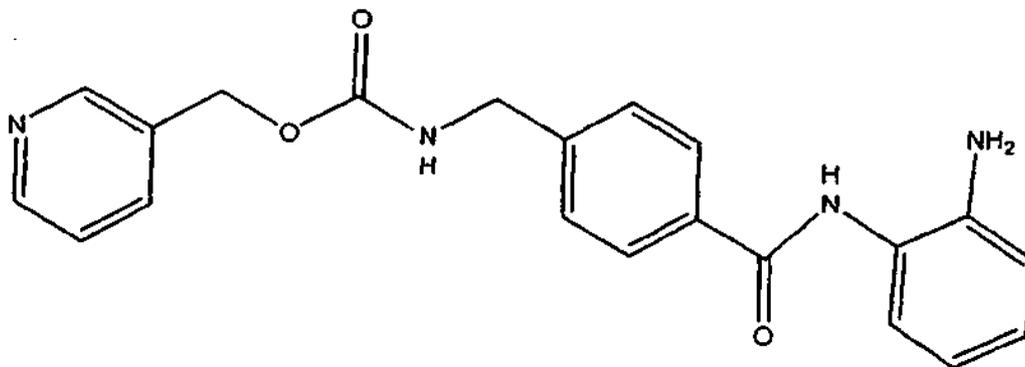


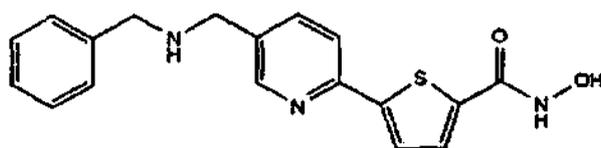
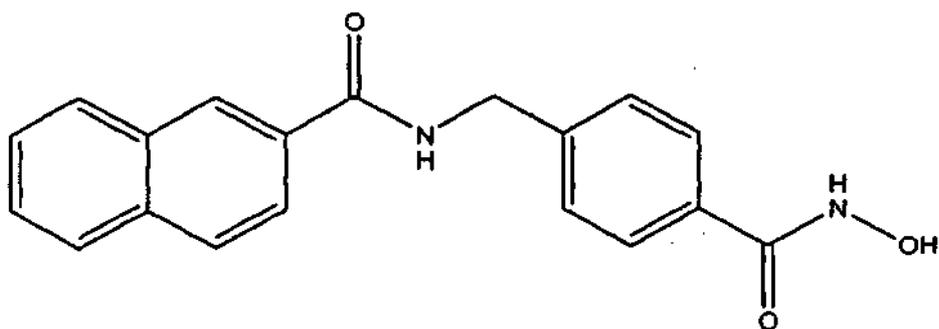
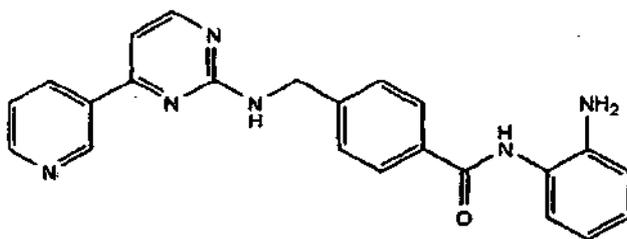
, SB-

556629, clamidocina, JNJ-16241199,

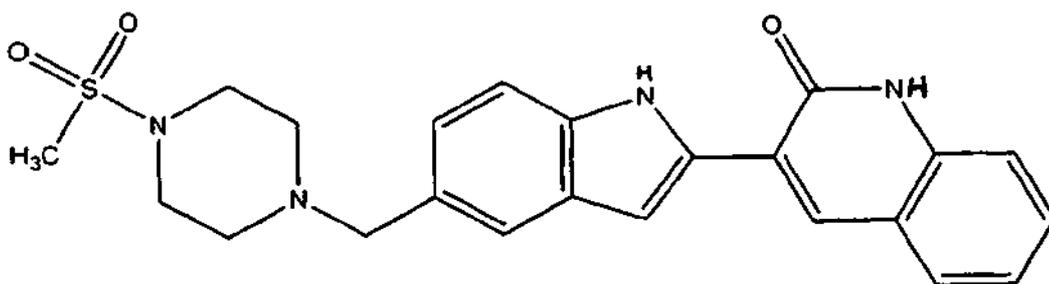


20



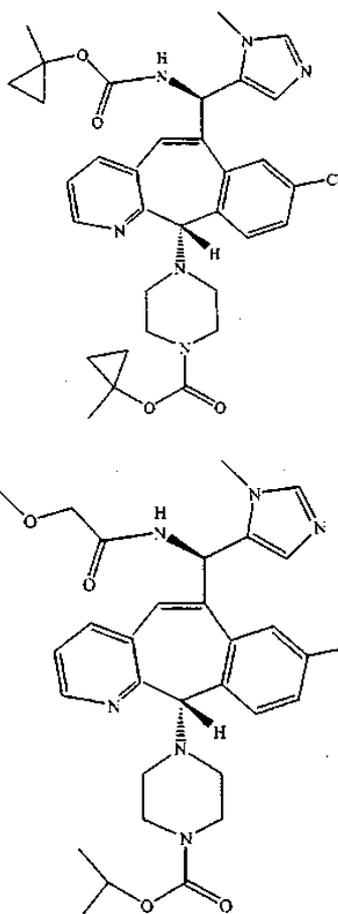


5 vorinostat, etopósido, gemcitabina, doxorrubicina, doxorrubicina liposómica, 5'-desoxi-5-fluorouridina, vincristina, temozolomida, ZK-304709, seliciclib; PD0325901, AZD-6244, capecitabina, ácido L-glutámico, N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoi]-, sal disódica, heptahidrato, camptotecina, irinotecán; una combinación de irinotecán, 5-fluorouracilo y leucovorina; irinotecán marcado con PEG, tratamiento FOLFOX, tamoxifeno, citrato de toremifeno, anastrozol, exemestano, letrozol, DES (dietilestilbestrol), estradiol, estrógeno, estrógeno conjugado, bevacizumab, IMC-1C11, CHIR-258,



10 3-[5-(metilsulfonilpiperadinmetil)-indolil-quinolona, vatalanib, AG-013736, AVE-0005, la sal acetato de [D-Ser(Bu t) 6 ,Azgly 10] (acetato de piro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu t)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH₂ [C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄ (C₂H₄O₂)_x donde x = 1 a 2,4], acetato de goserelina, acetato de leuprolida, pamoato de triptorelina, sunitinib, malato de sunitinib, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, raloxifeno, bicalutamida, flutamida, nilutamida, acetato de megestrol, CP-724714; TAK-165, HKI-272, erlotinib, lapatanib, canertinib, anticuerpo ABX-EGF, erbitux, EKB-569, PKI-166, GW-572016, lonafarnib,

15



5 BMS-214662, tipifarnib; amifostina, NVP-LAQ824, suberoilánilida de ácido hidroxámico, ácido valproico, tricostatina A, FK-228, SU11248, sorafenib, KRN951, aminoglutetimida, amsacrina, anagrelida, L-asparaginasa, vacuna contra el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), bleomicina, buserelina, busulfano, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clodronato, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, dietilestilbestrol, epirubicina, fludarabina, fludrocortisona, fluoximesterona, flutamida, hidroxíurea, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, leucovorina, leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, melfalán, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, octreotida, oxaliplatino, pamidronato,
 10 pentostatina, plicamicina, porfímero, procarbazona, raltitrexed, rituximab, streptozocina, tenipósido, testosterona, talidomida, tioguanina, tiotepa, tretinoína, vindesina, ácido 13-cis-retinoico, mostaza de fenilalanina, mostaza de uracilo, estramustina, altretamina, floxuridina, 5-desoxiuridina, arabinósido de citosina, 6-mecaptopurina, desoxicoformicina, calcitriol, valrubicina, mitramicina, vinblastina, vinorelbina, topotecán, razoxina, marimastat, COL-3, neovastat, BMS-275291, escualamina, endostatina, SU5416, SU6668, EMD121974, interleucina-12, IM862,
 15 angiostatina, vitaxina, droloxifeno, idoxifeno, espironolactona, finasterida, cimitidina, trastuzumab, denileucina diftotox, gefitinib, bortezimib, paclitaxel, paclitaxel sin cromóforos, docetaxel, epitilona B, BMS-247550, BMS-310705, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, pipendoxifeno, ERA-923, arzoxifeno, fulvestrant, acolbifeno, lasofoxifeno, idoxifeno, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, topotecán, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, temsirolimus, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, wortmanina, ZM336372, L-779,450, PEG-filgrastim, darbepoetina, 5-fluorouracilo, eritropoyetina, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos, histrelina, interferón alfa-2a pegilado, interferón alfa-2a,
 20 interferón alfa-2b pegilado, interferón alfa-2b, azacitidina, PEG-L-asparaginasa, lenalidomida, gemtuzumab, hidrocortisona, interleucina-11, dexrazoxano, alemtuzumab, ácido todo-transretinoico, cetoconazol, interleucina-2, megestrol, inmunoglobulina, mostaza nitrogenada, metilprednisolona, ibritumomab tiuxetán, andrógenos, decitabina, hexametilmelamina, bexaroteno, tositumomab, trióxido arsénico, cortisona, editronato, mitotano, ciclosporina, daunorrubicina liposómica, asparaginasa de Erwinia, estroncio 89, casopitant, netupitant, antagonistas del receptor NK-1, palonosetrón, aprepitant, difenhidramina, hidroxizina, metoclopramida, lorazepam, alprazolam, haloperidol, droperidol, dronabinol, dexametasona, metilprednisolona, proclorperazina, granisetron, ondansetrón, dolasetron,
 25 tropsisetron, pegfilgrastim, eritropoyetina, epoetina alfa y darbepoetina alfa.
 30

Listado de secuencias

5 <110> Schering Corporation
<120> Marcador IGFBP22
<130> P1622 EP/1 S3

10 <150> 60/818.004
<151> 30-06-2006
<160> 107

15 <170> PatentIn versión 3.3
<210> 1
<211> 384
<212> ADN

20 <213> Secuencia artificial
<220>
<221> Origen
<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: cadena ligera C"

25 <220>
<221> CDS
<222> (1)..(384)

30 <400> 1

ES 2 427 924 T3

```

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

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

act cca ggc gag aga gtc acc atc acc tgc cgg gcc agt cag agc att      144
Thr Pro Gly Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
                35                40                45

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

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

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

ctc gag gct gaa gat gct gca gcg tat tac tgt cat cag agt agt cgt      336
Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg
                100                105                110

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

```

<210> 2

<211> 128

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: construcción sintética"

10

<400> 2

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 3

<211> 384

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: cadena ligera D"

10

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(384)

15 <400> 3

atg tcg cca tca caa ctc att ggg ttt ctg ctg ctc tgg gtt cca gcc 48

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

tcc agg ggt gaa att gtg ctg act cag agc cca gac tct ctg tct gtg 96

ES 2 427 924 T3

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

<210> 4

<211> 128

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: construcción sintética"

10

<400> 4

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 5

<211> 384

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: cadena ligera E"

10

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(384)

15 <400> 5

ES 2 427 924 T3

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

<210> 6

<211> 128

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: construcción sintética"

10

<400> 6

ES 2 427 924 T3

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

<210> 7

<211> 384

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: cadena ligera F"

10

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(384)

15 <400> 7

atg tcg cca tca caa ctc att ggg ttg ctg ctg ctc tgg gtt cca gcc 48
 Met Ser Pro Ser Gln Leu Ile Gly Phe Leu Leu Leu Trp Val Pro Ala
 1 5 10 15
 tcc agg ggt gaa att gtg ctg act cag agc cca ggt acc ctg tct gtg 96
 Ser Arg Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Val
 20 25 30
 tct cca ggc gag aga gcc acc ctc tcc tgc cgg gcc agt cag agc att 144
 Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
 35 40 45

ES 2 427 924 T3

```

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

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

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

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

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

```

<210> 8

<211> 128

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: construcción sintética"

10

<400> 8

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 9

<211> 411

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: cadena pesada A"

10

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(411)

15

<400> 9

ES 2 427 924 T3

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

<210> 10

<211> 137

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: construcción sintética"

10

<400> 10

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 130 135

<210> 11

<211> 411

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: cadena pesada B"

10

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(411)

15

<400> 11

ES 2 427 924 T3

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

<210> 12

<211> 137

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: construcción sintética"

10

<400> 12

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

100

105

110

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

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 130 135

<210> 13

<211> 174

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena pesada de inmunoglobulina"

10

<400> 13

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 14

<211> 124

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena pesada de inmunoglobulina"

10

<400> 14

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 15

<211> 112

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena pesada de inmunoglobulina"

10

<400> 15

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

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

<210> 16

<211> 125

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena pesada de inmunoglobulina"

10

<400> 16

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

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

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

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

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

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

ES 2 427 924 T3

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

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

<210> 17

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena pesada de inmunoglobulina"

10

<400> 17

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

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

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

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

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

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

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

Ser

<210> 18

<211> 122

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

20 <223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena pesada de inmunoglobulina"

<400> 18

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 19

<211> 136

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena ligera de inmunoglobulina"

10

<400> 19

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

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

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

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

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

ES 2 427 924 T3

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena ligera de inmunoglobulina"

5

<400> 21

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

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

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

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

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

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

Glu Ile Ile Arg
100

<210> 22

<211> 107

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

15 <223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena ligera de inmunoglobulina"

<400> 22

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 23

<211> 92

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena ligera de inmunoglobulina"

10

<400> 23

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

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

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

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

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

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

ES 2 427 924 T3

<210> 24
<211> 91
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<221> Origen
<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena ligera de inmunoglobulina"

10 <400> 24

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Gly Arg Tyr

1 5 10 15

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

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

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

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

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

<210> 25
<211> 236
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> Origen
<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: cadena ligera de inmunoglobulina"

20

<400> 25

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 26
 <211> 236

ES 2 427 924 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: cadena ligera de inmunoglobulina"

<400> 26

```

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 27

<211> 236

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: cadena ligera de inmunoglobulina"

10

<400> 27

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

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

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 28

<211> 236

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: cadena ligera de inmunoglobulina"

ES 2 427 924 T3

<400> 28

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 427 924 T3

<210> 29
 <211> 473
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> Origen
 <223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: cadena pesada de inmunoglobulina"

10 <400> 29

```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 163         170         175

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

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

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 305 310 315 320

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

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 340 345 350

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

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

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

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 405 410 415

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

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

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

ES 2 427 924 T3

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 30

<211> 470

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: cadena pesada de inmunoglobulina"

10

<400> 30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

ES 2 427 924 T3

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|
| | | | 180 | | | | | | 185 | | | | | | 190 | | | |
| Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala | Val | Leu | Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | | | |
| | | 195 | | | | | 200 | | | | | 205 | | | | | | |
| Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val | Pro | Ser | Ser | Asn | Phe | Gly | Thr | Gln | Thr | | | |
| | 210 | | | | | 215 | | | | | 220 | | | | | | | |
| Tyr | Thr | Cys | Asn | Val | Asp | His | Lys | Pro | Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | | | |
| 225 | | | | | 230 | | | | | 235 | | | | | 240 | | | |
| Thr | Val | Glu | Arg | Lys | Cys | Cys | Val | Glu | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | | | |
| | | | | 245 | | | | | 250 | | | | | 255 | | | | |
| Pro | Val | Ala | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | | | |
| | | | 260 | | | | | 265 | | | | | | 270 | | | | |
| Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | | | |
| | | 275 | | | | | 280 | | | | | 285 | | | | | | |
| Val | Ser | His | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Gln | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | | | |
| | 290 | | | | | 295 | | | | | 300 | | | | | | | |
| Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Phe | Asn | | | |
| 305 | | | | | 310 | | | | | 315 | | | | | 320 | | | |
| Ser | Thr | Phe | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Val | His | Gln | Asp | Trp | | | |
| | | | | 325 | | | | | 330 | | | | | 335 | | | | |
| Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Gly | Leu | Pro | | | |
| | | | 340 | | | | | 345 | | | | | 350 | | | | | |
| Ala | Pro | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Thr | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | | | |
| | | 355 | | | | | 360 | | | | | 365 | | | | | | |
| Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro | Ser | Arg | Glu | Glu | Met | Thr | Lys | Asn | | | |
| | 370 | | | | | 375 | | | | | 380 | | | | | | | |
| Gln | Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp | Ile | | | |
| 385 | | | | | 390 | | | | | 395 | | | | | 400 | | | |
| Ala | Val | Glu | Trp | Glu | Ser | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr | | | |
| | | | | 405 | | | | | 410 | | | | | 415 | | | | |
| Thr | Pro | Pro | Met | Leu | Asp | Ser | Asp | Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Lys | | | |
| | | | 420 | | | | | 425 | | | | | 430 | | | | | |

ES 2 427 924 T3

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 31

<211> 470

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: cadena pesada de inmunoglobulina"

10

<400> 31

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 32

<211> 470

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: cadena pesada de inmunoglobulina"

10

<400> 32

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 427 924 T3

```

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

```

<210> 33

<211> 470

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: cadena pesada de inmunoglobulina de 2.12.1 fx"

10

<400> 33

```

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

```

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 34

<211> 125

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

10 <223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena pesada de inmunoglobulina madura de 2.12.1 fx"

<400> 34

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 36

<211> 108

ES 2 427 924 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 5 <221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena ligera de inmunoglobulina madura de 2.12.1 fx"

<400> 36

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

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

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

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

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

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

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

10

<210> 37
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <221> Origen
 <223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena ligera de inmunoglobulina 7C10 humanizada; versión 1"

20

<400> 37

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 38

<211> 112

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

10 <223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena ligera de inmunoglobulina 7C10 humanizada; versión 2"

<400> 38

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

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

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

<210> 39

<211> 117

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

10 <223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena pesada de inmunoglobulina 7C10 humanizada; versión 1"

<400> 39

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser

<210> 40

15 <211> 117

ES 2 427 924 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 5 <221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena pesada de inmunoglobulina 7C10 humanizada; versión 2"

<400> 40

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
 115

10 <210> 41
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena pesada de inmunoglobulina 7C10 humanizada; versión 3"

20 <400> 41

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

ES 2 427 924 T3

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

<210> 43

<211> 109

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena ligera de inmunoglobulina A12"

10

<400> 43

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 44

<212> 119

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena pesada de inmunoglobulina 1A"

10

<220>

<221> CARACT._MISC.

<222> (1)..(119)

<223> Mutaciones posibles: R30, S30, N31, S31, Y94, H94, D104, E104.

15

<400> 44

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 45

<211> 107

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena ligera de inmunoglobulina 1A"

10

<220>

<221> CARACT._MISC.

<222> (1)..(107)

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

15

<400> 45

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

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 47

<211> 245

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: fv 9A2 monocatenario"

10

<400> 47

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 427 924 T3

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

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

Val Thr Val Leu Gly
 245

<210> 48

<211> 245

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

10 <223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: fv 11A4 monocatenario"

<400> 48

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

Leu Thr Val Leu Gly
 245

<210> 49

<211> 251

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

10 <223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: fv 7A4 monocatenario"

<400> 49

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

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

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

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

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

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

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 50

<211> 249

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

10 <223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: fv 11A1 monocatenario"

<400> 50

ES 2 427 924 T3

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

ES 2 427 924 T3

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

Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 245

<210> 51

<211> 251

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

10 <223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: fv 7A6 monocatenario"

<400> 51

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

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

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

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

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

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

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 52

<211> 5

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: CDR"

10

<400> 52

Ser Tyr Trp Met His
 1 5

<210> 53

<211> 17

15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 427 924 T3

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: CDR"

<400> 53

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

5 Arg

<210> 54

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: CDR"

15 <400> 54

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

<210> 55

<211> 16

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: CDR"

25

<400> 55

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

<210> 56

<211> 7

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

35 <223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: CDR"

<400> 56

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 57

40 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 427 924 T3

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: CDR"

<400> 57

5 Phe Gln Gly Ser His Val Pro Pro Thr
1 5

<210> 58

<211> 123

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena pesada de inmunoglobulina "

15

<400> 58

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 13

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

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

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

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

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

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

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

<210> 59

<211> 118

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena sencilla de inmunoglobulina"

25

<400> 59

ES 2 427 924 T3

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Asn Val Val Thr Lys Phe Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Pro Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Ala Tyr Cys Arg Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 60

<211> 123

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena pesada de inmunoglobulina "

10

<400> 60

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

Lys Arg Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120

<210> 61

<211> 120

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena pesada de inmunoglobulina "

10

<400> 61

ES 2 427 924 T3

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

<210> 62

<211> 120

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena pesada de inmunoglobulina"

10

<400> 62

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 63

<211> 120

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena pesada de inmunoglobulina"

10

<400> 63

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

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

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

ES 2 427 924 T3

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

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Pro Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 64

<211> 123

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena pesada de inmunoglobulina"

10

<400> 64

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

115

120

<210> 65

<211> 124

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena pesada de inmunoglobulina "

10

<400> 65

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

Lys Arg Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 66

<211> 124

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena pesada de inmunoglobulina"

10

<400> 66

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

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 67

<211> 120

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena pesada de inmunoglobulina"

10

<400> 67

ES 2 427 924 T3

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

<210> 68

<211> 117

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena pesada de inmunoglobulina"

10

<400> 68

ES 2 427 924 T3

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

<210> 69

<211> 124

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena pesada de inmunoglobulina"

10

<400> 69

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

Lys Arg Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 70

<211> 120

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena pesada de inmunoglobulina"

10

<400> 70

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

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

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

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

ES 2 427 924 T3

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

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

Ala Arg Glu Lys Thr Thr Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 71

<211> 115

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena pesada de inmunoglobulina"

10

<400> 71

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

Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr Trp
20 25 30

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

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

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

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

His Gly Asn Tyr Asp Phe Asp Gly Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 72

<211> 120

15 <212> PRT

ES 2 427 924 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

5 <223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena pesada de inmunoglobulina"

<400> 72

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

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

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

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Gly Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly His Ser Tyr Tyr Phe Tyr Asp Gly Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 73

10 <211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena ligera de inmunoglobulina"

<400> 73

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

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

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

Arg

<210> 74

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena ligera de inmunoglobulina"

10

<400> 74

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

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

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

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

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

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

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

110

Arg

ES 2 427 924 T3

<210> 75
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> Origen
 <223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena ligera de inmunoglobulina"

10 <400> 75

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

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

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

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

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

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

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

Arg

<210> 76
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <221> Origen
 <223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena ligera de inmunoglobulina"

20

<400> 76

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

Arg

<210> 77

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena ligera de inmunoglobulina"

10

<400> 77

ES 2 427 924 T3

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

Arg

<210> 78

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena ligera de inmunoglobulina"

10

<220>

<221> CARACT._MISC.

<222> (28)..(28)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

15

<220>

<221> CARACT._MISC.

<222> (101)..(101)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

20

<400> 78

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

Arg

<210> 80

<211> 113

<212> FRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena ligera de inmunoglobulina"

10

<400> 80

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly

ES 2 427 924 T3

```

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

```

Arg

<210> 81

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena ligera de inmunoglobulina"

10

<400> 81

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

Arg

<210> 82

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena ligera de inmunoglobulina"

10

<400> 82

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

Arg

<210> 83

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena ligera de inmunoglobulina"

10

<400> 83

ES 2 427 924 T3

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Phe Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30

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

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

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

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

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

Arg

<210> 84

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena ligera de inmunoglobulina"

10

<400> 84

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

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

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

ES 2 427 924 T3

50 55 60

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

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

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

Arg

<210> 85

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena ligera de inmunoglobulinas"

10

<400> 85

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

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

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

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

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

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

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

Arg

<210> 86

<211> 113

ES 2 427 924 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena ligera de inmunoglobulina"

<400> 86

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

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

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

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

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

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

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

Arg

10 <210> 87

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena ligera de inmunoglobulina"

<400> 87

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

Arg

<210> 89

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena ligera de inmunoglobulina"

10

<400> 89

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

Arg

<210> 90

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena ligera de inmunoglobulina"

10

<400> 90

ES 2 427 924 T3

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

Arg

<210> 91

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena ligera de inmunoglobulina"

10

<400> 91

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

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

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

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

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

ES 2 427 924 T3

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena ligera de inmunoglobulina"

5 <400> 93

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

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

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

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

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

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

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

Arg

<210> 94

<211> 113

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena ligera de inmunoglobulina"

15

<400> 94

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

Arg

<210> 95

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena ligera de inmunoglobulina"

10

<400> 95

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

Arg

<210> 96

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena ligera de inmunoglobulina"

10

<400> 96

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

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

Arg

<210> 97

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena ligera de inmunoglobulina"

10

<400> 97

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

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

Thr His Ala Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 98

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena ligera de inmunoglobulina"

10

<400> 98

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

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

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg

<210> 99

<211> 11

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial:

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: CDR"

10

<400> 99

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser Leu His
 1 5 10

<210> 100

<211> 7

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

20 <223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: CDR"

<400> 100

Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser
 1 5

<210> 101

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <221> Origen
 <223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: CDR"

<400> 101
 His Gln Ser Ser Arg Leu Pro His Thr
 1 5

10 <210> 102
 <211> 5
 <212> PRT
 <210> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> Origen
 <223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: CDR"

20 <400> 102
 Ser Phe Ala Met His
 1 5

<210> 103
 <211> 16
 <212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> Origen
 <223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: CDR"

30 <400> 103
 Val Ile Asp Thr Arg Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
 1 5 10 15

<210> 104
 <211> 10
 <212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> Origen

40 <223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: CDR"

<400> 104
 Leu Gly Asn Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10

<210> 105
 <211> 328
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

ES 2 427 924 T3

<400> 105

Met Leu Pro Arg Val Gly Cys Pro Ala Leu Pro Leu Pro Pro Pro Pro
 1 5 10 15

Leu Leu Pro Leu Leu Pro Leu Leu Leu Leu Leu Gly Ala Ser Gly
 20 25 30

Gly Gly Gly Gly Ala Arg Ala Glu Val Leu Phe Arg Cys Pro Pro Cys
 35 40 45

Thr Pro Glu Arg Leu Ala Ala Cys Gly Pro Pro Pro Val Ala Pro Pro
 50 55 60

Ala Ala Val Ala Ala Val Ala Gly Gly Ala Arg Met Pro Cys Ala Glu
 65 70 75 80

Leu Val Arg Glu Pro Gly Cys Gly Cys Cys Ser Val Cys Ala Arg Leu
 85 90 95

Glu Gly Glu Ala Cys Gly Val Tyr Thr Pro Arg Cys Gly Gln Gly Leu
 100 105 110

Arg Cys Tyr Pro His Pro Gly Ser Glu Leu Pro Leu Gln Ala Leu Val
 115 120 125

Met Gly Glu Gly Thr Cys Glu Lys Arg Arg Asp Ala Glu Tyr Gly Ala
 130 135 140

Ser Pro Glu Gln Val Ala Asp Asn Gly Asp Asp His Ser Glu Gly Gly
 145 150 155 160

Leu Val Glu Asn His Val Asp Ser Thr Met Asn Met Leu Gly Gly Gly
 165 170 175

Gly Ser Ala Gly Arg Lys Pro Leu Lys Ser Gly Met Lys Glu Leu Ala
 180 185 190

Val Phe Arg Glu Lys Val Thr Glu Gln His Arg Gln Met Gly Lys Gly
 195 200 205

ES 2 427 924 T3

Gly Lys His His Leu Gly Leu Glu Glu Pro Lys Lys Leu Arg Pro Pro
 210 215 220

Pro Ala Arg Thr Pro Cys Gln Gln Glu Leu Asp Gln Val Leu Glu Arg
 225 230 235 240

Ile Ser Thr Met Arg Leu Pro Asp Glu Arg Gly Pro Leu Glu His Leu
 245 250 255

Tyr Ser Leu His Ile Pro Asn Cys Asp Lys His Gly Leu Tyr Asn Leu
 260 265 270

Lys Gln Cys Lys Met Ser Leu Asn Gly Gln Arg Gly Glu Cys Trp Cys
 275 280 285

Val Asn Pro Asn Thr Gly Lys Leu Ile Gln Gly Ala Pro Thr Ile Arg
 290 295 300

Gly Asp Pro Glu Cys His Leu Phe Tyr Asn Glu Gln Gln Glu Ala Arg
 305 310 315 320

Gly Val His Thr Gln Arg Met Gln
 325

<210> 106

<211> 109

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena ligera de inmunoglobulina A12"

10

<400> 106

ES 2 427 924 T3

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

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

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

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

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Lys Ser Arg Asp Gly Ser Gly Gln His
85 90 95

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

<160> 107

<170> PatentIn versión 3.4

5

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> Origen

<223> /nota= "Descripción de la secuencia artificial: región variable de cadena pesada de inmunoglobulina"

15 <400> 107

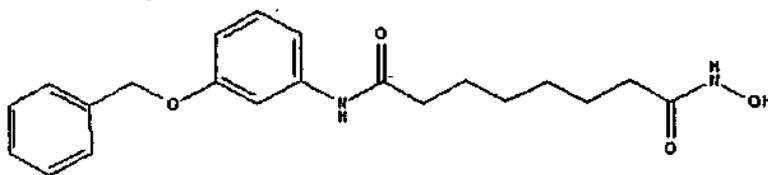
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Ala Met His
1 5 10
41

1

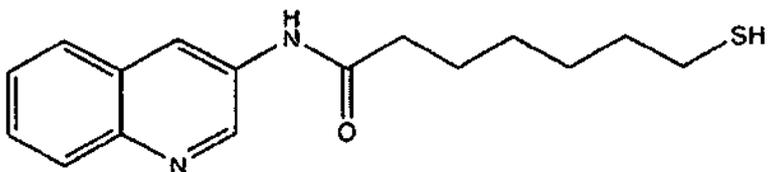
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para realizar un seguimiento del efecto de un inhibidor del IGF1R sobre el receptor del IGF1 en un sujeto mamífero que padece cáncer, para determinar si un sujeto mamífero que padece cáncer tiene un cáncer que responde a un inhibidor del IGF1R; o para evaluar una dosificación de un inhibidor del IGF1R en el tiempo en un sujeto mamífero que padece cáncer, que comprende las etapas de:
- medir un nivel de IGFBP2 en una muestra de tejido tumoral, plasma, sangre o suero de dicho sujeto antes de dar el inhibidor del IGF1R;
 - medir un nivel de IGFBP2 en la muestra de dicho sujeto después de la administración a dicho sujeto de una o más dosis del inhibidor del IGF1R; y
 - comparar el nivel de IGFBP2 medido en la etapa (i) con el nivel de IGFBP2 medido en la etapa (ii);
- en el que se determina que el inhibidor inhibe el receptor si se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen con el tiempo después de dicha administración; en el que se determina que el cáncer responde a dicho inhibidor si se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen con el tiempo después de dicha administración; o en el que se determina que dicha dosificación es suficiente si se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen en al menos el 51 % de un nivel de IGFBP2 medido antes de la primera administración de dicho inhibidor después de dicha administración.
2. El procedimiento de la reivindicación 1 para realizar un seguimiento del efecto de un inhibidor del IGF1R sobre el receptor del IGF1.
3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que para realizar un seguimiento del efecto de un inhibidor del IGF1R sobre el receptor del IGF1, se determina que el inhibidor inhibe suficientemente el receptor si se observa que los niveles de IGFBP2 disminuyen en al menos el 51 % con el tiempo después de una primera administración de dicho inhibidor.
4. El procedimiento de la reivindicación 1 para determinar si un sujeto mamífero que padece un cáncer tiene un cáncer que responde a un inhibidor del IGF1R.
5. El procedimiento de la reivindicación 1 para evaluar una dosificación de un inhibidor del IGF1R en el tiempo en un sujeto mamífero que padece cáncer.
6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que para evaluar una dosificación de un inhibidor del IGF1R en el tiempo en un sujeto mamífero que padece cáncer, se selecciona la dosificación si se determina que dicha dosificación es suficiente.
7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el inhibidor del IGF1R es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente al IGF1R.
8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que el anticuerpo o fragmento comprende una cadena ligera de inmunoglobulina que comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos RASQSIGSSLH (SEC ID N°: 99); una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos YASQSL (SEC ID N°: 100); o una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos HQSSRLPHT (SEC ID N°: 101); o en el que el anticuerpo o fragmento comprende una cadena pesada de inmunoglobulina que comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos SFAMH (SEC ID N°:102) o GFTFSSFAMH (SEC ID N°: 107); una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos VIDTRGATYYADSVKG (SEC ID N°: 103); o una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos LGNFYYGMDV (SEC ID N°: 104), o una composición farmacéutica del mismo que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable; o, en el que el anticuerpo o fragmento del mismo comprende un fragmento maduro de una cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos como se describe en la SEC ID N°: 2, 4, 6 o 8; o un fragmento maduro de una cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos como se describe en la SEC ID N°: 10 o 12; o una composición farmacéutica del mismo que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.
9. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el cáncer se selecciona del grupo constituido por: osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, cáncer pediátrico, cáncer de riñón, leucemia, cáncer de células de transición de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de Wilms, cáncer ovárico, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de hueso, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, sarcoma sinovial, tumores secretores de péptidos intestinales vasoactivos, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas, mieloma múltiple, plasmocitoma solitario, cáncer de células renales, retinoblastoma, tumores de células germinales, hepatoblastoma, carcinoma hepatocelular, melanoma, tumor rabdoide del riñón, sarcoma de Ewing, condrosarcoma, neoplasias malignas hematológicas, leucemia linfoblástica crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia mieloblástica crónica, enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia de células pilosas, leucemia mastocítica, neoplasia mastocítica, linfoma folicular, linfoma difuso de células grandes, linfoma de células del manto, linfoma de Burkitt, micosis fungoide, linfoma cutáneo de linfocitos T, trastornos mieloproliferativos crónicos, un tumor del sistema nervioso central, cáncer cerebral, glioblastoma, cáncer cerebral que no es glioblastoma, meningioma, adenoma de la pituitaria, schwannoma vestibular, un tumor neuroectodérmico primitivo, meduloblastoma, astrocitoma, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma, ependimoma, un trastorno mieloproliferativo, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de tiroides, cáncer de endometrio, cáncer carcinoide, tumores de células germinales, cáncer de hígado.

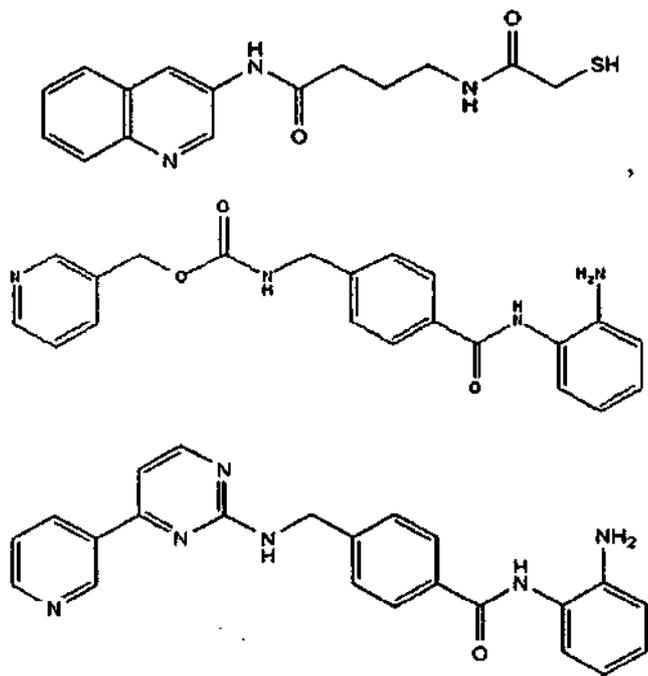
10. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que al sujeto también se le administra uno o más miembros seleccionados del grupo constituido por everolimus, trabectedina, abraxano, TLK 286, AV-299, DN-101, pazopanib, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244, AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, enzastaurina, vandetanib, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, un inhibidor de FLT-3, un inhibidor del VEGFR, un inhibidor de la EGFR TK, un inhibidor de la aurora cinasa, un modulador de la PIK-1, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de HDAC, un inhibidor de c-MET, un inhibidor de PARP, un inhibidor de Cdk, un anticuerpo anti-HGF, inhibidores de la cinasa PI3, un inhibidor de AKT, un inhibidor de JAK/STAT, un inhibidor del punto de control 1 o 2, un inhibidor de la cinasa de adhesión focal, un inhibidor de la cinasa de la cinasa Map, un receptor del VEGF trap, pemetrexed, erlotinib, dasatanib, nilotinib, decatanib, panitumumab, amrubicina, oregovomab, Lep-etu, nolatrexed, azd2171, batabulina, ofatumumab, zanolimumab, edotecarina, tetrandrina, rubitecán, tesmilifeno, oblimersen, ticilimumab, ipilimumab, gosipol, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, cilengitida, gimatecán, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR, KRX-0402, lucantona, LY 317615, neuradiab, vitespan, Rta 744, Sdx 102, talampanel, atrasentan, Xr 311, romidepsina, ADS-100380,



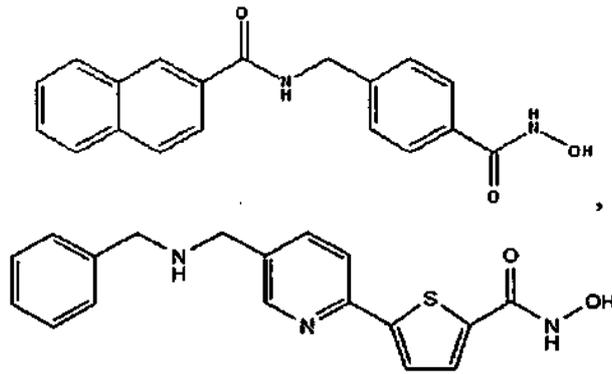
- 15 CG-781, CG-1521,



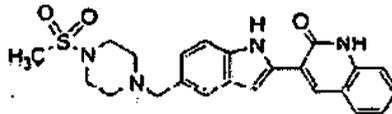
- SB-556629, clamidocina, JNJ-16241199,



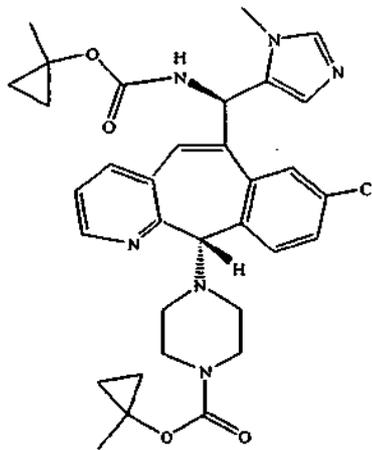
20



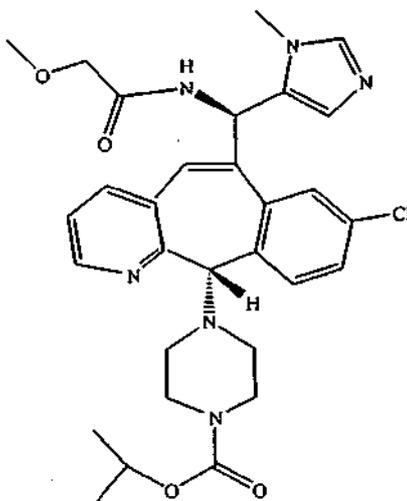
5 vorinostat, etopósido, gemcitabina, doxorubicina, doxorubicina liposómica, 5'-desoxy-5-fluorouridina, vincristina, temozolomida, ZK-304709, seliciclib; PD0325901, AZD-6244, capecitabina, ácido L-glutámico, N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoi]-, sal disódica, heptahidrato, camptotecina, irinotecan; una combinación of irinotecan, 5-fluorouracilo y leucovorina; irinotecan marcado con PEG, tratamiento FOLFOX, tamoxifeno, citrato de toremifeno, anastrozol, exemestano, letrozol, DES (dietilestilbestrol), estradiol, estrógeno, estrógeno conjugado, bevacizumab, IMC-1C11, CHIR-258,



10); 3-[5-(metilsulfonilpiperadinmetil)-indolil]-quinolona, vatalanib, AG-013736, AVE-0005, acetato de goserelina, acetato de leuprolida, pamoato de triptorelina, sunitinib, malato de sunitinib, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, raloxifeno, bicalutamida, flutamida, nilutamida, acetato de megestrol, CP-724714; TAK-165, HKI-272, erlotinib, lapatanib, canertinib, anticuerpo ABX-EGF, erbitux, EKB-569, PKI-166, GW-572016, lonafarnib,



15



BMS-214662, tipifarnib; amifostina, NVP-LAQ824, suberoanilida de ácido hidroxámico, ácido valproico, tricostatina A, FK-228, SU11248, sorafenib, KRN951, aminoglutetimida, amsacrina, anagrelida, L-asparaginasa, vacuna contra el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), bleomicina, buserelina, busulfano, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clodronato, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, dietilestilbestrol, epirubicina, fludarabina, fludrocortisona, fluoximesterona, flutamida, hidroxiiurea, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, leucovorina, leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, melfalán, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, octreotida, oxaliplatino, pamidronato, pentostatina, plicamicina, porfímero, procarbazona, raltitrexed, rituximab, estreptozocina, tenipósido, testosterona, talidomida, tioguanina, tiotepa, tretinoína, vindesina, ácido 13-cis-retinoico, mostaza de fenilalanina, mostaza de uracilo, estramustina, altretamina, floxuridina, 5-desoxiuridina, arabinósido de citosina, 6-mecaptopurina, desoxicoformicina, calcitriol, valrubicina, mitramicina, vinblastina, vinorelbina, topotecán, razoxina, marimastat, COL-3, neovastat, BMS-275291, escualamina, endostatina, SU5416, SU6668, EMD121974, interleucina-12, IM862, angiostatina, vitaxina, droloxifeno, idoxifeno, espirolactona, finasterida, cimitidina, trastuzumab, denileucina diftiox, gefitinib, bortezomib, paclitaxel, paclitaxel sin cromóforos, docetaxel, epitilona B, BMS-247550, BMS-310705, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, pipendoxifeno, ERA-923, arzoxifeno, fulvestrant, acolbifeno, lasofoxifeno, idoxifeno, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, topotecán, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, rapamicina, 40-O-(2-hidroxietyl)-rapamicina, temsirolimus, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, wortmanina, ZM336372, L-779,450, PEG-filgrastim, darbepoetina, 5-fluorouracilo, eritropoyetina, factor estimulador de colonias de granulocitos, zolendronato, prednisona, cetuximab, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos, histrelina, interferón alfa-2a pegilado, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b pegilado, interferón alfa-2b, azacitidina, PEG-L-asparaginasa, lenalidomida, gemtuzumab, hidrocortisona, interleucina-11, dexrazoxano, alemtuzumab, ácido todo-transretinoico, cetoconazol, interleucina-2, megestrol, inmunoglobulina, mostaza nitrogenada, metilprednisolona, ibritumomab tiuxetán, andrógenos, decitabina, hexametilmelamina, bexaroteno, tositumomab, trióxido arsénico, cortisona, editronato, mitotano, ciclosporina, daunorrubicina liposómica, asparaginasa de Erwinia, estroncio 89, casopitant, netupitant, antagonistas del receptor NK-1, palonosetrón, aprepitant, difenhidramina, hidroxizina, metoclopramida, lorazepam, alprazolam, haloperidol, droperidol, dronabinol, dexametasona, metilprednisolona, proclorperazina, granisetron, ondansetrón, dolasetron, tropisetron, pegfilgrastim, eritropoyetina, epopoyetina alfa y darbepoetina alfa.

11. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el inhibidor es un anticuerpo que comprende una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos RASQSIGSSLH (SEC ID N°: 99); una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos YASQSLS (SEC ID N°: 100); y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos HQSS-RLPHT (SEC ID N°: 101); y una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos SFAMH (SEC ID N°:102) o GFTFSSFAMH (SEC ID N°: 107); una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos VIDTRGATYYADSVKG (SEC ID N°: 103); y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos LGNFYYGMDV (SEC ID N°: 104).

12. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que el inhibidor es un anticuerpo que comprende una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos como se describe en la SEC ID N°: 38; y una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos como se describe en la SEC ID N°: 40.

13. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende los aminoácidos de 20 a 128 de la secuencia de aminoácidos como se describe en la SEC ID N°: 8; y una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende los aminoácidos de 20 a 137 de la secuencia de aminoácidos como se describe en la SEC ID N°: 10.

14. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el cáncer es cáncer colorrectal o

cáncer de pulmón.

15. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el sujeto es un ser humano.

16. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se mide el nivel de IGFBP2 usando un radioinmunoensayo (RIA), una transferencia de bandas western o un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA).

5