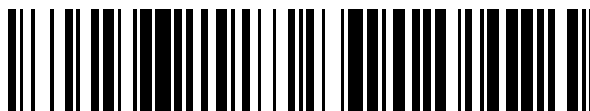


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 691**

51 Int. Cl.:

C07K 16/22 (2006.01)

C07K 14/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.01.2006** **E 06701099 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2013** **EP 1846451**

54 Título: **Anticuerpos humanos contra NGF humano**

30 Prioridad:

24.01.2005 US 645587 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.12.2013

73 Titular/es:

MEDIMMUNE LIMITED (50.0%)
Milstein Building Granta Park
Cambridge CB21 6GH, GB y
ELAN PHARMA INTERNATIONAL LIMITED
(50.0%)

72 Inventor/es:

FRANKS, RUTH;
BUCHANAN, ANDREW GRIER;
THOM, ALBERT GEORGE;
WELSH, FRASER EWING;
BLAND-WARD, PHILIP ANTONY;
SLEEMAN, MATTHEW ALEXANDER;
MATTHEWS, CARL ANTHONY;
HART, CELIA PATRICIA y
HAWKINSON, JON

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 435 691 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

Anticuerpos humanos contra NGF humano

5 La presente invención se refiere a miembros de unión específica, en particular a moléculas de anticuerpo anti-NGF, especialmente moléculas de anticuerpo humano y especialmente aquellas que neutralizan la actividad de NGF (factor de crecimiento nervioso). Se refiere además a procedimientos para usar moléculas de anticuerpo anti-NGF en el diagnóstico o tratamiento de trastornos relacionados con NGF, que incluyen dolor, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, otras enfermedades de inflamación de las vías respiratorias, neuropatía diabética, arritmias cardíacas, VIH, artritis, psoriasis y cáncer.

La presente invención proporciona moléculas de anticuerpo de particular valor en unirse y neutralizar NGF y así de uso en cualquiera de una variedad de tratamientos terapéuticos, como se indica por la experimentación contenida en el presente documento y adicionalmente por la bibliografía técnica de apoyo.

15 El factor de crecimiento nervioso (β -NGF), comúnmente conocido como NGF, desempeña una función crucial muy conocida en el desarrollo del sistema nervioso. En el adulto, sin embargo, el NGF desempeña una función más restringida, promoviendo la salud y supervivencia de un subconjunto de neuronas centrales y periféricas (Huang y Reichardt, 2001). El NGF también contribuye a la modulación de las características funcionales de estas neuronas. Como parte de este último proceso, el NGF ejerce control tónico sobre la sensibilidad, o excitabilidad, de nociceptores (Priestley y col., 2002; Bennett, 2001). Estas neuronas periféricas detectan y transmiten al sistema nervioso central los diversos estímulos perjudiciales que por último lugar dan lugar a percepciones de dolor (nocicepción). Así, agentes que reducen los niveles de NGF pueden poseer utilidad como agentes terapéuticos analgésicos.

25 El coste social del dolor inadecuadamente tratado soporta adicionalmente la posible utilidad de analgésicos basados en actividad anti-NGF. Es decir, a pesar de la existencia y el uso generalizado de numerosas medicaciones para el dolor, existe una clara necesidad de nuevos analgésicos. El dolor es uno de los síntomas más comunes para el que se busca asistencia médica y es la queja primaria de la mitad de todos los pacientes que visitan a un médico. El alto coste del dolor para la sociedad está bien documentado. En los EE.UU., por ejemplo, el dolor crónico aflige a unos 34 millones de estadounidenses. El dolor produce 50 millones de días laborales perdidos cada año. Los costes médicos directos atribuidos a dolor de espalda, dolor artrítico y migraña ascienden a 40 billones de dólares solo anualmente. El mercado total de medicaciones para el dolor de venta con receta es aproximadamente 15 billones de dólares al año (Plevry y Plevry).

35 Como implican estas estadísticas, un porcentaje sustancial de los enfermos por dolor fracasan en recibir alivio adecuado del dolor. Como consecuencia, sigue existiendo una gran necesidad médica de analgésicos seguros y eficaces con mecanismos de acción novedosos (Plevry y Plevry).

40 Agentes terapéuticos que reducen los niveles en tejido o inhiben los efectos de NGF secretado tienen la posibilidad de ser precisamente aquellos analgésicos novedosos. Las inyecciones subcutáneas del propio NGF producen dolor en seres humanos y animales. Así, el NGF inyectado produce una rápida hiperalgesia térmica, seguida de hiperalgesia térmica retardada y alodinia mecánica (Petty y col., 1994; McArthur y col., 2000). El NGF endógenamente secretado es similarmente pro-nociceptivo. La liberación inducida por lesión de tejido de NGF y su posterior acción en la periferia desempeña una función importante en la inducción de hiperalgesia térmica mediante el proceso de 'sensibilización periférica' (Mendell y Arvanian, 2002). La lesión de tejido promueve la liberación de citocinas pro-nociceptivas y pro-inflamatorias que, a su vez, induce la liberación de NGF de queratinocitos y fibroblastos. Este NGF liberado actúa directamente sobre nociceptores para inducir estados dolorosos o nociceptivos en el plazo de minutos desde la lesión perjudicial. Este NGF también actúa indirectamente para inducir y mantener estados nociceptivos/de dolor. Desencadena la desgranulación de mastocitos, liberando agentes pro-nociceptivos tales como histamina y serotonina y lo que es más importante, más NGF y también puede estimular terminaciones nerviosas simpáticas para liberar neurotransmisores pro-nociceptivos tales como noradrenalina (Ma y Wo olf, 1997).

55 Los niveles en tejido de NGF son elevados en animales inyectados con CFA y carragenina (Ma y Wo olf, 1997; Amann y Schuligoi, 2000). Además, se han documentado elevados niveles de NGF en pacientes que padecen artritis reumatoide (Aloe y Tuveri, 1997) o cistitis (Lowe y col., 1997). En roedores, la lesión nerviosa periférica aumenta la expresión de ARNm de NGF en macrófagos, fibroblastos y células de Schwann (Heumann y col., 1987). La expresión en exceso de NGF en ratones transgénicos produce comportamiento de dolor neuropático potenciado tras la lesión nerviosa superior al de ratones naturales (Ramer y col., 1998). Durante horas y días, niveles de NGF elevados desempeñan una función en promover la 'sensibilización central' - la potenciación de neurotransmisión en sinapsis en las rutas nociceptivas de la médula espinal. La 'sensibilización central produce hiperalgesia persistente y crónica y alodinia. Se cree que este proceso implica la internalización de complejos de NGF y su receptor de alta afinidad, trkA (receptor tirosina cinasa A). El transporte retrógrado de estos complejos a cuerpos de células nociceptoras en los ganglios de la raíz dorsal (DRG) potencia la secreción de neuropéptidos nociceptivos (por ejemplo, sustancia P, CGRP), activación de PKC y activación de receptores de NMDA en el asta dorsal de la médula espinal (Sah y col., 2003) - todos los procesos que promueven la sensibilización de las rutas nociceptivas. NGF

también desempeña una función en la regulación por incremento y re-distribución de canales de iones dependientes de voltaje y seleccionados por ligando, que incluyen subtipos de canales de sodio y el receptor de capsaicina, VR1 (Mamet y col., 1999; Fjell y col., 1999; Priestley y col., 2002). Las actividades alteradas y/o expresión de transmisores, receptores y canales de iones son la base de la elevada sensibilidad y excitabilidad de nociceptores asociados a estados de dolor neuropático.

El NGF también puede promover el brote de neuronas simpáticas y la formación de innervación aberrante de neuronas nociceptivas. Se cree que esta innervación contribuye a la inducción y el mantenimiento de estados nociceptivos/de dolor crónicos, tales como dolor simpáticamente mantenido, o síndrome de dolor regional complejo (Ramer y col., 1999).

La nocicepción/dolor inducido por NGF está mediado por el receptor de NGF de alta afinidad, trkA (receptor tirosina cinasa A) (Sah y col., 2003). Aproximadamente el 40 - 45% de los cuerpos de células nociceptoras en DRG expresan trkA. Estos son los cuerpos de células de las fibras de pequeño diámetro, o fibras C, que también expresan los péptidos pro-nociceptivos secretados, sustancia P y CGRP. Estas fibras terminan en láminas I y II del asta dorsal, transfiriendo al sistema nervioso central los estímulos perjudiciales detectados por nociceptores periféricos. Mutaciones o deleciones en el gen trkA producen un fenotipo caracterizado por pérdida de sensación de dolor tanto en seres humanos (Indo, 2002) como en ratones de trkA inactivado (de Castro y col., 1998). Significativamente, la expresión de trkA está regulada por incremento en animales sometidos a modelos de dolor artrítico (Pozza y col., 2000) o cístico (Qiao y Vizzard, 2002), o el dolor inflamatorio inducido por inyección de adyuvante completo de Freund (CFA) o carragenina en la pata (Cho y col., 1996).

NGF también se une al receptor de neurotrofina p75. La función del receptor p75 depende de su entorno celular y la presencia de otros receptores con los que se cree que desempeña una función accesoria o de co-receptor. La interacción entre los receptores trkA y p75 produce la formación de sitios de unión de alta afinidad para NGF. La importancia de tales interacciones de receptores en la señalización del dolor mediado por NGF no está clara, pero estudios recientes han implicado al receptor p75 en procesos celulares que pueden ser relevantes (Zhang y Nicol, 2004). Sin embargo, mientras que los ratones de receptor p75 inactivado muestran elevados umbrales a estímulos perjudiciales, siguen siendo sensibles a los efectos hiperalgésicos de NGF, sugiriendo que los receptores trkA solos son suficientes para mediar en estos efectos (Bergmann y col., 1998).

La prueba citada anteriormente indica que los procesos mediados por NGF son responsables de la inducción de dolor agudo, dolor breve, dolor nociceptivo persistente y dolor neuropático persistente o crónico. Así, los agentes anti-NGF se indican por tener utilidad como analgésicos eficaces para tratar a enfermos de cualquiera o de todos estos diversos estados de dolor.

Un agente anti-NGF tal es trkA-Fc, que actúa de trampa o secuestrante para unirse y así inactivar, NGF endógeno. TrkA-Fc es una proteína de fusión que consiste en la región de unión a NGF de trkA ligada a un fragmento del dominio constante (Fc) de un anticuerpo IgG. TrkA-Fc produce hipoalgesia en animales sin tratamiento anterior, disminuye respuestas nociceptoras y disminuye el brote de neuronas sensibles al dolor sin mielinizar (Bennett y col., 1998).

Los antisueros producidos contra NGF también pueden reducir niveles de NGF cuando se inyectan localmente o sistémicamente. Tanto los antisueros anti-NGF como trkA-Fc atenúan el dolor en las patas inflamatorio inducido por carragenina o CFA (Koltzenberg y col., 1999) y respuestas a vejiga inflamada en ratas (Jaggar y col., 1999). El antisuero anti-NGF bloquea la hiperalgesia por calor y frío, invierte la hiperalgesia térmica establecida y previene el brote colateral en el modelo de lesión por constricción crónica (CCI) de dolor neuropático (Wo olf, 1996; Ro y col., 1999). También se ha informado de inhibidores de moléculas pequeñas de la interacción trkA-NGF. En ratas, el inhibidor de NGF-trkA ALE-0540 reduce la hiperalgesia en un modelo de dolor inflamatorio térmicamente inducido y en la prueba de formalina de dolor agudo y persistente (Owo labi y col., 1999). ALE-0540 también reduce la alodinia mecánica en el modelo de lesión del nervio ciático de dolor neuropático (Owo labi y col., 1999).

Los anticuerpos terapéuticos mantienen en general la promesa de un grado de selectividad diana dentro de una familia de receptores estrechamente relacionados, ligandos de receptores, canales o enzimas que son raramente obtenibles con fármacos de molécula pequeña. El dolor mediado por NGF es particularmente muy adecuado para el tratamiento seguro y eficaz con anticuerpos debido a que los niveles de NGF aumentan en la periferia en respuesta a estímulos perjudiciales y los anticuerpos tienen baja permeabilidad a la barrera hematoencefálica. Aunque se ha mostrado que los anticuerpos policlonales son eficaces en modelos animales de dolor, es más probable que los anticuerpos monoclonales anti-NGF sean satisfactoriamente desarrollados como agentes terapéuticos humanos debido a las ventajas en la fabricación y caracterización de una entidad química bien definida coherente. Se ha informado de los efectos antinociceptivos de anticuerpos monoclonales de ratón anti-NGF (Sammons y col., 2000), pero las secuencias de aminoácidos de estos anticuerpos no se proporcionaron.

Pruebas recientes sugieren que NGF promueve otras patologías, además de dolor. Así, los anticuerpos anti-NGF también pueden poseer utilidad para tratar otras enfermedades mediadas por NGF, que incluyen, pero no se limitan a asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, otras enfermedades de inflamación de las vías

respiratorias (Hoyle, 2003; Lommatzch y col., 2003), neuropatía diabética (Yasuda y col., 2003), arritmias cardíacas (WO 04/032852), VIH (Garaci y col., 2003), artritis, psoriasis y cáncer (Nakagawara, 2001).

El documento WO 02/096458 se refiere a anticuerpos anti-NGF, en particular anticuerpo monoclonal de ratón 911 y al uso de tales anticuerpos en el tratamiento de diversos trastornos relacionados con NGF que incluyen dolor, asma, artritis y psoriasis. Establece que el anticuerpo 911 no tuvo efecto adverso sobre el sistema inmunitario en un modelo de ratón experimental de alergia. Estos anticuerpos también se describieron por Hongo y col., 2000.

El documento WO 04/032870 describe el efecto reductor del dolor del anticuerpo para NGF monoclonal de ratón mab 911 y anticuerpo para NGF humanizado E3 en modelos experimentales de dolor posoperatorio. E3 se diferencia de la región constante gamma2a de la cadena pesada humana en 2 aminoácidos.

El documento WO 04/03285 describe procedimientos para prevenir muerte cardíaca súbita y para tratamiento de arritmias cardíacas usando antagonistas de NGF.

El documento WO 01/78698 describe el uso de antisuero policlonal para NGF para tratar dolor visceral crónico.

La presente invención proporciona miembros de unión específica para NGF, según las reivindicaciones adjuntas. Un miembro de unión específica de la invención puede unirse a NGF humano o NGF no humano (por ejemplo, NGF de primate no humano y/o NGF de rata y/o NGF de ratón).

Los miembros de unión específica de la invención pueden ser anticuerpos para NGF humano, especialmente anticuerpos humanos, que pueden reaccionar de forma cruzada con NGF no humano, que incluye NGF de primate no humano y/o NGF de ratón y/o NGF de rata.

Un miembro de unión específica según la presente invención neutraliza preferentemente NGF. Neutralización significa la reducción o inhibición de la actividad biológica de NGF, por ejemplo, reducción o inhibición de NGF que se une a uno o más de sus receptores (preferentemente TrkA). La reducción en la actividad biológica puede ser parcial o total. El grado con el que un anticuerpo neutraliza NGF se denomina su potencia neutralizante. La potencia puede determinarse o medirse usando uno o más ensayos conocidos para el experto y/o como se describe o se denomina en el presente documento, por ejemplo:

- Ensayo de movilización de calcio "FLIPR" (véase el ejemplo 2 en el presente documento)

- Ensayo de supervivencia de PC12 (véase el ejemplo 5 en el presente documento)

- Ensayo de proliferación de TF-1 (véase el ejemplo 6 en el presente documento)

- Ensayo de inhibición de unión a receptor (véase el ejemplo 9 en el presente documento). Los ensayos y potencias se describen en más detalle en cualquier parte en el presente documento.

Los miembros de unión específica de la presente invención pueden optimizarse para potencia neutralizante. Generalmente, la optimización de la potencia implica mutar la secuencia de un miembro de unión específica seleccionado (normalmente la secuencia del dominio variable de un anticuerpo) para generar una biblioteca de miembros de unión específica, que entonces se ensayan para potencia y se seleccionan los miembros de unión específica más potentes. Así, los miembros de unión específica "optimizados para potencia" seleccionados tienden a tener mayor potencia que el miembro de unión específica del que se generó la biblioteca. Sin embargo, también pueden obtenerse miembros de unión específica de alta potencia sin optimización, por ejemplo, un miembro de unión específica de alta potencia puede obtenerse directamente a partir de un cribado inicial, por ejemplo, un ensayo de neutralización bioquímica. La presente invención proporciona tanto miembros de unión específica de potencia optimizada como no optimizada, además de procedimientos para la optimización de la potencia a partir de un miembro de unión específica seleccionado. Así, la presente invención permite que el experto genere miembros de unión específica que tienen alta potencia.

Un miembro de unión específica según la presente invención presenta preferentemente actividad antihiperálgica y/o antialodínica, por ejemplo, inhibe la hiperálgia térmica inducida por carragenina.

En algunas realizaciones, un miembro de unión específica de la invención comprende una molécula de anticuerpo.

En diversos aspectos y realizaciones de la invención se proporciona la materia objeto de las reivindicaciones incluidas más adelante.

Realizaciones preferidas dentro de la presente invención son moléculas de anticuerpo, o bien anticuerpo completo (por ejemplo, IgG, tal como IgG4) o bien fragmentos de anticuerpos (por ejemplo, scFv, Fab). Preferentemente, una molécula de anticuerpo de la invención es una molécula de anticuerpo humano. Se proporcionan moléculas de anticuerpo que comprenden sitios de unión a antígeno del anticuerpo, ya que son dominios VH y VL del anticuerpo.

Dentro de los dominios VH y VL se proporcionan regiones determinantes de la complementariedad ("CDR") y regiones estructurales ("FR") para formar dominios VH o VL según sea el caso. Un sitio de unión a antígeno del anticuerpo puede consistir en un dominio VH y/o un dominio VL de anticuerpo. Todas las secuencias de VH y VL, secuencias de CDR, conjuntos de CDR y conjuntos de HCDR y conjuntos de LCDR desvelados en el presente documento representan aspectos y realizaciones de la invención. Un "conjunto de CDR" comprende CDR1, CDR2 y CDR3. Así, un conjunto de HCDR significa HCDR1, HCDR2 y HCDR3 y un conjunto de LCDR significa LCDR1, LCDR2 y LCDR3. A menos que se establezca de otro modo, un "conjunto de CDR" incluye HCDR y LCDR.

Ejemplos de dominios VH y VL y CDR de anticuerpo según la presente invención son como se enumeran en el listado de secuencias adjunto.

En el presente documento se desvelan varios linajes de anticuerpo, definidos con referencia a secuencias, por ejemplo, un conjunto de secuencias de CDR, opcionalmente con una o más, por ejemplo, una o dos, o dos sustituciones. El linaje parental preferido es el linaje 1021E5. El linaje 1021E5 incluye la molécula de anticuerpo preferida 1133C11 y otras moléculas de anticuerpo del "linaje 1133C11", que incluye 1252A5. También dentro del linaje parental 1021E5 están las moléculas de anticuerpo 1165D4, 1230H7 y 1152H5. Los autores de la presente invención han identificado los linajes 1021E5, 1083H4 y especialmente 1133C11 como que proporcionan sitios de unión a antígeno del anticuerpo humano contra NGF que son de particular valor.

El linaje 1133C11 se define con referencia a un conjunto de seis secuencias de CDR de 1133C11 del siguiente modo: SEC ID N°: 193 de HCDR1, SEC ID N°: 194 de HCDR2, SEC ID N°: 195 de HCDR3, SEC ID N°: 198 de LCDR1, SEC ID N°: 199 de LCDR2 y SEC ID N°: 200 de LCDR3. El conjunto de CDR en el que HCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 193, HCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 194, HCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 195, LCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 198, LCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 199 y LCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 200 se denominan en el presente documento el "conjunto 1133C11 de CDR". HCDR1, HCDR2 y HCDR3 dentro del conjunto 1133C11 de CDR se denominan el "conjunto 1133C11 de HCDR" y LCDR1, LCDR2 y LCDR3 dentro del conjunto 1133C11 de CDR se denominan el "conjunto 1133C11 de LCDR". Un conjunto de CDR con el conjunto 1133C11 de CDR, el conjunto 1133C11 de HCDR o 1133C11 de LCDR, o una o dos sustituciones en su interior, se dice que son del linaje 1133C11.

Otros linajes y conjuntos preferidos de CDR se definen con referencia a las CDR análogas como se explica en cualquier parte en el presente documento, que incluye como realizaciones preferidas los conjuntos de CDR desvelados en la tabla 2a (con SEC ID N°s como se explica en la tabla 2b). La tabla 2a y la tabla 2b muestran conjuntos de CDR (HCDR y LCDR) de clones optimizados derivados del clon 1021E5, que ilustran cómo las secuencias de CDR de los clones optimizados se diferencian de aquellos de 1021E5. Un conjunto de CDR de la tabla 2a/2b incluye un conjunto de HCDR y/o un conjunto de LCDR de cualquier clon ilustrado en la tabla, que opcionalmente incluye el propio 1021E5.

Se proporcionan conjuntos de CDR de estos, como se indica, ya que son conjuntos de CDR con las secuencias desveladas que contienen una o dos sustituciones de aminoácidos.

La presente invención también proporciona miembros de unión específica y moléculas de anticuerpo que comprenden los conjuntos definidos de CDR, conjunto de HCDR o conjunto de LCDR, como se desvela en el presente documento y conjuntos de CDR con una o dos sustituciones dentro del conjunto desvelado de CDR. El conjunto relevante de CDR se proporciona dentro de una región estructural de anticuerpo. Por ejemplo, una o más CDR o un conjunto de CDR de un anticuerpo pueden injertarse en una región estructural (por ejemplo, región estructural humana) para proporcionar una molécula de anticuerpo o diferentes moléculas de anticuerpo. Por ejemplo, una molécula de anticuerpo puede comprender CDR de un anticuerpo del linaje 1021E5 y regiones estructurales de secuencias de segmentos de genes humanos de la línea germinal. Un anticuerpo de un linaje puede proveerse de un conjunto de CDR dentro de una región estructural que puede someterse a "mutación de la línea germinal" ("germlining"), cambiándose uno o más residuos dentro de la región estructural para coincidir con los residuos en la posición equivalente en la región estructural de la línea germinal humana más similar (por ejemplo, DP10 de la familia de VH1) o una región estructural de la familia λ 1, por ejemplo, DPL5. Así, las regiones estructurales de anticuerpo son preferentemente de la línea germinal y/o humana.

La invención proporciona un anticuerpo humano específico para NGF aislado que tiene un dominio VH que comprende un conjunto de HCDR en una región estructural de la línea germinal humana que comprende DP10. El miembro de unión específica también tiene un dominio VL que comprende un conjunto de LCDR, preferentemente en una región estructural de la línea germinal humana que comprende V λ 1, por ejemplo DPL5. Preferentemente, las CDR son un conjunto de CDR desveladas en el presente documento.

Por "sustancialmente como se explica" se indica que la CDR relevante o dominio VH o VL de la invención será tanto idéntico como altamente similar a las regiones especificadas de las que la secuencia se explica en el presente documento. Por "altamente similar" se contempla que de 1 a 5, preferentemente de 1 a 4, tal como 1 a 3 o 1 o 2, o 3 o 4, sustituciones de aminoácidos pueden prepararse en CDR y/o el dominio VH o VL.

En un aspecto, la presente invención proporciona un miembro de unión específica para NGF, que comprende un sitio de unión a antígeno del anticuerpo que está compuesto por un dominio VH de anticuerpo humano y un dominio VL de anticuerpo humano y que comprende un conjunto de CDR, en el que el dominio VH comprende HCDR1, HCDR2 y HCDR3 y el dominio VL comprende LCDR1, LCDR2 y LCDR3, en el que la HCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 193, la HCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 194, la HCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 195, la LCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 198, la LCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 199 y la LCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 200; o en el que el conjunto de CDR contiene una o dos sustituciones de aminoácidos en comparación con este conjunto de CDR, en el que la una o dos sustituciones están en uno o dos de los siguientes residuos dentro de las CDR de los dominios VH y/o VL, usando la numeración convencional de Kabat (1991).

31, 34 en HCDR1

15 51, 55, 56, 57, 58, 65 en HCDR2

96 en HCDR3

26, 27, 27A, 27B, 28, 29, 30 en LCDR1

20 56 en LCDR2

90, 94 en LCDR3.

25 En realizaciones preferidas, una o dos sustituciones se hacen en uno o dos de los siguientes residuos dentro del conjunto 1133C11 de CDR según los grupos identificados de posibles residuos sustitutos:

Posición de sustitución Residuo sustituto seleccionado del grupo que consiste en

31 en HCDR1:	A
34 en HCDR1:	V
51 en HCDR2:	V
55 en HCDR2:	N
56 en HCDR2:	A
57 en HCDR2:	V
58 en HCDR2:	S
65 en HCDR2:	D
96 en HCDR3:	N
26 en LCDR1:	T
26 en LCDR1:	G
27 en LCDR1:	N
27 en LCDR1:	R
27A en LCDR1:	T
27A en LCDR1:	P
27B en LCDR1:	D
28 en LCDR1:	T
29 en LCDR1:	E
30 en LCDR1:	D
56 en LCDR2:	T
90 en LCDR3:	A
94 en LCDR3:	G

El residuo 29E dentro de LCDR1 es una realización particularmente preferida.

30

Realizaciones preferidas tienen el conjunto 1133C11 o 1252A5, 1152H5, 1165D4 o 1230H7 de CDR.

En una realización, un miembro de unión específica aislado comprende un conjunto de CDR que contiene el conjunto 1133C11 de CDR con la secuencia de aminoácidos FNSALIS (SEC ID N°: 532) o la secuencia de aminoácidos MISSLQP (SEC ID N°: 533), sustituido con la secuencia de aminoácidos LNPSLTA (SEC ID N°: 531) dentro de HCDR3.

Un dominio VH puede proporcionarse con un conjunto de HCDR como se ilustra en la tabla 2a/2b. El dominio VH está emparejado con un dominio VL, el dominio VL puede proporcionarse con un conjunto de LCDR como se ilustra en la tabla 2a/2b. Un emparejamiento de un conjunto de HCDR y un conjunto de LCDR pueden ser como se muestra en la tabla 2a/2b, proporcionando un sitio de unión a antígeno del anticuerpo que comprende un conjunto de CDR como se muestra en la tabla 2a/2b.

Las regiones estructurales del dominio VH y VL comprenden regiones estructurales, una o más de las cuales pueden ser una región estructural mutada en la línea germinal, normalmente línea germinal humana. La región estructural del dominio VH es preferentemente región estructural de la línea germinal de la cadena pesada humana y la región estructural del dominio VL es preferentemente región estructural de la línea germinal de la cadena ligera humana. Pueden seleccionarse regiones estructurales del dominio de la cadena pesada de la familia VH-1 y una región estructural de VH-1 preferida es una región estructural DP-10. Las regiones estructurales de la cadena ligera pueden seleccionarse de la familia λ 1 y una región estructural preferida es DPL5.

Una o más CDR pueden tomarse del dominio VH o VL de 1252A5 e incorporarse en una región estructural adecuada. Esto se trata más adelante en el presente documento. Las HCDR 1, 2 y 3 de 1252A5 se muestran en SEC ID N°: 393, 394, 395 respectivamente. Las LCDR 1, 2 y 3 de 1252A5 se muestran en SEC ID N°: 398, 399, 400, respectivamente.

Todo esto se aplica igualmente para todas las CDR y conjuntos de CDR como se desvela en el presente documento, especialmente para 1152H5, 1165D4 y 1230H7.

Las secuencias de anticuerpos desveladas en el presente documento incluyen las siguientes:

Un dominio VH, dominio VL, conjunto de HCDR, conjunto de LCDR o conjunto de CDR de: 1126F1 (SEC ID N°: 102 de VH; SEC ID N°: 107 de VL), 1126G5 (SEC ID N°: 112 de VH; SEC ID N°: 117 de VL), 1126H5 (SEC ID N°: 122 de VH; SEC ID N°: 127 de VL), 1127D9 (SEC ID N°: 132 de VH; SEC ID N°: 137 de VL), 1127F9 (SEC ID N°: 142 de VH; SEC ID N°: 147 de VL), 1131D7 (SEC ID N°: 152 de VH; SEC ID N°: 157 de VL), 1131H2 (SEC ID N°: 162 de VH; SEC ID N°: 167 de VL), 1132A9 (SEC ID N°: 172 de VH; SEC ID N°: 177 de VL), 1132H9 (SEC ID N°: 182 de VH; SEC ID N°: 187 de VL), 1133C11 (SEC ID N°: 192 de VH; SEC ID N°: 197 de VL), 1134D9 (SEC ID N°: 202 de VH; SEC ID N°: 207 de VL), 1145D1 (SEC ID N°: 212 de VH; SEC ID N°: 217 de VL), 1146D7 (SEC ID N°: 222 de VH; SEC ID N°: 227 de VL), 1147D2 (SEC ID N°: 232 de VH; SEC ID N°: 237 de VL), 1147G9 (SEC ID N°: 242 de VH; SEC ID N°: 247 de VL), 1150F1 (SEC ID N°: 252 de VH; SEC ID N°: 257 de VL), 1152H5 (SEC ID N°: 262 de VH; SEC ID N°: 267 de VL), 1155H1 (SEC ID N°: 272 de VH; SEC ID N°: 277 de VL), 1158A1 (SEC ID N°: 282 de VH; SEC ID N°: 287 de VL), 1160E3 (SEC ID N°: 292 de VH; SEC ID N°: 297 de VL), 1165D4 (SEC ID N°: 302 de VH; SEC ID N°: 307 de VL), 1175H8 (SEC ID N°: 312 de VH; SEC ID N°: 317 de VL), 1211G10 (SEC ID N°: 322 de VH; SEC ID N°: 327 de VL), 1214A1 (SEC ID N°: 332 de VH; SEC ID N°: 337 de VL), 1214D10 (SEC ID N°: 342 de VH; SEC ID N°: 347 de VL), 1218H5 (SEC ID N°: 352 de VH; SEC ID N°: 357 de VL), 1230H7 (SEC ID N°: 362 de VH; SEC ID N°: 367 de VL), 1083H4 (SEC ID N°: 22 de VH; SEC ID N°: 27 de VL), 1227H8 (SEC ID N°: 372 de VH; SEC ID N°: 377 de VL) y 1230D8 (SEC ID N°: 382 de VH; SEC ID N°: 387 de VL).

En una realización altamente preferida, un dominio VH está provisto de la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 192, llamándose este "dominio VH de 1133C11". En otra realización altamente preferida, un dominio VL está provisto de la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 197, llamándose este "dominio VL de 1133C11". Un sitio de unión a antígeno del anticuerpo altamente preferido proporcionado según la presente invención está compuesto por el dominio VH de 1133C11, SEC ID N°: 192 y el dominio VL de 1133C11, SEC ID N°: 197. Este sitio de unión a antígeno del anticuerpo puede proporcionarse dentro de cualquier formato de molécula de anticuerpo deseado, por ejemplo, scFv, Fab, IgG, IgG4 etc., como se trata adicionalmente en cualquier parte en el presente documento.

En otra realización altamente preferida, un dominio VH está provisto de la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 392, llamándose este "dominio VH de 1252A5". En otra realización altamente preferida, un dominio VL está provisto de la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 397, llamándose este "dominio VL de 1252A5". Un sitio de unión a antígeno del anticuerpo altamente preferido proporcionado según la presente invención está compuesto por el dominio VH de 1252A5, SEC ID N°: 392 y el dominio VL de 1252A5, SEC ID N°: 397. Este sitio de unión a antígeno del anticuerpo puede proporcionarse dentro de cualquier formato de molécula de anticuerpo deseado, por ejemplo, scFv, Fab, IgG, IgG4 etc., como se trata adicionalmente en cualquier parte en el presente documento.

En otra realización altamente preferida, la presente invención proporciona una molécula de anticuerpo IgG4 que comprende el dominio VH de 1252A5, SEC ID N°: 392 y el dominio VL de 1252A5, SEC ID N°: 397. Esta se llama en

el presente documento "IgG4 de 1252A5".

Otra IgG u otras moléculas de anticuerpo que comprenden el dominio VH de 1252A5, SEC ID N°: 392, y/o el dominio VL de 1252A5, SEC ID N°: 397, se proporcionan por la presente invención, ya que son otras moléculas de anticuerpo que comprenden el conjunto 1252A5 de HCDR (SEC ID N°s: 393, 394 y 395) dentro de un dominio VH de anticuerpo, y/o el conjunto 1252A5 de LCDR (SEC ID N°s: 398, 399 y 400) dentro de un dominio VL de anticuerpo.

Como se observa, la presente invención proporciona un miembro de unión específica que se une a NGF humano y que comprende el dominio VH de 1252A5 (SEC ID N°: 392) y/o el dominio VL de 1252A5 (SEC ID N°: 397). Propiedades de un miembro de unión específica tal se desvelan en el presente documento.

Generalmente, un dominio VH está emparejado con un dominio VL para proporcionar un sitio de unión a antígeno del anticuerpo. En una realización preferida, el dominio VH de 1252A5 (SEC ID N°: 392) está emparejado con el dominio VL de 1252A5 (SEC ID N°: 397), de manera que se forma un sitio de unión a antígeno del anticuerpo que comprende tanto los dominios VH como VL de 1252A5. Se proporcionan realizaciones análogas para los otros dominios VH y VL desvelados en el presente documento. En otras realizaciones, VH de 1252A5 está emparejado con un dominio VL distinto de VL de 1252A5. La promiscuidad de la cadena ligera está bien establecida en la materia. De nuevo, realizaciones análogas se proporcionan por la invención para los otros dominios VH y VL desvelados en el presente documento.

Están disponibles diversos procedimientos en la materia para obtener anticuerpos contra NGF y que puedan competir con 1252A5 u otra molécula de anticuerpo, una molécula de anticuerpo con 1252A5 u otro conjunto de CDR, o una molécula de anticuerpo con un conjunto de CDR de 1252A5 u otro linaje, para unirse a NGF.

Un procedimiento de obtención de uno o más miembros de unión específica capaz de unir el antígeno puede incluir poner en contacto una biblioteca de miembros de unión específica según la invención y dicho antígeno y seleccionar uno o más miembros de unión específica de la biblioteca capaces de unirse a antígeno.

La biblioteca puede expresarse en partículas o complejos moleculares, por ejemplo, paquetes genéticos replicables tales como levadura, partículas bacterianas o de bacteriófago (por ejemplo, T7), o sistema de expresión covalente, ribosómica u otros *in vitro*, conteniendo cada partícula o complejo molecular ácido nucleico que codifica el dominio variable VH de anticuerpo expresado sobre el mismo y opcionalmente también un dominio VL expresado si está presente.

Tras la selección de miembros de unión específica capaces de unirse al antígeno y expresarse sobre bacteriófago u otras partículas o complejos moleculares de biblioteca, puede tomarse ácido nucleico de un bacteriófago u otra partícula o complejo molecular que expresa dicho miembro de unión específica seleccionado. Tal ácido nucleico puede usarse en la posterior producción de un miembro de unión específica o un dominio variable VH o VL de anticuerpo por expresión de ácido nucleico con la secuencia de ácido nucleico tomado de un bacteriófago u otra partícula o complejo molecular que expresa dicho miembro de unión específica seleccionado.

La capacidad para unir NGF puede probarse adicionalmente, también la capacidad para competir con, por ejemplo, 1252A5 (por ejemplo, en formato de scFv y/o formato de IgG, por ejemplo IgG4) para unirse a NGF. Puede probarse la capacidad para neutralizar NGF, como se trata adicionalmente más adelante.

Un miembro de unión específica según la presente invención puede unirse a NGF con la afinidad de una molécula de anticuerpo 1252A5 u otra molécula de anticuerpo, por ejemplo, scFv, o preferentemente 1252A5 u otra IgG4, o con una afinidad que es mejor.

Un miembro de unión específica según la presente invención puede neutralizar NGF con la potencia de una molécula de anticuerpo 1252A5 u otra molécula de anticuerpo, por ejemplo, scFv, o preferentemente 1252A5 u otra IgG4, o con una potencia que es mejor.

La afinidad de unión y potencia de neutralización de diferentes miembros de unión específica pueden compararse según condiciones apropiadas.

Los anticuerpos de la presente invención tienen varias ventajas con respecto a anticuerpos anti-NGF comercialmente disponibles existentes. Por ejemplo, la presente invención proporciona anticuerpos humanos o mutados en la línea germinal que se espera que muestren un menor grado de inmunogenicidad cuando se administran crónicamente o repetidamente a seres humanos para uso terapéutico o de diagnóstico. Además, la presente invención proporciona anticuerpos que son neutralizadores más potentes de NGF y por tanto, puede lograrse un efecto terapéutico o de diagnóstico deseado usando menos material de anticuerpo. Además, en una realización de la invención, la potencia para la inhibición de la interacción NGF/receptor TrkA es mayor que la observada para la inhibición de la interacción NGF/receptor p75. A este respecto, esto puede conferir ventajas con respecto a otros tratamientos con antagonistas de NGF aparentemente no selectivos, tanto en la magnitud o en la naturaleza del efecto terapéutico alcanzado como en reducir efectos secundarios no deseados.

La invención también proporciona preparaciones heterogéneas que comprenden moléculas de anticuerpo anti-NGF. Por ejemplo, tales preparaciones pueden ser mezclas de anticuerpos con cadenas pesadas de longitud completa y cadenas pesadas que carecen de la lisina del extremo C, con diversos grados de glucosilación y/o con aminoácidos derivatizados, tales como ciclación de un ácido glutámico del extremo N para formar un residuo de ácido piroglutámico.

En otros aspectos, la invención proporciona un ácido nucleico aislado que comprende una secuencia que codifica un miembro de unión específica según la presente invención y procedimientos de preparación de un miembro de unión específica de la invención, que comprenden expresar dicho ácido nucleico en condiciones para provocar la producción de dicho miembro de unión específica y recuperarlo.

En el presente documento se describe ácido nucleico, generalmente aislado, que codifica un dominio variable VH y/o dominio variable VL de anticuerpo desvelado en el presente documento.

En el presente documento también se describe ácido nucleico, generalmente aislado, que codifica una secuencia de CDR de VH o CDR de VL desvelada en el presente documento, especialmente una CDR de VH seleccionada de: 1133C11 (SEC ID N°: 193 de CDR1 de VH, SEC ID N°: 194 de CDR2 de VH y SEC ID N°: 195 de CDR3 de VH), 1152H5 (SEC ID N°: 263 de CDR1 de VH, SEC ID N°: 264 de CDR2 de VH y SEC ID N°: 265 de CDR3 de VH) y 1252A5 (SEC ID N°: 393 de CDR1 de VH, SEC ID N°: 394 de CDR2 de VH y SEC ID N°: 395 de CDR3 de VH), o una CDR de VL seleccionada de: 1133C11 (SEC ID N°: 198 de CDR1 de VL, SEC ID N°: 199 de CDR2 de VL y SEC ID N°: 200 de CDR3 de VL), 1152H5 (SEC ID N°: 268 de CDR1 de VL, SEC ID N°: 269 de CDR2 de VL y SEC ID N°: 270 de CDR3 de VL) y 1252A5 (SEC ID N°: 398 de CDR1 de VL, SEC ID N°: 399 de CDR2 de VL y SEC ID N°: 400 de CDR3 de VL), lo más preferentemente CDR3 de VH de 1252A5 (SEC ID N°: 395). También se desvelan ácido nucleico que codifica el conjunto 1252A5 de CDR, ácido nucleico que codifica el conjunto 1252A5 de HCDR y ácido nucleico que codifica el conjunto 1252A5 de LCDR, ya que son ácidos nucleicos que codifican CDR, HCDR, LCDR individuales y conjuntos de CDR, HCDR, LCDR del linaje 1252A5, 1133C11 o 1021E5.

Otro aspecto proporciona una célula huésped transformada con ácido nucleico de la invención.

Todavía otro aspecto adicional proporciona un procedimiento de producción de miembros de unión específica, procedimiento que incluye provocar la expresión de ácido nucleico codificante. Un procedimiento tal puede comprender cultivar células huésped en condiciones para la producción de dichos miembros de unión.

Un procedimiento de producción puede comprender una etapa de aislamiento y/o purificación del producto. Un procedimiento de producción puede comprender formular el producto en una composición que incluye al menos un componente adicional, tal como un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento se describen composiciones que contienen miembros de unión específica de la invención y su uso en procedimientos para inhibir o neutralizar NGF, que incluye procedimientos de tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia.

Los miembros de unión específica según la invención puede usarse en un procedimiento de tratamiento o diagnóstico del cuerpo humano o animal, tal como un procedimiento de tratamiento (que puede incluir tratamiento profiláctico) de una enfermedad o trastorno en un paciente humano que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un miembro de unión específica de la invención. Condiciones tratables según la presente invención incluyen cualquiera en la que NGF desempeñe una función, especialmente dolor, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, otras enfermedades de inflamación de las vías respiratorias, neuropatía diabética, VIH, arritmias cardíacas, artritis, psoriasis y cáncer.

Estos y otros aspectos de la invención se describen en más detalle más adelante.

Terminología

Es conveniente señalar aquí que “y/o” cuando se usan en el presente documento debe considerarse divulgación específica de cada una de las dos características o componentes especificados con o sin el otro. Por ejemplo “A y/o B” debe considerarse divulgación específica de cada uno de (i) A, (ii) B y (iii) A y B, así como si cada uno se explicara individualmente en el presente documento.

NGF

NGF (también conocido como beta-NGF) es factor de crecimiento nervioso. En el contexto de la presente invención, NGF es normalmente NGF humano, aunque puede ser NGF no humano (por ejemplo NGF de primate no humano y/o NGF de rata y/o NGF de ratón). NGF también se denomina en sitios “el antígeno”.

El NGF usado en un ensayo descrito en el presente documento es normalmente NGF humano, de rata o de ratón,

pero podría usarse NGF de otro animal no humano, por ejemplo, NGF de primate no humano.

Dolor

- 5 Describe, como es muy conocido en la técnica, sensación de dolor y puede englobar uno o más, o todos, de los siguientes:
- hiperalgesia (respuesta de dolor exagerado a un estímulo normalmente doloroso);
 - 10 - alodinia (sensación de dolor producida por un estímulo que normalmente no es doloroso);
 - sensación espontánea de dolor producida por cualquier mecanismo en ausencia de cualquier influencia externa evidente;
 - 15 - dolor provocado por estímulos físicos, tales como temperatura, calor, frío, presión, vibración, toque estático o dinámico, o postura y movimiento del cuerpo;
 - dolor somático y visceral producido por cualquier mecanismo, por ejemplo, traumatismo, infección, inflamación, enfermedad metabólica, accidente cerebrovascular o enfermedad neurológica.
 - 20 El dolor puede ser, por ejemplo, dolor agudo, dolor breve, dolor nociceptivo persistente o dolor neuropático persistente o crónico.

Miembro de unión específica

- 25 Describe un miembro de un par de moléculas que tienen especificidad de unión entre sí. Los miembros de un par de unión específica pueden derivarse naturalmente o producirse completa o parcialmente sintéticamente. Un miembro del par de moléculas tiene un área sobre su superficie, o una cavidad, que se une específicamente a y es, por tanto, complementaria a una organización espacial y polar particular del otro miembro del par de moléculas. Así, los
- 30 miembros del par tienen la propiedad de unirse específicamente entre sí. Ejemplos de tipos de pares de unión específica son antígeno-anticuerpo, biotina-avidina, hormona-receptor de hormona, receptor-ligando, enzima-sustrato. La presente invención se refiere a reacciones del tipo antígeno-anticuerpo.
- Un miembro de unión específica normalmente comprende una molécula que tiene un sitio de unión a antígeno. Por
- 35 ejemplo, un miembro de unión específica puede ser una molécula de anticuerpo.

- Además de secuencias de anticuerpos y/o un sitio de unión a antígeno, un miembro de unión específica según la presente invención puede comprender otros aminoácidos, por ejemplo, que forman un péptido o polipéptido, tal como un dominio plegado, o para conferir a la molécula otra característica funcional, además de la capacidad para
- 40 unirse a antígeno. Los miembros de unión específica de la invención pueden llevar una marca detectable, o pueden conjugarse con una toxina o un resto o enzima que elige diana (por ejemplo, mediante un enlace peptídico o ligador). Por ejemplo, un miembro de unión específica puede comprender un sitio catalítico (por ejemplo, en un dominio de enzima), además de un sitio de unión a antígeno, en el que el sitio de unión a antígeno se une al antígeno y así elige como diana el sitio catalítico para el antígeno. El sitio catalítico puede inhibir la función biológica del antígeno, por
- 45 ejemplo, por escisión.

- La estructura para llevar una CDR o un conjunto de CDR de la invención será generalmente de una secuencia de la cadena pesada o ligera de anticuerpo o porción sustancial de la misma en la que la CDR o conjunto de CDR están
- 50 localizados en una localización correspondiente a la CDR o conjunto de CDR de dominios variables de anticuerpos VH y VL que se producen naturalmente codificados por genes de inmunoglobulina reorganizados. Las estructuras y localizaciones del dominio variable de inmunoglobulinas pueden determinarse por referencia a (Kabat y col., 1987 y actualizaciones del mismo, ahora disponibles en internet (<http://immuno.bme.nwu.edu> o buscar "Kabat" usando cualquier motor de búsqueda).

Molécula de anticuerpo

- Describe una inmunoglobulina tanto natural como parcialmente o completamente sintéticamente producida. El término también cubre cualquier polipéptido o proteína que comprenda un sitio de unión a antígeno del anticuerpo. Fragmentos de anticuerpos que comprenden un sitio de unión a antígeno del anticuerpo son moléculas tales como
- 60 Fab, scFv, Fv, dAb, Fd; y diacuerpos.

- Es posible tomar anticuerpos monoclonales y otros anticuerpos y usar técnicas de tecnología de ADN recombinante para producir otros anticuerpos o moléculas quiméricas que retienen la especificidad del anticuerpo original. Tales técnicas pueden implicar introducir ADN que codifica la región variable de la inmunoglobulina, o las CDR, de un
- 65 anticuerpo para las regiones constantes, o regiones constantes más regiones estructurales, de una inmunoglobulina diferente. Véanse, por ejemplo, los documentos EP-A-184187, GB 2188638A o EP-A-239400 y abundante

bibliografía posterior. Un hibridoma u otra célula que produce un anticuerpo puede someterse a mutación genética u otros cambios, que pueden o no pueden alterar la especificidad de unión de los anticuerpos producidos.

Como los anticuerpos pueden modificarse de varias formas, el término "molécula de anticuerpo" debe interpretarse que cubre cualquier miembro de unión específica o sustancia que tiene un sitio de unión a antígeno del anticuerpo con la especificidad requerida. Así, este término cubre fragmentos de anticuerpos y derivados, que incluyen cualquier polipéptido que comprenda un sitio de unión a antígeno del anticuerpo, tanto natural como completamente o parcialmente sintético. Por tanto, están incluidas moléculas quiméricas que comprenden un sitio de unión a antígeno del anticuerpo, o equivalente, fusionado con otro polipéptido. La clonación y expresión de anticuerpos quiméricos se describe en los documentos EP-A-0120694 y EP-A-0125023 y abundante bibliografía posterior.

Otras técnicas disponibles en la materia de la ingeniería de anticuerpos han hecho posible aislar anticuerpos humanos y humanizados. Por ejemplo, pueden prepararse hibridomas humanos como se describe por Kontermann y Dubel (2001). La expresión en fago, otra técnica establecida para generar miembros de unión específica, se ha descrito en detalle en muchas publicaciones tales como Kontermann y Dubel (2001) y el documento WO 92/01047 (tratado adicionalmente más adelante). Pueden usarse ratones transgénicos en los que los genes de anticuerpo de ratón se inactivan y sustituyen funcionalmente con genes de anticuerpo humano, mientras que dejen intactos otros componentes del sistema inmunitario del ratón, para aislar anticuerpos humanos (Mendez y col., 1997).

Pueden crearse moléculas de anticuerpo sintéticas por expresión de genes generados por medio de oligonucleótidos sintetizados y ensamblarse dentro de vectores de expresión adecuados, por ejemplo, como se describe por Knappik y col. (2000) o Krebs y col. (2001).

Se ha mostrado que fragmentos de un anticuerpo completo pueden realizar la función de unirse a antígenos. Ejemplos de fragmentos de unión son (i) el fragmento Fab que consiste en los dominios VL, VH, CL y CH1; (ii) el fragmento Fd que consiste en los dominios VH y CH1; (iii) el fragmento Fv que consiste en los dominios VL y VH de un anticuerpo individual; (iv) el fragmento dAb (Ward, 1989; McCafferty y col., 1990; Holt y col., 2003), que consiste en un dominio VH o VL; (v) regiones CDR aisladas; (vi) fragmentos F(ab')₂, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab ligados (vii) moléculas Fv monocatenarias (scFv), en las que un dominio VH y un dominio VL están ligados por un péptido ligador que permite que se asocien los dos dominios para formar un sitio de unión a antígeno (Bird y col., 1988; Huston y col., 1988); (viii) dímeros Fv monocatenarios biespecíficos (documento PCT/US92/09965) y (ix) "diacuerpos", fragmentos multivalentes o multispecíficos construidos por fusión de genes (documento WO 94/1380; Holliger y col., 1993). Las moléculas Fv, scFv o de diacuerpo pueden estabilizarse por la incorporación de puentes disulfuro que enlazan los dominios VH y VL (Reiter y col., 1996). También pueden prepararse minicuerpos que comprenden un scFv unido a un dominio CH3 (Hu y col., 1996).

Si van a usarse anticuerpos biespecíficos, estos pueden ser anticuerpos biespecíficos convencionales que pueden fabricarse en una variedad de formas (Holliger y Winter, 1993), por ejemplo, prepararse químicamente o a partir de hibridomas híbridos, o pueden ser cualquiera de los fragmentos de anticuerpos biespecíficos mencionados anteriormente. Ejemplos de anticuerpos biespecíficos incluyen aquellos de la tecnología BiTETM en la que pueden usarse los dominios de unión de dos anticuerpos con diferente especificidad y ligarse directamente mediante péptidos flexibles cortos. Esto combina dos anticuerpos sobre una única cadena de polipéptidos corta. Los diacuerpos y scFv pueden construirse sin una región Fc, usando solamente dominios variables, reduciendo posiblemente los efectos de reacción antiidiotípica.

Los diacuerpos biespecíficos, a diferencia de los anticuerpos completos biespecíficos, también puede ser particularmente útiles debido a que pueden construirse fácilmente y expresarse en *E. coli*. Los diacuerpos (y muchos otros polipéptidos, tales como fragmentos de anticuerpos) de especificidades de unión apropiadas pueden seleccionarse fácilmente usando expresión en fago (documento WO 94/13804) de bibliotecas. Si un brazo del diacuerpo va a mantenerse constante, por ejemplo, con una especificidad dirigida contra NGF, entonces puede prepararse una biblioteca en la que el otro brazo se varía y se selecciona un anticuerpo de especificidad apropiada. Los anticuerpos completos biespecíficos pueden prepararse por manipulación de botones en ojales (Ridgeway y col., 1996).

Sitio de unión a antígeno

Describe la parte de una molécula que se une a y es complementaria a todo o parte del antígeno diana. En una molécula de anticuerpo se denomina el sitio de unión a antígeno del anticuerpo y comprende la parte del anticuerpo que se une específicamente a y es complementaria a todo o parte del antígeno diana. Si un antígeno es grande, un anticuerpo puede solo unirse a una parte particular del antígeno, parte que se denomina un epítope. Un sitio de unión a antígeno del anticuerpo puede estar provisto de uno o más dominios variables de anticuerpo. Preferentemente, un sitio de unión a antígeno del anticuerpo comprende una región variable de la cadena ligera del anticuerpo (VL) y una región variable de la cadena pesada del anticuerpo (VH).

Específico

Puede usarse para referirse a la situación en la que un miembro de un par de unión específica no mostrará ninguna unión significativa a moléculas distintas de su(s) componente(s) de unión específica. El término también es aplicable si, por ejemplo, un sitio de unión a antígeno es específico para un epítopo particular que es llevado por varios antígenos, en cuyo caso el miembro de unión específica que lleva el sitio de unión a antígeno podrá unirse a los diversos antígenos que llevan el epítopo.

Aislado

Se refiere al estado en el que miembros de unión específica de la invención, o ácido nucleico que codifica tales miembros de unión, estarán generalmente según la presente invención. Miembros aislados y ácido nucleico aislado estarán libres o sustancialmente libres de material con el que están naturalmente asociados tales como otros polipéptidos o ácidos nucleicos con los que se encuentran en su entorno natural, o el entorno en el que se preparan (por ejemplo, cultivo celular) cuando tal preparación es por tecnología de ADN recombinante practicada *in vitro* o *in vivo*. Los miembros y el ácido nucleico pueden formularse con diluyentes o adyuvantes e incluso aislarse para fines prácticos - por ejemplo, los miembros se mezclarán normalmente con gelatina u otros vehículos si se usan para recubrir placas de microtitulación para su uso en inmunoensayos, o se mezclarán con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables cuando se usen en diagnóstico o terapia. Los miembros de unión específica pueden estar glucosilados, tanto naturalmente como por sistemas de células eucariotas heterólogas (por ejemplo, células CHO o NS0 (ECACC 85110503), o pueden estar sin glucosilar (por ejemplo, si se producen por expresión en una célula procariota).

Descripción detallada

Como se observa anteriormente, un miembro de unión específica según la presente invención neutraliza preferentemente NGF. El grado al que un anticuerpo neutraliza NGF se denomina su potencia neutralizante.

La potencia se expresa normalmente como un valor de CI_{50} , en nM, a menos que se establezca de otro modo. La CI_{50} es la concentración inhibitoria media de una molécula de anticuerpo. En ensayos funcionales, la CI_{50} es la concentración que reduce una respuesta biológica el 50% de su máximo. En estudios de unión a ligando, la CI_{50} es la concentración que reduce la unión del receptor el 50% del nivel de unión específica máxima.

La CI_{50} puede calcularse representando el % de respuesta biológica (representada, por ejemplo, por movilización de ion calcio en un ensayo FLIPR, por supervivencia en un ensayo de PC12 o por proliferación en un ensayo de proliferación de TF-1) o % de unión de receptor específica en función del logaritmo de la concentración del miembro de unión específica y usando un programa de software tal como Prism (GraphPad) para ajustar una función sigmoide a los datos para generar valores de CI_{50} , por ejemplo, como se describe en el ejemplo 2, 5, 6 o 9 en el presente documento.

Un miembro de unión específica según la presente invención inhibe preferentemente la movilización de calcio intracelular provocada por NGF humano en células que expresan receptor TrkA, por ejemplo, células recombinantemente transfectadas con un gen TrkA, por ejemplo células HEK. En un ensayo "FLIPR" de movilización de calcio como se describe en el ejemplo 2 en el presente documento, un miembro de unión específica según la invención tiene preferentemente una potencia (CI_{50}) para neutralizar NGF humano de o inferior a 600, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 o 10 nM. Normalmente, un miembro de unión específica de la invención tiene una potencia de 5 nM o menos, preferentemente 2,5 nM o menos, más preferentemente 1 nM o menos. En realizaciones particularmente preferidas, la potencia es 0,5 nM o menos, por ejemplo 0,4 nM o menos; 0,3 nM o menos; 0,2 nM o menos; o 0,15 nM o menos. En algunas realizaciones, la potencia puede ser aproximadamente 0,1 nM.

La potencia puede estar entre 0,1-100 nM, 0,1-50 nM, 0,1-10 nM o 0,1-1,0 nM. Por ejemplo, la potencia puede ser 0,1-5,0 nM, 0,2-5,0 nM, 0,3-5,0 nM o 0,3-0,4 nM.

En algunas realizaciones de la invención, la potencia neutralizante de un miembro de unión específica de potencia no optimizada en un ensayo de células HEK como se describe en el presente documento es aproximadamente 1,8 a 560 nM para NGF humano y/o aproximadamente 2,9 a 620 nM para NGF de rata. En algunas realizaciones, la potencia neutralizante de miembros de unión de potencia no optimizada en ensayos de células HEK como se describe en el presente documento es aproximadamente 0,12 a 120 nM para NGF humano, aproximadamente 0,11 a 37 nM para NGF de rata y aproximadamente 0,11 a 71 nM para NGF de ratón. Sin embargo, estos son solo ejemplos y pueden lograrse mayores potencias. Aunque la optimización de potencia puede usarse para generar miembros de unión específica de mayor potencia de un miembro de unión específica dado, también se observa que pueden obtenerse miembros de unión específica de alta potencia incluso sin optimización de potencia.

Un miembro de unión específica según la presente invención inhibe preferentemente la supervivencia de células PC12 privadas de suero mantenidas en NGF. La potencia neutralizante de un miembro de unión específica de la presente invención en un ensayo de supervivencia de PC12 para NGF humano como se describe en el presente documento en el ejemplo 5 es generalmente 1500 nM o menos y es preferentemente 50 nM o menos, o 10 nM o menos. Como se ha explicado anteriormente y como se demuestra en el presente documento, la optimización de

potencia puede usarse para lograr mayores potencias anti-NGF. Preferentemente, un miembro de unión específica tiene una potencia de o inferior a 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM, 1,5 nM, 1 nM o 0,5 nM. En algunas realizaciones, la potencia es aproximadamente 0,1 nM o más, 0,2 nM o más. Así, la potencia puede estar entre 0,1 o 0,2 nM y 0,5, 1,5, 5 o 50 nM.

5 En algunas realizaciones de la invención, la potencia neutralizante de un miembro de unión específica de potencia optimizada en un ensayo de supervivencia de PC12 como se describe en el presente documento es aproximadamente 0,2 a 670 nM para NGF humano y es aproximadamente 0,2 a 54 nM para NGF de rata.

10 Un miembro de unión específica según la presente invención inhibe preferentemente la proliferación de células TF-1 estimulada por NGF. La potencia neutralizante de un miembro de unión específica (normalmente un miembro de unión específica de potencia optimizada) de la presente invención en un ensayo de proliferación de TF-1 para NGF humano como se describe en el presente documento en el ejemplo 6 es generalmente 5 nM o menos, preferentemente 1 nM o menos. Preferentemente, un miembro de unión específica de la invención tiene una
15 potencia de o inferior a 0,7, 0,6, 0,5, 0,45, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 nM para NGF humano. Por ejemplo, la potencia puede estar entre 0,05 - 0,1 nm, 0,05 - 0,2 nM, 0,05 - 0,3 nM, 0,05 - 0,4 nM, o 0,05 - 0,5 nM.

En algunas realizaciones de la invención, la potencia neutralizante de un miembro de unión específica de potencia optimizada en un ensayo de proliferación de TF-1 como se describe en el presente documento es aproximadamente
20 0,08 a 0,7 nM para NGF humano, aproximadamente 0,07 a 1,9 nM para NGF de rata y aproximadamente 0,07 a 1,4 nM para NGF de ratón.

Un miembro de unión específica según la presente invención inhibe preferentemente la unión de NGF a un receptor TrkA y/o p75, preferentemente un receptor TrkA y/o p75 humano. La invención también se extiende más
25 generalmente a un miembro de unión específica que bloquea preferencialmente la unión de NGF a receptor TrkA con respecto a la unión de NGF a receptor p75. La potencia neutralizante de un miembro de unión específica (normalmente un miembro de unión específica de potencia optimizada) de la presente invención en ensayo de unión a receptor TrkA como se describe en el presente documento en el ejemplo 9 es generalmente 2,5 nM o menos, preferentemente 1 nM o menos para neutralizar NGF humano. Preferentemente, un miembro de unión específica de la invención tiene una potencia de o inferior a 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1 o 0,075 nM para neutralizar NGF humano que se
30 une a TrkA. Por ejemplo, la potencia puede estar entre 0,05 - 0,1 nm, 0,05 - 0,2 nM, 0,05 - 0,3 nM, 0,05 - 0,4 nM, o 0,05 - 0,5 nM.

La potencia neutralizante de un miembro de unión específica (normalmente un miembro de unión específica de potencia optimizada) de la presente invención en un ensayo de unión a receptor p75 como se describe en el presente documento en el ejemplo 9 es generalmente 1,5 nM o menos, preferentemente 1 nM o menos para neutralizar NGF humano. Preferentemente, un miembro de unión específica de la invención tiene una potencia de o inferior a 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 nM para neutralizar NGF humano que se une a p75. Por ejemplo, la potencia puede estar entre 0,1 - 0,2 nM, 0,1 - 0,3 nM, 0,1 - 0,4 nM, 0,1 - 0,5 nM, o 0,1 - 0,6 nM.
40

Algunos miembros de unión específica preferidos según la presente invención inhiben NGF (por ejemplo, NGF humano y/o de rata) que se une a receptor TrkA preferencialmente con respecto a la unión de NGF a receptor p75. Por consiguiente, en algunas realizaciones, un miembro de unión específica de la invención tiene una menor constante de inhibición de la unión, K_i , para la inhibición de NGF (por ejemplo, NGF humano y/o de rata) que se une a TrkA que para la unión de NGF a p75. K_i puede calcularse usando la fórmula explicada en el ejemplo 9. Alternativamente, las constantes de inhibición de la unión pueden expresarse como pK_i , que puede calcularse como $-\log_{10}K_i$. Así, un miembro de unión específica de la invención tiene preferentemente un mayor valor de pK_i para la inhibición de la unión de NGF a TrkA que a p75.
45

50 Preferentemente, un miembro de unión específica según la invención se une a NGF humano y/o NGF de rata con una afinidad de o inferior a 1, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3 o 0,2 nM. Por ejemplo, un miembro de unión específica puede unirse a NGF humano con una afinidad de aproximadamente 0,25-0,44 nM y NGF de rata con una afinidad de aproximadamente 0,25-0,70 nM.

55 Como se observa anteriormente, variantes de moléculas de anticuerpo desveladas en el presente documento pueden producirse y usarse en la presente invención. Siguiendo el camino de la química computacional en la aplicación de técnicas de análisis de datos multifactoriales para las relaciones de estructura/propiedad-actividad (Wold y col. 1984), las relaciones de actividad cuantitativa-propiedad de anticuerpos pueden derivarse usando técnicas matemáticas muy conocidas tales como regresión estadística, reconocimiento de patrones y clasificación (Norman y col. 1998; Kandel y Backer, 1995; Krzanowski, 2000; Witten y Frank, 1999; Denison (Ed), 2002; Ghose y Viswanadhan). Las propiedades de anticuerpos pueden derivarse de modelos empíricos y teóricos (por ejemplo, análisis de residuos probablemente de contacto o propiedad fisicoquímica calculada) de secuencia de anticuerpos, estructuras funcionales y tridimensionales y estas propiedades pueden considerarse individualmente y en combinación.
60

65 Un sitio de unión a antígeno del anticuerpo compuesto por un dominio VH y un dominio VL está formado por seis

bucles de polipéptido: tres del dominio variable de la cadena ligera (VL) y tres del dominio variable de la cadena pesada (VH). El análisis de anticuerpos de estructura atómica conocida ha elucidado relaciones entre la secuencia y estructura tridimensional de sitios de unión a anticuerpos (Chothia y col. 1992; Al-Lazikani y col. 1997). Estas relaciones implican que, salvo la tercera región (bucle) en dominios VH, los bucles de sitio de unión tienen uno de un número pequeño de conformaciones de la cadena principal: estructuras canónicas. Se ha mostrado que la estructura canónica formada en un bucle particular se determina por su tamaño y la presencia de ciertos residuos en sitios clave en tanto el bucle como en regiones estructurales (Chothia y col. y Al-Lazikani y col., arriba).

Este estudio de relación secuencia-estructura puede usarse para la predicción de aquellos residuos en un anticuerpo de secuencia conocida, pero de una estructura tridimensional desconocida, que son importantes en el mantenimiento de la estructura tridimensional de sus bucles de CDR y de ahí en mantener la especificidad de unión. Estas predicciones pueden confirmarse por comparación de las predicciones con la salida de los experimentos de optimización realizados. En un enfoque estructural puede crearse un modelo teórico de la molécula de anticuerpo (Chothia y col. 1986) usando cualquier paquete libremente disponible o comercial, tal como WAM (Whitelegg y Rees, 2000). Entonces, un paquete de software de visualización y análisis de proteínas tal como Insight II (Accelrys, Inc.) o Deep View (Guex y Peitsch, 1997) puede usarse para evaluar posibles sustituciones en cada posición en CDR y FR. Esta información puede luego usarse para hacer sustituciones que probablemente tienen un efecto mínimo o beneficioso sobre la actividad.

Las técnicas requeridas para hacer sustituciones dentro de secuencias de aminoácidos de CDR, dominios VH o VL de anticuerpos y anticuerpos específicos están disponibles generalmente en la materia. Pueden hacerse secuencias de variantes, con sustituciones que pueden o pueden no ser predichas por tener un efecto mínimo o beneficioso sobre la actividad y probarse para la capacidad para unirse y/o neutralizar NGF y/o para cualquier otra propiedad deseada.

Las variantes de secuencias de aminoácidos del dominio variable de cualquiera de los dominios VH y VL cuyas secuencias se han desvelado específicamente en la presente memoria pueden emplearse según la presente invención, como se trata. Variantes particulares pueden incluir una o más alteraciones de secuencias de aminoácidos (adición, delección, sustitución y/o inserción de un residuo de aminoácido), pueden ser inferiores a aproximadamente 20 alteraciones, inferiores a aproximadamente 15 alteraciones, inferiores a aproximadamente 10 alteraciones o inferiores a aproximadamente 5 alteraciones, pueden ser 5, 4, 3, 2 o 1. Las alteraciones pueden hacerse en una o más regiones estructurales y/o una o más CDR.

Preferentemente, las alteraciones no producen la pérdida de función, así un miembro de unión específica que comprende una secuencia de aminoácidos así alterada retiene preferentemente una capacidad para unirse a y/o neutralizar NGF. Más preferentemente, retiene la misma capacidad de unión y/o neutralizante cuantitativa que un miembro de unión específica en el que no se hace la alteración, por ejemplo, como se mide en un ensayo descrito en el presente documento. Lo más preferentemente, el miembro de unión específica que comprende una secuencia de aminoácidos así alterada tiene una capacidad mejorada para unirse a o neutralizar NGF.

La alteración puede comprender sustituir uno o más residuos de aminoácidos con un aminoácido que no se produce naturalmente o no convencional, modificar uno o más residuos de aminoácidos en una forma que no se produzca naturalmente o no convencional, o insertar uno o más aminoácidos que no se producen naturalmente o no convencionales en la secuencia. Números y localizaciones preferidos de alteraciones en secuencias de la invención se describen en cualquier parte en el presente documento. Los aminoácidos que se producen naturalmente incluyen los 20 L-aminoácidos "convencionales" identificados G, A, V, L, I, M, P, F, W, S, T, N, Q, Y, C, K, R, H, D, E por sus códigos de una sola letra convencionales. Los aminoácidos no convencionales incluyen cualquier otro residuo que pueda incorporarse en un esqueleto de polipéptido o resultar de modificación de un residuo de aminoácido existente. Los aminoácidos no convencionales pueden producirse naturalmente o no producirse naturalmente. Varios aminoácidos no convencionales que se producen naturalmente se conocen en la técnica, tales como 4-hidroxiprolina, 5-hidroxilisina, 3-metilhistidina, N-acetilserina, etc. (Voet y Voet, 1995). Aquellos residuos de aminoácidos que se derivatizan en su posición N-alfa solo se localizarán en el extremo N de una secuencia de aminoácidos. Normalmente en la presente invención, un aminoácido es un L-aminoácido, pero en algunas realizaciones puede ser un D-aminoácido. Por tanto, la alteración puede comprender modificar un L-aminoácido en, o sustituirlo con, un D-aminoácido. También se conocen formas metiladas, acetiladas y/o fosforiladas de aminoácidos y aminoácidos en la presente invención pueden someterse a tal modificación.

Las secuencias de aminoácidos en dominios de anticuerpo y miembros de unión específica de la invención pueden comprender aminoácidos no naturales o no convencionales descritos anteriormente. En algunas realizaciones, los aminoácidos no convencionales (por ejemplo, D-aminoácidos) pueden incorporarse en una secuencia de aminoácidos durante la síntesis, mientras que en otras realizaciones los aminoácidos no convencionales pueden introducirse por modificación o sustitución de los aminoácidos convencionales "originales" después de la síntesis de la secuencia de aminoácidos.

El uso de aminoácidos no convencionales y/o que no se producen naturalmente aumenta la diversidad estructural y funcional y así pueden aumentar las posibilidades de conseguir la unión de NGF deseada y neutralizar propiedades

en un miembro de unión específica de la invención. Adicionalmente, se ha mostrado que los D-aminoácidos y análogos tienen mejores perfiles farmacocinéticos en comparación con L-aminoácidos convencionales, debido a la degradación *in vivo* de polipéptidos que tienen L-aminoácidos después de la administración a un animal.

Como se observa anteriormente, una secuencia de aminoácidos de CDR sustancialmente como se explica en la presente memoria es llevada preferentemente como una CDR en un dominio variable humano o una porción sustancial del mismo. Las secuencias de HCDR3 sustancialmente como se explican en la presente memoria representan realizaciones preferidas de la presente invención y se prefiere que cada una de estas sea llevada como una HCDR3 en un dominio variable de la cadena pesada humana o una porción sustancial del mismo.

Los dominios variables empleados en la invención pueden obtenerse o derivarse de cualquier línea germinal o dominio variable humano reorganizado, o puede ser un dominio variable sintético basado en secuencias consenso o reales de dominios variables humanos conocidos. Una secuencia de CDR de la invención (por ejemplo, CDR3) puede introducirse en un repertorio de dominios variables que carece de una CDR (por ejemplo, CDR3) usando tecnología de ADN recombinante.

Por ejemplo, Marks y col. (1992) describen procedimientos de producción de repertorios de dominios variables de anticuerpos en los que cebadores consenso dirigidos a o adyacentes al extremo 5' del área del dominio variable se usan conjuntamente con cebadores consenso para la tercera región estructural de genes de VH humanos para proporcionar un repertorio de dominios variables VH que carece de una CDR3. Marks y col. describen adicionalmente cómo este repertorio puede combinarse con una CDR3 de un anticuerpo particular. Usando técnicas análogas, las secuencias derivadas de CDR3 de la presente invención pueden barajarse con repertorios de dominios VH o VL que carecen de una CDR3 y los dominios VH o VL completos barajados combinarse con un dominio VL o VH relacionado para proporcionar miembros de unión específica de la invención. Entonces, el repertorio puede expresarse en un sistema huésped adecuado, tal como el sistema de expresión en fago del documento WO 92/01047 o cualquiera de la abundante bibliografía posterior, que incluye Kay, Winter y McCafferty (1996), de manera que puedan seleccionarse miembros de unión específica adecuados. Un repertorio puede consistir en de 10^4 miembros individuales hacia arriba, por ejemplo, de 10^6 a 10^8 o 10^{10} miembros. Otros sistemas huésped adecuados incluyen expresión en levadura, expresión bacteriana, expresión en T7, expresión en ribosomas y expresión covalente.

Técnicas de barajado o combinatorias análogas también se desvelan por Stemmer (1994), que describe la técnica en relación con un gen β -lactamasa, pero observa que el enfoque puede usarse para la generación de anticuerpos.

Otra alternativa es generar regiones VH o VL novedosas que llevan secuencias derivadas de CDR de la invención usando mutagénesis al azar de uno o más genes de VH y/o VL seleccionados para generar mutaciones dentro del dominio variable entero. Una técnica tal se describe por Gram y col. (1992), que usó PCR propensa a error. En realizaciones preferidas, una o dos sustituciones de aminoácidos se hacen dentro de un conjunto de HCDR y/o LCDR.

Otro procedimiento que puede usarse es dirigir mutagénesis a regiones CDR de genes de VH o VL. Tales técnicas se desvelan por Barbas y col. (1994) y Schier y col. (1996).

Todas las técnicas anteriormente descritas se conocen como tales en la materia y el experto podrá usar tales técnicas para proporcionar miembros de unión específica de la invención usando metodología rutinaria en la materia.

Un sitio de unión a antígeno del anticuerpo específico para antígeno de NGF puede obtenerse por el procedimiento que comprende proporcionar a modo de adición, delección, sustitución o inserción de uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de un dominio VH explicado en el presente documento un dominio VH que es una variante de secuencia de aminoácidos del dominio VH, combinar el dominio VH así proporcionado con uno o más dominios VL y probar la combinación o combinaciones de VH/VL para identificar un miembro de unión específica o un sitio de unión a antígeno del anticuerpo específico para antígeno de NGF y opcionalmente con una o más propiedades preferidas, preferentemente capacidad para neutralizar actividad de NGF. Dicho dominio VL puede tener una secuencia de aminoácidos que es sustancialmente como se explica en el presente documento.

Puede emplearse un procedimiento análogo en el que una o más variantes de secuencia de un dominio VL desvelado en el presente documento se combinan con uno o más dominios VH.

En una realización preferida, el dominio VH de 1252A5 (SEC ID N°: 392) puede someterse a mutación para proporcionar una o más variantes de secuencias de aminoácidos del dominio VH, opcionalmente combinadas con VL de 1252A5 (SEC ID N°: 397).

Una porción sustancial de un dominio variable de inmunoglobulina comprenderá al menos las tres regiones CDR, junto con sus regiones estructurales intervinientes. Preferentemente, la porción también incluirá al menos aproximadamente el 50% de cualquiera o ambas de la primera y cuarta regiones estructurales, siendo el 50% el 50% del extremo C de la primera región estructural y el 50% del extremo N de la cuarta región estructural. Residuos

adicionales en el extremo N o extremo C de la parte sustancial del dominio variable pueden ser aquellos normalmente no asociados a regiones de dominios variables que se producen naturalmente. Por ejemplo, la construcción de miembros de unión específica de la presente invención hechos por técnicas de ADN recombinante puede producir la introducción de residuos del extremo N o C codificados por ligadores introducidos para facilitar la clonación u otras etapas de manipulación. Otras etapas de manipulación incluyen la introducción de ligadores para unir dominios variables de la invención con secuencias de proteínas adicionales que incluyen regiones constantes de anticuerpos, otros dominios variables (por ejemplo, en la producción de diacuerpos) o marcas detectables/funcionales como se trata en más detalle en cualquier parte en el presente documento.

Los miembros de unión específica de la presente invención pueden comprender además regiones constantes de anticuerpos o partes de las mismas, preferentemente regiones constantes de anticuerpos humanos o partes de las mismas. Por ejemplo, un dominio VL puede unirse en su extremo C a los dominios constantes de la cadena ligera del anticuerpo que incluyen cadenas C_{κ} o C_{λ} humanas, preferentemente cadenas C_{λ} . Similarmente, un miembro de unión específica basado en un dominio VH puede unirse en su extremo C a toda o parte (por ejemplo, un dominio CH1) de una cadena pesada de la inmunoglobulina derivada de cualquier isotipo de anticuerpo, por ejemplo, IgG, IgA, IgE e IgM y cualquiera de las subclases de isotipo, particularmente IgG1 y IgG4. Se prefiere IgG4. Se prefiere IgG4 debido a que no se une al complemento y no crea funciones efectoras. Cualquier variante de la región sintética u otra constante que tenga estas propiedades y establezca regiones variables también se prefiere para su uso en realizaciones de la presente invención.

Los miembros de unión específica de la invención pueden marcarse con una marca detectable o funcional. Marcas detectables incluyen radiomarcas tales como ^{131}I o ^{99}Tc , que pueden unirse a anticuerpos de la invención usando química convencional conocida en la técnica de obtención de imágenes de anticuerpos. Las marcas también incluyen marcas de enzima tales como peroxidasa de rábano picante. Las marcas incluyen adicionalmente restos químicos tales como biotina que pueden detectarse mediante unión a un resto detectable relacionado específico, por ejemplo, avidina marcada.

Los miembros de unión específica de la presente invención se diseñan para ser usados en procedimientos de diagnóstico o tratamiento en sujetos humanos o animales, preferentemente humanos.

Por consiguiente, otros aspectos de la invención proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un miembro de unión específica tal y el uso de un miembro de unión específica tal en la fabricación de un medicamento para administración, por ejemplo, en un procedimiento de preparación de un medicamento o composición farmacéutica que comprende formular el miembro de unión específica con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Indicaciones clínicas en las que un anticuerpo anti-NGF puede usarse para proporcionar beneficio terapéutico incluyen dolor, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, otras enfermedades de inflamación de las vías respiratorias, neuropatía diabética, artritis, psoriasis, arritmias cardíacas, VIH y cáncer. Como ya se ha explicado, el tratamiento anti-NGF se indica para todas estas enfermedades.

El tratamiento anti-NGF puede administrarse por vía oral, por inyección (por ejemplo, subcutáneamente, intravenosamente, intraperitoneal o intramuscularmente), por inhalación, por la vía intravesicular (instilación en la vejiga urinaria), o tópicamente (por ejemplo, intraocular, intranasal, rectal, en heridas, sobre la piel). La vía de administración puede determinarse por las características fisicoquímicas del producto, por consideraciones especiales para la enfermedad o por el requisito para optimizar la eficacia o para minimizar efectos secundarios.

Se prevé que el tratamiento anti-NGF no se limite al uso en clínica. Por tanto, también se prefiere inyección subcutánea usando dispositivo sin aguja.

Los tratamientos de combinación pueden usarse para proporcionar efectos sinérgicos significativos, particularmente la combinación de un miembro de unión específica anti-NGF con uno o varios de otros fármacos. Un miembro de unión específica según la presente invención puede proporcionarse en combinación o adición con agentes analgésicos de acción corta o de acción prolongada, antiinflamatorios, antialérgicos, antiasmáticos, antifibróticos, antivirales, quimioterapéuticos y agentes inmunoterapéuticos.

El tratamiento de combinación con uno o más analgésicos de acción corta o de acción prolongada y/o agentes antiinflamatorios tales como opioides y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) puede emplearse para el tratamiento de afecciones caracterizadas por dolor y/o inflamación, por ejemplo, artritis reumatoide o dolor posquirúrgico. Los anticuerpos de la presente invención también pueden usarse en combinación con terapias antiasmáticas, antialérgicas o antifibróticas tales como agonistas adrenoceptores beta inhalados, esteroides, antagonistas de citocinas, u otros enfoques terapéuticos novedosos para el tratamiento de asma, asma alérgico, otras afecciones alérgicas, o cualquier afección caracterizada por fibrosis anormal. Los anticuerpos de la presente invención también pueden usarse en combinación con agentes antiinfecciosos, por ejemplo, agentes antivirales para el tratamiento de infección por el VIH.

Según la presente invención, las composiciones proporcionadas pueden administrarse a individuos. La administración es preferentemente en una "cantidad terapéuticamente eficaz", siendo esta suficiente para mostrar beneficio a un paciente. Tal beneficio puede ser al menos mejora de al menos un síntoma. La cantidad real administrada y la tasa y transcurso de tiempo de la administración, dependerá de la naturaleza y gravedad de lo que está tratándose. La prescripción del tratamiento, por ejemplo, decisiones sobre la dosificación, etc., está dentro de la responsabilidad de los médicos generales y otros doctores médicos y puede depender de la gravedad de los síntomas y/o progresión de una enfermedad que está tratándose. Dosis apropiadas de anticuerpo son muy conocidas en la técnica; véanse Ledermann y col. (1991) y Bagshawe (1991). Pueden usarse dosificaciones específicas indicadas en el presente documento, o en el vademécum (2003) según convenga para el tipo de medicamento que se administra. Una cantidad terapéuticamente eficaz o dosis adecuada de un miembro de unión específica de la invención puede determinarse comparando su actividad *in vitro* y actividad *in vivo* en un modelo animal. Se conocen procedimientos para la extrapolación de dosificaciones eficaces en ratones y otros animales de ensayo a seres humanos.

La dosis precisa dependerá de varios factores que incluyen si el anticuerpo es para diagnóstico o para tratamiento, el tamaño y localización del área que va a tratarse, la naturaleza precisa del anticuerpo (por ejemplo, anticuerpo completo, fragmento o diacuerpo) y la naturaleza de cualquier marca detectable u otra molécula unida al anticuerpo. Una dosis de anticuerpo típica estará en el intervalo 100 µg a 1 g para aplicaciones sistémicas y 1 µg a 1 mg para aplicaciones tópicas. Normalmente, el anticuerpo será un anticuerpo completo, preferentemente el isotipo IgG4. Esto es una dosis para un único tratamiento de un paciente adulto, que puede ajustarse proporcionalmente para niños y lactantes y también ajustarse para otros formatos de anticuerpo en proporción al peso molecular. Los tratamientos pueden repetirse a intervalos diarios, bisemanales, semanales o mensuales, a discreción del médico. En realizaciones preferidas de la presente invención, el tratamiento es periódico y el periodo entre administraciones es aproximadamente dos semanas o más, preferentemente aproximadamente tres semanas o más, más preferentemente aproximadamente cuatro semanas o más, o aproximadamente una vez al mes. En otras realizaciones preferidas de la invención, el tratamiento puede administrarse antes, y/o después de cirugía y más preferentemente, puede administrarse o aplicarse directamente en el sitio anatómico de tratamiento quirúrgico.

Los miembros de unión específica de la presente invención se administrarán normalmente en forma de una composición farmacéutica, que puede comprender al menos un componente, además del miembro de unión específica.

Así, composiciones farmacéuticas según la presente invención y para su uso según la presente invención pueden comprender, además del principio activo, un excipiente farmacéuticamente aceptable, vehículo, tampón, estabilizador u otros materiales muy conocidos para aquellos expertos en la materia. Tales materiales deben ser no tóxicos y no deben interferir con la eficacia del principio activo. La naturaleza precisa del vehículo u otro material dependerá de la vía de administración, que puede ser oral, o por inyección, por ejemplo, intravenosa.

Composiciones farmacéuticas para administración por vía oral pueden estar en forma de comprimido, cápsula, polvo, líquida o semisólida. Un comprimido puede comprender un vehículo sólido, tal como gelatina o un adyuvante. Composiciones farmacéuticas líquidas generalmente comprenden un vehículo líquido, tal como agua, petróleo, aceites animales o vegetales, aceite mineral o aceite sintético. Pueden incluirse solución salina fisiológica, dextrosa u otra disolución de sacáridos o glicoles, tales como etilenglicol, propilenglicol o polietilenglicol.

Para inyección intravenosa, o inyección en el sitio de aflicción, el principio activo estará en forma de una disolución acuosa parenteralmente aceptable que está libre de pirógenos y tiene pH, isotonicidad y estabilidad adecuados. Aquellos de experiencia relevante en la materia pueden preparar bien disoluciones adecuadas usando, por ejemplo, vehículos isotónicos tales como inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de Ringer con lactato. Pueden incluirse conservantes, estabilizadores, tampones, antioxidantes y/u otros aditivos, según se requiera.

Una composición puede administrarse sola o en combinación con otros tratamientos, tanto simultáneamente como secuencialmente, dependiendo de la afección que vaya a tratarse.

Los miembros de unión específica de la presente invención pueden formularse en formas líquidas, semisólidas o sólidas dependiendo de las propiedades fisicoquímicas de la molécula y la vía de administración. Las formulaciones pueden incluir excipientes, o combinaciones de excipientes, por ejemplo: azúcares, aminoácidos y tensioactivos. Las formulaciones líquidas pueden incluir un amplio intervalo de concentraciones de anticuerpo y pH. Las formulaciones sólidas pueden producirse, por ejemplo, por liofilización, secado por pulverización o secado por tecnología de fluidos supercríticos. Las formulaciones de anti-NGF dependerán de la vía de administración prevista: por ejemplo, formulaciones para administración pulmonar pueden consistir en partículas con propiedades físicas que garantizan la penetración en el pulmón profundo tras la inhalación; formulaciones tópicas pueden incluir agentes modificadores de la viscosidad que prolongan el tiempo que el fármaco es residente en el sitio de acción. En ciertas realizaciones, el miembro de unión específica puede prepararse con un vehículo que protegerá al miembro de unión específica contra la rápida liberación tal como una formulación de liberación controlada que incluye implantes, parches transdérmicos y sistemas de administración microencapsulados. Pueden usarse polímeros biocompatibles biodegradables tales como etileno-acetato de vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y

ácido poliláctico. Muchos procedimientos para la preparación de tales formulaciones son conocidos para aquellos expertos en la materia. Véase, por ejemplo, Robinson, 1978.

La presente invención proporciona un procedimiento que comprende provocar o permitir la unión de un miembro de unión específica como se proporciona en el presente documento a NGF. *In vitro*, por ejemplo, en ELISA, transferencia Western, inmunocitoquímica, inmunoprecipitación, cromatografía de afinidad o ensayos basados en células tales como un ensayo de TF-1.

La cantidad de unión de miembro de unión específica a NGF puede determinarse. La cuantificación puede relacionarse con la cantidad de antígeno en una muestra de prueba, que puede ser de interés diagnóstico.

Un miembro de unión específica o molécula de anticuerpo según cualquier aspecto o realización de la presente invención se proporciona en un kit. En un kit tal, el miembro de unión específica o molécula de anticuerpo puede marcarse para permitir determinar su reactividad en una muestra, por ejemplo, como se describe adicionalmente más adelante. Los componentes de un kit son generalmente estériles y están en viales cerrados u otros recipientes. Los kits pueden emplearse en análisis de diagnóstico u otros procedimientos para los que son útiles las moléculas de anticuerpo. Un kit puede contener instrucciones para el uso de los componentes en un procedimiento, por ejemplo, un procedimiento según la presente invención. Materiales auxiliares para ayudar en o para permitir realizar un procedimiento tal pueden incluirse dentro de un kit.

Las reactividades de anticuerpos en una muestra pueden determinarse por cualquier medio apropiado. El radioinmunoensayo (RIA) es una posibilidad. El antígeno marcado radiactivo se mezcla con antígeno sin marcar (la muestra de prueba) y se deja unirse al anticuerpo. El antígeno unido se separa físicamente del antígeno sin unir y se determina la cantidad de antígeno radiactivo unido al anticuerpo. Cuanto más antígeno haya en la muestra de prueba, menos antígeno radiactivo se unirá al anticuerpo. También puede usarse un ensayo de unión competitiva con antígeno no radiactivo, usando antígeno o un análogo ligado a una molécula indicadora. La molécula indicadora puede ser un colorante de fluorocromo, fósforo o láser con características de absorción o emisión espectralmente aisladas. Fluorocromos adecuados incluyen fluoreceína, rodamina, ficoeritrina y Texas Red. Colorantes cromogénicos adecuados incluyen diaminobencidina.

Otros indicadores incluyen partículas coloidales macromoleculares o material particulado tal como perlas de látex que están coloreadas, magnéticas o paramagnéticas y agentes biológicamente o químicamente activos que pueden producir directamente o indirectamente señales detectables para ser visualmente observadas, electrónicamente detectadas o registradas de otro modo. Estas moléculas pueden ser enzimas, que catalizan reacciones que, por ejemplo, revelan, o cambian colores o producen cambios en las propiedades eléctricas. Pueden ser molecularmente excitables, de forma que las transiciones electrónicas entre estados de energía produzcan absorciones o emisiones espectrales características. Pueden incluir entidades químicas usadas conjuntamente con biosensores. Pueden emplearse sistemas de detección de biotina/avidina o biotina/estreptavidina y fosfatasa alcalina.

Las señales generadas por conjugados de anticuerpo individual-indicador pueden usarse para derivar datos absolutos o relativos cuantificables de la unión a anticuerpo relevante en muestras (normal y prueba).

La presente invención también proporciona el uso de un miembro de unión específica como antes para medir niveles de antígeno en un ensayo de competencia, es decir, un procedimiento de medición del nivel de antígeno en una muestra empleando un miembro de unión específica como se proporciona por la presente invención en un ensayo de competencia. Esto puede ser cuando no se requiera la separación física de antígeno unido de sin unir. El enlace de una molécula indicadora al miembro de unión específica de manera que se produzca un cambio físico u óptico en la unión es una posibilidad. La molécula indicadora puede generar directamente o indirectamente señales detectables y preferentemente medibles. El enlace de moléculas indicadoras puede ser directamente o indirectamente, covalentemente, por ejemplo, mediante un enlace peptídico o no covalentemente. El enlace mediante un enlace peptídico puede ser como resultado de expresión recombinante de una fusión de gen que codifica anticuerpo y molécula indicadora.

La presente invención también proporciona medir niveles de antígeno directamente, empleando un miembro de unión específica según la invención, por ejemplo, en un sistema de biosensor.

El modo de determinación de la unión no es una característica de la presente invención y aquellos expertos en la materia pueden elegir un modo adecuado según su preferencia y conocimiento general.

La competencia entre miembros de unión puede ensayarse fácilmente *in vitro*, por ejemplo, marcando una molécula indicadora específica para un miembro de unión que puede detectarse en presencia de otro(s) miembro(s) de unión sin marcar, para permitir la identificación de miembros de unión específica que se unen al mismo o un epítipo solapante.

La competencia puede determinarse, por ejemplo, usando ELISA en la que NGF se inmoviliza en una placa y un primer miembro de unión marcado junto con uno o varios de otros miembros de unión sin marcar se añaden a la

placa. La presencia de un miembro de unión sin marcar que compite con el miembro de unión marcado se observa por una disminución en la señal emitida por el miembro de unión marcado.

En la prueba para la competición puede emplearse un fragmento de péptido del antígeno, especialmente un péptido que incluye o consiste esencialmente de un epítipo de interés. Puede usarse un péptido que tiene la secuencia del epítipo más uno o más aminoácidos en cualquier extremo. Los miembros de unión específica según la presente invención pueden estar de forma que su unión a antígeno se inhiba por un péptido con o que incluye la secuencia dada. En la prueba de esto puede usarse un péptido con cualquier secuencia más uno o más aminoácidos.

Los miembros de unión específica que se unen a péptido específico pueden aislarse, por ejemplo, de una biblioteca de expresión en fago por inmunopurificación con el (los) péptido(s).

La presente invención proporciona además un ácido nucleico aislado que codifica un miembro de unión específica de la presente invención. El ácido nucleico puede incluir ADN y/o ARN. En un aspecto preferido, la presente invención proporciona un ácido nucleico que codifica una CDR o conjunto de CDR o dominio VH o dominio VL o sitio de unión a antígeno del anticuerpo o molécula de anticuerpo, por ejemplo, scFv o IgG4, de la invención como se ha definido anteriormente.

La presente invención también proporciona construcciones en forma de plásmidos, vectores, casetes de transcripción o de expresión que comprenden al menos un polinucleótido como antes.

La presente invención también proporciona una célula huésped recombinante que comprende una o más construcciones como antes. Un ácido nucleico que codifica cualquier CDR o conjunto de CDR o dominio VH o dominio VL o sitio de unión a antígeno del anticuerpo o molécula de anticuerpo, por ejemplo, scFv o IgG4 como se ha proporcionado, forma por sí mismo un aspecto de la presente invención, como un procedimiento de producción del producto codificado, procedimiento que comprende la expresión de ácido nucleico codificante para el mismo. La expresión puede lograrse convenientemente cultivando según condiciones apropiadas células huésped recombinantes que contienen el ácido nucleico. Tras la producción por expresión, un dominio VH o VL, o miembro de unión específica, puede aislarse y/o purificarse usando cualquier técnica adecuada, luego se usa según convenga.

Los miembros de unión específica, dominios VH y/o VL y moléculas de ácidos nucleicos codificantes y vectores según la presente invención, pueden proporcionarse aislados y/o purificados, por ejemplo, de su entorno natural, en forma sustancialmente pura o homogénea, o, en el caso de ácido nucleico, libre o sustancialmente libre de ácido nucleico o genes de distintos orígenes de la secuencia que codifica un polipéptido con la función requerida. El ácido nucleico según la presente invención puede comprender ADN o ARN y puede ser completamente o parcialmente sintético. Referencia a una secuencia de nucleótidos como se explica en el presente documento engloba una molécula de ADN con la secuencia especificada y engloba una molécula de ARN con la secuencia especificada en la que T está sustituido con U, a menos que el contexto lo requiera de otro modo.

Los sistemas para clonación y expresión de un polipéptido en una variedad de células huésped diferentes son muy conocidos. Células huésped adecuadas incluyen bacterias, células de mamífero, células vegetales, sistemas de levadura y de baculovirus y plantas y animales transgénicos. La expresión de anticuerpos y fragmentos de anticuerpos en células procariotas está muy establecido en la materia. Para una revisión véase, por ejemplo, Plückthun (1991). Un huésped bacteriano preferido común es *E. coli*.

La expresión en células eucariotas en cultivo también está disponible para aquellos expertos en la materia como una opción para la producción de un miembro de unión específica, por ejemplo, Chadd y Chamow (2001), Andersen y Krummen (2002), Larrick y Thomas (2001). Líneas celulares de mamífero disponibles en la materia para la expresión de un polipéptido heterólogo incluyen células de ovario de hámster chino (CHO), células HeLa, células de riñón de hámster bebé, células de melanoma de ratón NS0, células de mieloma de rata YB2/0, células renales embrionarias humanas, células de retina embrionaria humana y muchas otras.

Pueden elegirse o construirse vectores adecuados que contienen secuencias reguladoras apropiadas, que incluyen secuencias promotoras, secuencias terminadoras, secuencias de poliadenilación, secuencias potenciadoras, genes marcadores y otras secuencias, según convenga. Los vectores pueden ser plásmidos, por ejemplo, fagémido, o virales, por ejemplo, fago, según convenga. Para más detalles véase, por ejemplo, Sambrook y Russell (2001). Muchas técnicas conocidas y protocolos para la manipulación de ácido nucleico, por ejemplo, en la preparación de construcciones de ácidos nucleicos, mutagénesis, secuenciación, introducción de ADN en células y expresión génica y análisis de proteínas, se describen en detalle en Ausubel y col., 1988 y Ausubel y col., 1999.

Así, otro aspecto de la presente invención proporciona una célula huésped que contiene ácido nucleico como se ha desvelado en el presente documento. Una célula huésped tal puede estar *in vitro* y puede estar en cultivo. Una célula huésped tal puede estar *in vivo*. La presencia *in vivo* de la célula huésped puede permitir la expresión intracelular de los miembros de unión específica de la presente invención como "intracuerpos" o anticuerpos intracelulares. Los intracuerpos pueden usarse para terapia génica.

Todavía otro aspecto proporciona un procedimiento que comprende introducir tal ácido nucleico en una célula huésped. La introducción puede emplear cualquier técnica disponible. Para células eucariotas, técnicas adecuadas pueden incluir transfección con fosfato de calcio, DEAE-dextrano, electroporación, transfección y transducción mediada por liposomas usando retrovirus u otros virus, por ejemplo, variolovacuna o, para células de insecto, baculovirus. La introducción de ácido nucleico en la célula huésped, en particular una célula eucariota, puede usar un sistema viral o basado en plásmido. El sistema de plásmido puede mantenerse episómicamente o puede incorporarse en la célula huésped o en un cromosoma artificial. La incorporación puede ser tanto por integración al azar como elegida como diana de una o más copias en un único sitio o en múltiples sitios. Para células bacterianas, técnicas adecuadas pueden incluir transformación con cloruro de calcio, electroporación y transfección usando bacteriófago.

La introducción puede ir seguida de provocar o permitir la expresión del ácido nucleico, por ejemplo, cultivando células huésped en condiciones para la expresión del gen.

En una realización, el ácido nucleico de la invención está integrado en el genoma (por ejemplo, cromosoma) de la célula huésped. La integración puede promoverse por la inclusión de secuencias que promueven la recombinación con el genoma, según técnicas convencionales.

La presente invención también proporciona un procedimiento que comprende usar una construcción como se ha establecido anteriormente en un sistema de expresión con el fin de expresar un miembro de unión específica o polipéptido como antes.

Aspectos y realizaciones de la presente invención se ilustrarán ahora, a modo de ejemplo, con referencia a la siguiente experimentación y los dibujos adjuntos, en los que:

La figura 1 muestra curvas de concentración-inhibición para la neutralización de anticuerpos de NGF humano (figura 1A) y de rata (figura 1B) en el ensayo de movilización de calcio del receptor TrkA humano. Se compararon anticuerpos IgG4 humana para NGF con los anticuerpos para NGF comerciales G1131, Mab5260Z y MAB256 para la inhibición de la movilización de calcio intracelular provocada por NGF 1 nM. Los puntos de datos indican resultados de un único experimento y son media \pm DE de determinaciones por triplicado para cada concentración de anticuerpo.

La figura 2 muestra la inhibición de la movilización de calcio intracelular en células HEK-293 que expresan recombinantemente el receptor humano TrkA. Los anticuerpos IgG4 humana de potencia optimizada se evaluaron para la inhibición de respuestas provocadas por NGF 1 nM humano (figura 2A), de rata (figura 2B) y de ratón (figura 2C). Los puntos de datos indican resultados de un único experimento y son media \pm DE de determinaciones por triplicado para cada concentración de anticuerpo.

La figura 3 muestra el efecto inhibitorio de anticuerpos IgG4 humana para NGF en el ensayo de supervivencia de células PC12. La supervivencia de células se mantuvo por la presencia de NGF humano (figura 3A) o NGF de rata (figura 3B) 1 nM. Los datos indican media \pm DE para determinaciones por triplicado de un único experimento.

La figura 4 muestra la inhibición de la proliferación de células TF-1 mediada por NGF por anticuerpos IgG4 humana para NGF de la línea germinal y no de la línea germinal y el anticuerpo para NGF de referencia, MAB256. Las células se estimularon con NGF humano (figura 4A), NGF de rata (figura 4B) o NGF de ratón (figura 4C) 200 pM. Los datos representan la media \pm eem de determinaciones por triplicado de un único experimento.

La figura 5 muestra la falta de reactividad cruzada del anticuerpo IgG4 humana para NGF 1252A5 con las neurotrofinas BDNF, NT-3 y NT-4. Se adsorbieron 100 ng de neurotrofina por pocillo. Cada punto de datos representa la medida \pm DE de determinaciones por triplicado de un único experimento.

La figura 6 muestra curvas de unión saturantes para unión de 125 I-NGF humano con los anticuerpos IgG4 humana para NGF 1252A5 (figura 6A) y G1152H5 (figura 6B). Los valores de Kd calculados son 0,35 nM y 0,37 nM, respectivamente y son el resultado de un único experimento.

La figura 7 muestra curvas de unión saturantes para unión de 125 I-NGF de rata con los anticuerpos IgG4 humana para NGF 1252A5 (figura 7A) y G1152H5 (figura 7B). Los valores de Kd calculados son 0,44 nM y 0,50 nM, respectivamente y son el resultado de un único experimento.

La figura 8 muestra la inhibición dependiente de la concentración de la unión de 125 I-NGF humano (figura 8A) o de rata (figura 8B) a proteína de fusión de receptor TrkA, por anticuerpos IgG4 humana o de referencia. La concentración de NGF radiomarcado en cada pocillo de ensayo fue aproximadamente 150 pM. Los datos indican el resultado de un único experimento. Véanse también las tablas 6 y 7.

La figura 9 muestra la inhibición dependiente de la concentración de la unión de ^{125}I -NGF humano (figura 9A) o de rata (figura 9B) a proteína de fusión de receptor p75, por anticuerpos IgG4 humana o de referencia. La concentración de NGF radiomarcado en cada pocillo de ensayo fue aproximadamente 150 pM. Los datos indican el resultado de un único experimento. Véanse también las tablas 8 y 9.

La figura 10 muestra la inhibición relacionada con la dosis de hiperalgesia térmica inducida por carragenina en ratón, 48 h después de la administración sistémica de IgG4 humana anti-NGF, 1252A5.

Ejemplo 1

Aislamiento de scFv anti-NGF

Repertorio de anticuerpos scFv

Para las selecciones se usaron tres bibliotecas grandes de anticuerpos humanos Fv monocatenarios (scFv) clonadas en un vector de fagémido. Las bibliotecas se derivaron de (A) linfocitos del bazo (Hutchings, 2001), (B) una combinación de linfocitos de sangre periférica, linfocitos B de amígdalas y linfocitos B de médula ósea (Vaughan y col., 1996) y (C) las cadenas ligeras y regiones CDR3 de VH de A combinadas con la región estructural de la cadena pesada de la línea germinal DP47.

Selección de scFv

El procedimiento de selección de fagos usado fue esencialmente como se describe en Hutchings, arriba. scFv que reconocieron NGF se aislaron de bibliotecas de expresión en fago en una serie de ciclos de selección en NGF humano y de rata. En resumen, tubos Nunc Maxisorb se recubrieron con antígeno sin modificar. Los fagos se incubaron en el antígeno en un volumen total de 500 μl durante 1 h antes de lavar eliminando el fago sin unir. Los fagos unidos se rescataron entonces como se describe por Vaughan y col., arriba y se repitió el procedimiento de selección. Ayudando en el aislamiento de scFv con reactividad cruzada por ser humano/roedor se realizaron rondas alternas de selección en las isoformas de especie respectivas de NGF. Se realizó un máximo de cuatro rondas de selección con una biblioteca cualquiera usando esta estrategia de selección de isoformas alternante. Se usaron tanto β -NGF humano como de rata como antígeno inicial para las selecciones de la primera ronda.

Las salidas de las rondas 2-4 se priorizaron para cribado bioquímico basándose en el porcentaje de clones específicos para NGF aislados y la diversidad de secuencias de estos clones. El porcentaje de clones específicos para NGF se determinó en cada caso por ELISA de fagos. La diversidad de secuencias se determinó por secuenciación de ADN.

Protocolo de ELISA de fagos

Se prepararon cultivos de bacterias transducidas con fagos en 1 ml de medio 2xTY que contiene 100 $\mu\text{g/ml}$ de ampicilina y 50 $\mu\text{g/ml}$ de kanamicina con agitación a 30 $^{\circ}\text{C}$ durante 16 h. Se preparó sobrenadante de fagos por centrifugación del cultivo (10 min a 3000 rpm) y bloqueando con 3% en peso/volumen de leche en polvo en PBS durante 1 h. Entonces se añadieron fagos bloqueados a placas previamente recubiertas con (1 $\mu\text{g/ml}$) antígeno o antígeno irrelevante. Las placas se lavaron entre cada etapa con tres aclarados en PBS-Tween 20 (0,1% v/v), seguido de tres aclarados en PBS. Se detectaron fagos unidos por incubación con conjugado de peroxidasa de rábano picante (HRP)/anti-M13 (Amersham UK) diluido 1:5000 en 3% en peso/volumen de leche en polvo en PBS durante 1 h y se relevaron por incubación con sustrato de tetrametilbencidina (TMB) (Sigma). La reacción colorimétrica se detuvo después de un periodo apropiado añadiendo ácido sulfúrico 0,5 M. Las lecturas de absorbancia se tomaron a 450 nm. Los clones que se unieron específicamente al antígeno se identificaron por tener una señal en el antígeno superior a o igual a 5x la del antígeno irrelevante.

Secuenciación de ADN

Se obtuvo molde de ADN bicatenario para la secuenciación por PCR de scFv usando los cebadores FDTETSEQ24 (TTTGTGCTCTTTCCAGACGTTAGT - SEC ID N°: 534) y pUCreverse (AGCGGATAACAATTTACACAGG - SEC ID N°: 535). El exceso de cebador y dNTP de la PCR primaria se eliminaron usando placas de PCR de 96 pocillos Nucleofast de Macherey-Nagel (Millipore) según las recomendaciones del fabricante. Los genes de VH se secuenciaron con el cebador Lseq (GATTACGCCAAGCTTTGGAGC SEC ID N°: 536). Los genes de VL se secuenciaron con el cebador MYC Seq 10 (CTCTTCTGAGATGAGTTTGTG SEC ID N°: 537). Cada mezcla de reacción contuvo 20-40 ng de ADN, 3-20 pmoles de cebador y 4 μl de Big Dye Terminator V3.0 (Applied Biosystems, RU) en un volumen de 20 μl . Las reacciones de secuenciación consistieron en 25 ciclos de 96 $^{\circ}\text{C}$, 10 s; 50 $^{\circ}\text{C}$, 5 s; 60 $^{\circ}\text{C}$, 4 min. Las muestras se ejecutaron y se analizaron en un analizador de ADN 3700 de Applied Biosystems. Las áreas de ambigüedad se analizaron manualmente usando el software Continuity desarrollado internamente (Cambridge Antibody Technology, RU) y el software de manipulación de secuencias de ADN SeqEd (Applied Biosystems, RU).

Cribado bioquímico para scFv neutralizante de NGF

La salida del procedimiento de selección de fagos se cribó adicionalmente identificando clones que inhibieron la unión de NGF a una proteína de fusión del dominio extracelular de receptor TrkA.

Se prepararon muestras de scFv en bruto a partir de lisados periplásmicos de bacterias TG-1 de *E. coli* transfectadas con fago seleccionado para la evaluación en el ensayo de unión. Placas de 96 pocillos Nunc Maxisorb se recubrieron durante la noche con proteína de fusión del dominio extracelular de receptor TrkA humano (R&D Systems; concentración de recubrimiento; ensayo de NGF humano, 0,25 nM; ensayo de NGF de rata, 1 nM). Las placas de ensayo se lavaron con PBS / Tween 20, se bloquearon durante 2 h usando 1% de albúmina de suero bovino (BSA) en PBS y se lavaron de nuevo. Muestras de scFv se preincubaron durante 30 min con β -NGF recombinante humano o de rata 1 nM (R&D Systems) en 1% de BSA. Las muestras se transfirieron a un volumen de 100 μ l a placas de ensayo y se incubaron durante 60 min a temperatura ambiente. Las placas se lavaron y el NGF que siguió unido a las placas se marcó usando 0,3 μ g/ml de tanto biotina anti-NGF humano (Peprotech) como biotina anti-NGF de rata (R&D Systems) diluido en 1% de BSA, seguido de incubación durante 60 min a temperatura ambiente. Anti-NGF marcada con biotina se detectó usando el sistema de detección por fluorescencia resuelta en el tiempo DELFIA (Wallac). Brevemente, las placas se lavaron y se añadieron 100 μ l de estreptavidina Eu³⁺ a cada pocillo, diluida 1/1000 en tampón de ensayo DELFIA. Las placas se incubaron durante otros 60 min a temperatura ambiente y se lavaron con tampón de lavado DELFIA, seguido de la adición de 100 μ l de disolución de potenciación DELFIA a cada pocillo. Las placas se leyeron usando un lector de placas fluorimétrico Wallac Victor (longitud de onda de excitación 314 nm; longitud de onda de emisión 615 nm).

Los clones que inhibieron tanto la unión de NGF humano como de rata más del 70% como preparaciones de scFv de lisado periplásmico se volvieron a evaluar como scFv purificado en el ensayo de unión. Las preparaciones de scFv purificadas se prepararon como se describe en el ejemplo 3 del documento WO 01/66754. Las concentraciones de proteína de preparaciones de scFv purificadas se determinaron usando el procedimiento BCA (Pierce). El re-ensayo seleccionó los siguientes anticuerpos scFv que fueron potentes neutralizadores de la unión de NGF humano y de rata a la proteína de fusión del dominio extracelular de receptor TrkA humano:

1064F8 (SEC ID N° de VH: 2; SEC ID N° de VL: 7),

1022E3 (SEC ID N° de VH: 12; SEC ID N° de VL: 17),

1083H4 (SEC ID N° de VH: 22; SEC ID N° de VL: 27),

1021E5 (SEC ID N° de VH: 32; SEC ID N° de VL: 37),

1033G9 (SEC ID N° de VH: 42; SEC ID N° de VL: 47),

1016A8 (SEC ID N° de VH: 52; SEC ID N° de VL: 57),

1028F8 (SEC ID N° de VH: 62; SEC ID N° de VL: 67),

1033B2 (SEC ID N° de VH: 72; SEC ID N° de VL: 77),

1024C4 (SEC ID N° de VH: 82; SEC ID N° de VL: 87) y

1057F11 (SEC ID N° de VH: 92; SEC ID N° de VL: 97).

Ejemplo 2Expresión de anticuerpos IgG4 humana y evaluación funcional in vitro de potencia neutralizante de NGF

Los scFv neutralizantes de NGF 1064F8, 1022E3, 1083H4, 1021E5, 1033G9, 1016A8, 1028F8, 1033B2, 1024C4 y 1057F11 se volvieron a formatear como anticuerpos IgG4 humana y se ensayaron para potencia neutralizante de NGF en un sistema de ensayo de células completas.

Conversión de IgG

Se construyeron vectores para los clones de scFv más potentes permitiendo la re-expresión como anticuerpo completo IgG4 humana, esencialmente como se describe por Persic y col. (1997). Células EBNA-293 mantenidas en medio acondicionado se co-transfectaron con construcciones que expresaban dominios de cadena pesada y ligera. El anticuerpo completo se purificó del medio usando cromatografía de afinidad de proteína A (Amersham Pharmacia). Las preparaciones de anticuerpo purificadas se esterizaron por filtración y se guardan a 4 °C en

solución salina tamponada con fosfato (PBS) antes de la evaluación de la potencia *in vitro*. La concentración de proteína se determinó espectrofotométricamente según Mach y col. (1992).

Ensayo FLIPR de movilización de calcio intracelular

La potencia y eficacia de anti-IgG humanas neutralizando NGF se determinaron en un ensayo de movilización de calcio fluorescente basado en células. La potencia de anticuerpos humanos se comparó con anticuerpos de ratón anti-NGF humano (MAB256; R&D Systems), de rata anti-NGF de ratón (G1131; Promega) y de ratón anti-NGF de ratón (MAB5260Z; Chemicon). IgG anti-NGF se co-incubaron con β -NGF humano recombinante (Calbiochem, 480275) o β -NGF de rata recombinante (R&D Systems, 556-NG-100). El complejo se añadió entonces a células HEK293 que expresan receptores TrkA humanos recombinantes cargados con el colorante sensible al calcio, Fluo-4 y luego se monitorizó la fluorescencia dependiente de Ca^{2+} .

Células HEK (pico S, Edge Biosystems) transfectadas con TrkA humano recombinante (obtenido de M. Chao, Skirball Institute, NY) se cultivaron en medio Eagle modificado por Dulbecco (MEM, Cellgro, MT10-017-CV) complementado con 10% de suero bovino fetal (Hyclone, SH30071.03), 1,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de puromicina (Edge Biosystems, 80018) y 1% de penicilina-estreptomicina. Se recogieron células confluentes desplazando las células con solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (DPBS) y luego se cargaron con tampón de carga que contenía Fluo-4 6 μM (Molecular Probes) a 37 °C durante 1,5 h en presencia de un inhibidor del transporte de aniones (probenecid 2,5 mM en 1% de SBF/MEM). Después de lavar las células una vez con tampón de ensayo (probenecid 2,5 mM en 0,1% de BSA con Hank / HEPES), las células se sembraron sobre placas de 96 pocillos de fondo transparente recubiertas con poli-D-lisina (Costar nº 3904) a aproximadamente 60.000 células/pocillo en 120 μl . Las células se incubaron en la oscuridad durante 30 min a temperatura ambiente y las placas se centrifugaron entonces a 1.200 rpm (290 x g) durante 5 min. Antes de la prueba, las placas se pre-calentaron a 35 °C durante 20 min. Las IgG de prueba se ensayaron a 7 concentraciones en pocillos por triplicado. Treinta y cinco microlitros de 10X IgG anti-NGF y cantidades iguales de 2.55 NGF humano, de rata o de ratón 10 nM se pre-incubaron a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 h. Las placas que contienen las IgG pre-complejadas y las placas que contienen 100 μl /pocillo de tampón de ensayo se pre-calentaron a 35 °C durante 20 min antes de probar en el lector de placas de obtención de imágenes fluorimétricas (FLIPR; Molecular Devices). Tras la adición de 80 μl /pocillo de tampón de ensayo a la placa de células e incubación durante 5 min a 35 °C, 50 μl /pocillo de complejo anti-IgG humana / NGF diluido se añadieron a la placa de células en el FLIPR con monitorización continua de la fluorescencia dependiente de Ca^{2+} . La fluorescencia inducida por NGF se calculó como la diferencia entre la intensidad de fluorescencia de referencia justo antes de la adición de NGF y la mayor intensidad de fluorescencia se obtuvo en 2 minutos tras la adición de NGF. El promedio de los valores de fluorescencia inducida por NGF por triplicado en ausencia de anticuerpo se definieron como el 100% de movilización de calcio. En presencia de anticuerpo, el promedio \pm DE de valores de fluorescencia inducida por NGF por triplicado se calculó como porcentaje de la movilización de calcio de control. El porcentaje de los valores de movilización de calcio de control se representó en función del logaritmo de la concentración de IgG. Los valores de Cl_{50} se calcularon ajustando la función de dosis-respuesta sigmoide (pendiente variable) usando Prism (GraphPad).

Todos los anticuerpos probados mostraron inhibición relacionada con la concentración de la movilización de calcio intracelular provocada por NGF humano. El orden de importancia de la potencia para neutralización de NGF humano fue 1064F8 > 1022E3 > 1083H4 \geq 1033G9 \geq 1016A8 \geq 1028F8 \geq 1021E5 \geq 1033B2 >> 1024C4 >> 1057F11 (tabla 1). Cinco anticuerpos se evaluaron adicionalmente para neutralización funcional de NGF de rata y estos fueron aproximadamente equipotentes contra ambas isoformas de especies (figuras 1A y 1B; tabla 1).

Ejemplo 3

Aislamiento de anticuerpos IgG4 humana para NGF optimizados

Optimización de la potencia de scFv expresada en ribosoma

Se crearon grandes bibliotecas de muestras de ribosomas y se seleccionaron para scFv que reconoció específicamente NGF humano recombinante (R&D Systems), esencialmente como se describe en Hanes y col. (2000). Inicialmente, los clones 1064F8, 1022E3, 1083H4, 1021E5, 1033G9, 1016A8, 1028F8, 1033B2 y 1024C4 se convirtieron en formato de muestra de ribosomas, usándose los moldes posteriormente para la creación de bibliotecas. El clon 1057F11 no se eligió para la optimización de potencia y por tanto no se hizo un molde de muestra de ribosoma para este anticuerpo. Al nivel de ADN, se añadió un promotor T7 al extremo 5' para la eficiente transcripción para ARNm. Al nivel de ARNm, la construcción contuvo un sitio de unión al ribosoma procariota (secuencia de Shine-Dalgarno). En el extremo 3' de la cadena individual, el codón de terminación se eliminó y una parte de gIII se añadió actuando de espaciador (Hanes y col., arriba).

Las bibliotecas de muestras de ribosomas derivadas de 1064F8, 1022E3, 1083H4, 1021E5, 1033G9, 1016A8, 1028F8, 1033B2 y 1024C4 se crearon por mutagénesis de HCDR3 de scFv. Las reacciones de PCR se realizaron con Taq polimerasa de no corrección. Se realizaron selecciones basadas en la afinidad por lo que, tras la incubación

con la biblioteca, NGF humano biotinilado se acopló a perlas paramagnéticas recubiertas con estreptavidina (DynaM280). Los complejos terciarios unidos (ARNm-ribosoma-scFv) se recuperaron por separación magnética mientras que los complejos sin unir se lavaron. El ARNm que codifica scFv unido se rescató entonces por RT-PCR como se describe en Hanes y col. (arriba) y el procedimiento de selección se repitió con concentraciones decrecientes (100 nM - 10 pM durante cinco rondas) de NGF humano biotinilado presente durante la selección.

También se usó PCR propensa a error aumentando adicionalmente el tamaño de la biblioteca. Se empleó una tasa de error de 7,2 mutaciones por 1.000 pb (Diversify™, Clontech) durante la pauta de selección. Las reacciones de PCR propensa a error se realizaron antes de que comenzaran las selecciones en las rondas tres y cuatro usando concentraciones de NGF humano biotinilado de 1 nM y 0,1 nM, respectivamente.

Una proporción representativa de scFv de la salida de las rondas selección tres, cuatro y cinco se ligó en el vector pCantab6 (Vaughan y col., 1996) y se clonó en la cepa TG1 de *E. coli*. Una muestra de este scFv se secuenció por ADN como se describe en el ejemplo 1 confirmando la diversidad de secuencias de la salida antes de cribar *in vitro* para actividad neutralizante de NGF. Los clones se cribaron como scFv sin purificar en el ensayo de unión de proteína de fusión del dominio extracelular de NGF / receptor TrkA, como se describe en el ejemplo 1. La concentración de las preparaciones de scFv de lisado periplásmico en los ensayos se redujo al 0,5% - 5% del volumen de ensayo final y los clones que inhibieron tanto la unión de NGF humano como de rata >95% se aislaron para el posterior estudio. De esta forma se aisló un panel de neutralizadores de NGF de reactividad cruzada de potencia optimizada. Sorprendentemente, los neutralizadores de NGF más potentes se derivaron de los clones 1021E5 y 1083H4 parentales, que no fueron los más potentes de los anticuerpos parentales. Los clones optimizados se secuenciaron y se reensayaron como scFv purificado confirmando la potencia antes de volver a formatear una IgG4 humana como se describe en el ejemplo 2.

Los anticuerpos derivados del clon 1021E5 parental (SEC ID N° de VH: 32; SEC ID N° de VL: 37) y convertidos en formato de IgG4 humana fueron 1126F1 (SEC ID N° de VH: 102; SEC ID N° de VL: 107), 1126G5 (SEC ID N° de VH: 112; SEC ID N° de VL: 117), 1126H5 (SEC ID N° de VH: 122; SEC ID N° de VL: 127), 1127D9 (SEC ID N° de VH: 132; SEC ID N° de VL: 137), 1127F9 (SEC ID N° de VH: 142; SEC ID N° de VL: 147), 1131D7 (SEC ID N° de VH: 152; SEC ID N° de VL: 157), 1131H2 (SEC ID N° de VH: 162; SEC ID N° de VL: 167), 1132A9 (SEC ID N° de VH: 172; SEC ID N° de VL: 177), 1132H9 (SEC ID N° de VH: 182; SEC ID N° de VL: 187), 1133C11 (SEC ID N° de VH: 192; SEC ID N° de VL: 197), 1134D9 (SEC ID N° de VH: 202; SEC ID N° de VL: 207), 1145D1 (SEC ID N° de VH: 212; SEC ID N° de VL: 217), 1146D7 (SEC ID N° de VH: 222; SEC ID N° de VL: 227), 1147D2 (SEC ID N° de VH: 232; SEC ID N° de VL: 237), 1147G9 (SEC ID N° de VH: 242; SEC ID N° de VL: 247), 1150F1 (SEC ID N° de VH: 252; SEC ID N° de VL: 257), 1152H5 (SEC ID N° de VH: 262; SEC ID N° de VL: 267), 1155H1 (SEC ID N° de VH: 272; SEC ID N° de VL: 277), 1158A1 (SEC ID N° de VH: 282; SEC ID N° de VL: 287), 1160E3 (SEC ID N° de VH: 292; SEC ID N° de VL: 297), 1165D4 (SEC ID N° de VH: 302; SEC ID N° de VL: 307), 1175H8 (SEC ID N° de VH: 312; SEC ID N° de VL: 317), 1211G10 (SEC ID N° de VH: 322; SEC ID N° de VL: 327), 1214A1 (SEC ID N° de VH: 332; SEC ID N° de VL: 337), 1214D10 (SEC ID N° de VH: 342; SEC ID N° de VL: 347), 1218H5 (SEC ID N° de VH: 352; SEC ID N° de VL: 357) y 1230H7 (SEC ID N° de VH: 362; SEC ID N° de VL: 367).

Los anticuerpos derivados del clon parental 1083H4 (SEC ID N° de VH: 22; SEC ID N° de VL: 27) y convertidos en formato de IgG4 humana fueron 1227H8 (SEC ID N° de VH: 372; SEC ID N° de VL: 377) y 1230D8 (SEC ID N° de VH: 382; SEC ID N° de VL: 387).

Mutación de la línea germinal de regiones estructurales de 1133C11 derivando 1252A5 y otras variantes de 1021E5

El examen de la información de secuencias de CDR de VH y VL para clones optimizados derivados de 1021E5 resaltó que una gran proporción de estos anticuerpos contuvieron la secuencia de aminoácidos LNPSLTA (SEC ID N°: 531) en CDR3 de VH (es decir, aminoácidos 100A a 100G según el sistema de numeración de Kabat). Estos clones se muestran en la tabla 2a, resaltando cómo varían en la secuencia de aminoácidos en las regiones CDR de VH y VL, junto con un cálculo estimado de su potencia neutralizante de NGF cuando se ensayaron como scFv purificado. De estos clones, 1133C11 se diferenció en las regiones CDR de 1021E5 solo en los 7 aminoácidos consecutivos 100A a 100G como se ha descrito. Por tanto, 1133C11 se eligió para mutación de la línea germinal, primero confirmando que la potencia era retenida con la región estructural modificada y segundo permitiendo que se introdujeran posteriores mutaciones de CDR, si se desea, con el fin de generar otros anticuerpos de la línea germinal de interés del mismo linaje.

Las secuencias de VH y VL de aminoácidos derivadas de 1133C11 se alinearon con las secuencias de la línea germinal humana conocidas en la base de datos VBASE (Tomlinson [1997], MRC Centre for Protein Engineering, Cambridge, RU) y se identificó la línea germinal más próxima. La línea germinal más próxima para VH de 1133C11 se identificó como DP10, un miembro de la familia VH1. VH de 1133C11 tiene 5 cambios de aminoácidos de la línea germinal de DP10 dentro de regiones estructurales. La línea germinal más próxima para VL de 1133C11 se identificó como DPL5, un miembro de la familia VL1. VL de 1133C11 solo tiene 4 cambios de la línea germinal dentro de regiones estructurales. Las regiones estructurales de 1133C11 se devolvieron a la línea germinal por mutagénesis dirigida a sitio de scFv derivando el scFv 1252A5 (SEC ID N° de VH: 392; SEC ID N° de VL: 397). Este se convirtió en IgG4 humana como se ha descrito en el ejemplo 2. La mutación de la línea germinal de otras variantes de clones

derivadas de 1021E5 se logró introduciendo mutaciones de CDR en el esqueleto de IgG4 1252A5 de secuencias mutadas en la línea germinal. Este procedimiento produjo la generación de anticuerpos de secuencias minimizadas de la línea germinal G1152H5 (SEC ID N° de VH: 402; SEC ID N° de VL: 407), G1165D4 (SEC ID N° de VH: 412; SEC ID N° de VL: 417) y G1230H7 (SEC ID N° de VH: 422; SEC ID N° de VL: 427).

5

Ejemplo 4

Evaluación de anticuerpos IgG4 humana optimizados en el ensayo FLIPR de movilización de calcio intracelular

10 Se evaluaron anticuerpos IgG4 humana para NGF optimizados en un ensayo de movilización de calcio intracelular provocado por NGF en células que expresan recombinantemente el receptor TrkA humano, como se describe en el ejemplo 2. Los anticuerpos se ensayaron neutralizando actividad contra NGF humano, de rata y de ratón (figuras 2A, 2B y 2C; tabla 3).

15 La movilización de calcio intracelular provocada por NGF 1 nM se inhibió por todos los anticuerpos humanos optimizados probados. Anticuerpos optimizados mostraron valores de CI_{50} subnanomolares, representando en la mayoría de los casos un potenciamiento de más de cien veces de la potencia neutralizante de NGF con respecto a las IgG parentales (tabla 3). Potencias neutralizantes (CI_{50}) de anticuerpos IgG4 humana mutados en la línea germinal contra las isoformas de NGF humano, de rata y de ratón fueron, respectivamente:

20

1252A5 - 0,33 nM, 0,29 nM y 0,26 nM;

G1152H5 - 0,22 nM, 0,27 nM y 0,18 nM;

25 G1165D4 - 0,32 nM, 0,33 nM y 0,27 nM;

G1230H7 - 0,31 nM, 0,34 nM y 0,25 nM.

30 Estos resultados resaltan la eficiencia y valor de la técnica de expresión en ribosomas para la optimización de la potencia de anticuerpos. Un enfoque más convencional para la optimización de anticuerpos en el pasado ha sido generar bibliotecas de expresión en fago de anticuerpos scFv de variante. Este procedimiento es laborioso y más lento que el procedimiento de expresión en ribosomas, que frecuentemente significa que solo un único scFv parental se usa como punto de partida para la construcción de bibliotecas. La relativa facilidad de generación de bibliotecas de expresión en ribosomas permite optimizar simultáneamente múltiples padres de scFv y como se demuestra en el ejemplo 3, esto puede conducir al aislamiento de anticuerpos altamente potentes derivados de clones parentales que de otro modo habrían sido ignorados para la optimización.

35

Ejemplo 5

Evaluación de anticuerpos IgG4 humana optimizados en un ensayo de supervivencia de células PC12

En el ensayo de PC12, NGF mantiene la supervivencia de células PC12 de rata privadas de suero que expresan receptores TrkA y p75 nativos durante dos días. Los anticuerpos para NGF neutralizantes reducen la supervivencia de células medidas con azul de Alamar.

45

Células PC12 de feocromocitoma de rata se cultivaron en RPMI 1640 (Cellgro, 18040181) complementado con 5% de suero bovino fetal (JRH, 12103-78P), 10% de suero de caballo donante inactivado por calor (JRH, 12446-77P) y 1% de penicilina-estreptomycin. Las células se recogieron por trituración y luego se lavaron dos veces con RPMI 1640 sin suero que contiene 0,01% de BSA (Sigma, A7030). Las células se sembraron en placas de 96 pocillos recubiertas con colágeno de cola de rata (Biological Technology Institute, BT-274) a 50.000 células/pocillo en 120 μ l de medio sin suero con 0,01% de BSA. Se hicieron diluciones seriadas de 5X IgG anti-NGF humano usando medio sin suero y a la placa de células se añadieron 40 μ l/pocillo. Se añadieron 40 μ l/pocillo de β -NGF humano 0,5 nM (Calbiochem, 480275) o NGF recombinante de rata (R&D Systems, 556-NG-100) a la placa y el volumen total se llevó hasta 200 μ l/pocillo con medio sin suero. La muerte celular máxima se definió por 80 μ l/pocillo de medio sin suero en pocillos por triplicado. El 100% de supervivencia se definió por 40 μ l/pocillo de medio sin suero y 40 μ l/pocillo de NGF 0,5 nM en pocillos por triplicado. Las placas se incubaron a 37 °C en 5% de CO₂ durante 48 h. Midiendo la viabilidad celular se añadieron 22 μ l/pocillo de azul de Alamar y las placas se leyeron inmediatamente determinando la fluorescencia de referencia en cada pocillo con un lector de placas fluorimétrico (BMG) a 530 nm de longitud de onda de excitación y 590 nm de longitud de onda de emisión. Tras una incubación durante 6-7h a 37 °C, la placa se volvió a leer determinando la fluorescencia total. La fluorescencia del azul de Alamar se calculó como la diferencia entre las intensidades de fluorescencia de referencia y total. En presencia de anticuerpo, el promedio \pm DE de valores de fluorescencia por triplicado se calculó como porcentaje del promedio de 100% de los valores de fluorescencia de supervivencia por triplicado. El porcentaje de los valores de supervivencia de control se representó en función del logaritmo de la concentración de IgG. Los valores de CI_{50} se calcularon ajustando la función de dosis-respuesta sigmoide (pendiente variable) usando Prism (GraphPad).

65

Los resultados del ensayo de PC12 confirmaron adicionalmente el aumento de la potencia de anticuerpos IgG4 humana para NGF optimizados con respecto a sus IgG parentales. Los anticuerpos inhibieron NGF humano y la supervivencia de células PC12 mantenidas en NGF de rata de un modo relacionado con la concentración (figuras 3A y 3B; tabla 3). Pareció que la mutación de la línea germinal redujo la potencia neutralizante de NGF de los anticuerpos de prueba, particularmente contra la isoforma de NGF de rata. Por ejemplo, la CI_{50} media del anticuerpo G1152H5 de la línea germinal para la inhibición de la supervivencia de células mediada por NGF humano o de rata 1 nM fue 1,1 nM y 7,3 nM, respectivamente. A diferencia, la CI_{50} media para la neutralización de NGF humano o de rata 1 nM por 1152H5 (es decir, anticuerpo no de la línea germinal) fue 0,40 nM y 0,38 nM, respectivamente.

Ejemplo 6

Actividad neutralizante de NGF en un ensayo de proliferación de células TF-1

La línea celular TF-1 es una línea celular premieloide humana que puede estimularse para proliferar por factores de crecimiento exógenos y citocinas. Células TF-1 expresan el receptor TrkA humano y proliferan en respuesta a la activación con NGF. Se usó el ensayo de proliferación de células TF-1 caracterizando adicionalmente la potencia funcional *in vitro* de anticuerpos IgG4 humana para NGF neutralizantes.

Se obtuvieron células TF-1 de R&D Systems y se mantuvieron según protocolos suministrados. Los medios de ensayo comprendieron RPMI-1640 con GLUTAMAX I (Invitrogen) que contiene 5% de suero bovino fetal (Hyclone) y 1% de piruvato de sodio (Sigma). Antes de cada ensayo, las células TF-1 se sedimentaron por centrifugación a 300 x g durante 5 minutos, el medio se eliminó por aspiración y las células se resuspendieron en medio de ensayo. Este procedimiento se repitió tres veces con células resuspendidas a una concentración final de 10^5 /ml en medio de ensayo y se añadieron 100 μ l a cada pocillo de una placa de ensayo de cultivos de tejido de fondo plano de 96 pocillos dando la densidad de células final a 1×10^4 /pocillo. Las disoluciones de prueba de anticuerpos (por triplicado) se diluyeron dando una concentración de ensayo final de 1 μ g/ml en medio de ensayo y se valoraron 1:5 a través de la placa de ensayo. Como control negativo se usó un anticuerpo irrelevante (CAT-001) no dirigido a NGF. Además, se usó un anticuerpo monoclonal de referencia MAB256 (R&D Systems) como control positivo. Cincuenta microlitros de anticuerpos de prueba se añadieron entonces a cada pocillo, seguido de 50 μ l de NGF murino (forma 7S; Invitrogen), de rata (Sigma) o humano (Sigma) purificado nativo diluido dando una concentración de ensayo final de 200 pM. Se incubaron placas de ensayo durante 68 h a 37 °C en 5% de CO₂ en una cámara humidificada. Entonces se añadieron veinte microlitros de timidina tritiada (5,0 μ Ci/ml, NEN) a cada pocillo de ensayo y las placas de ensayo se devolvieron a la estufa de incubación durante otras 5 h. Las células se recogieron sobre placas de filtro de fibra de vidrio de 96 pocillos (Perkin Elmer) usando un colector de células. Entonces se añadió MicroScint 20TM (50 μ l) a cada pocillo de la placa de filtro y se cuantificó la incorporación de [³H]-timidina usando un contador de centelleo líquido de microplacas Packard TopCount. En presencia de anticuerpo, la incorporación de timidina (cuantificada como cuentas por minuto) se calculó como la diferencia entre las cuentas por minuto de referencia promedio (es decir, células no expuestas a NGF) y totales promedio (es decir, células estimuladas con NGF) y se expresó como porcentaje de proliferación máxima. El porcentaje de proliferación máxima se representó en función del logaritmo de la concentración de IgG. Los valores de CI_{50} se calcularon ajustando la función de dosis sigmoide (pendiente variable) usando GraphPad Prism.

Los anticuerpos IgG4 humana para NGF fueron potentes inhibidores de la proliferación de células TF-1 mediada por isoformas de NGF humano, de rata y de ratón (figuras 4A, 4B y 4C). Estos resultados demuestran que los anticuerpos derivados del linaje 1021E5 pueden alterar la señalización de NGF mediada por la activación de receptores de NGF humano nativos *in vitro*. Según la actividad observada de anticuerpos para NGF humano en el ensayo de supervivencia de células PC12 (ejemplo 5), los anticuerpos no de la línea germinal fueron más potentes que sus homólogos de la línea germinal en el ensayo de proliferación de TF-1 (tabla 3). Basándose en datos de la CI_{50} media, el orden de importancia de la potencia de los anticuerpos probados para la inhibición de la proliferación mediada por NGF humano 200 pM fue 1133C11 > 1152H5 > 1252A5 = G1152H5 >> MAB256.

Ejemplo 7

Reactividad cruzada de IgG anti-NGF con otras neurotrofinas

Se realizaron ELISA determinando la reactividad cruzada de las IgG anti-NGF para otras neurotrofinas. Los ELISA consistieron en el recubrimiento de placas con 100 ng/pocillo de NGF humano (R&D Systems, 256-GF), factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF; R&D Systems, 248-BD), neurotrofina-3 (NT-3; R&D Systems, 257-N3) o neurotrofina-4 (NT4; R&D Systems, 257-N4) a temperatura ambiente durante 5-6 h, seguido del bloqueo de las placas con 0,25% de HSA a 4 °C durante la noche. Se incubaron concentraciones crecientes de IgG anti-NGF, que oscilan de 0,03 - 10 nM, a temperatura ambiente durante 2 h permitiendo que se uniera a cada neurotrofina. Las IgG anti-NGF se detectaron con un anticuerpo policlonal anti-humano biotinilado (1:300) (Rockland 609-1602), fosfatasa alcalina ligada a estreptavidina (1:1000) y sustrato A fluorescente. Los controles positivos que demuestran que la neurotrofina se une a la placa utilizaron anticuerpos policlonales anti-humanos biotinilados comerciales (R&D

Systems, BAF 256 anti-NGF, BAM 648 anti-BDNF, BAF 267 anti-NT-3, BAF 268 anti-NT-4), que se detectaron directamente usando fosfatasa alcalina ligada a estreptavidina y posterior adición de sustrato A. la unión no específica se determinó usando pocillos recubiertos con BSA en lugar de neurotrofina. El revelado del producto se siguió con el tiempo 0 - 60 min después de la adición de sustrato A. Se usó IgG anti-NGF 1064F8 optimizando el ensayo. Para 1064F8 hubo revelado de producto lineal durante 15 min, que luego se estabilizó con el tiempo, probablemente debido al agotamiento del sustrato. Las reactividades cruzadas se calcularon como porcentaje de la unión específica a neurotrofina con respecto a NGF para todas las concentraciones de IgG. Para IgG de alta afinidad tales como 1064F8, el porcentaje de reactividades cruzadas se calcularon usando datos de revelado de producto de 15 min. Para IgG de baja afinidad tales como 1016A8, el porcentaje de reactividades cruzadas se calculó usando datos de revelado de producto de 60 min.

Se determinaron las reactividades cruzadas de siete anticuerpos IgG4 humana para NGF para BDNF, NT-3 y NT-4 con respecto a NGF. A las concentraciones probadas, los siete anticuerpos mostraron reactividad cruzada despreciable (tabla 4). Por ejemplo, con 1252A5 los mayores niveles de reactividad cruzada observados con NT-3, NT-4 y BDNF fueron del 1,1%, 0,9% y 1,4%, respectivamente (figura 5).

Ejemplo 8

Determinación de la afinidad de unión a NGF de anticuerpos para NGF humano

Las afinidades de unión a NGF de anticuerpos IgG4 humana para NGF se determinaron usando un formato de ensayo de unión a radioligando realizado a temperatura ambiente. Brevemente, se recubrieron FlashPlates (Perkin Elmer SMP200) con 100 µl/pocillo de 2,2 µg/ml de anticuerpo de cabra dirigido contra IgG humana (Sigma-Aldrich, RU) en solución salina tamponada con fosfato (PBS) durante 1 h. Los pocillos se lavaron con PBS y luego se bloquearon durante 1 h con 200 µl/pocillo de PBS que contiene 3% en peso/volumen de albúmina de suero bovino (BSA; Sigma-Aldrich, RU). Los pocillos se lavaron con PBS y se añadieron 10 ng de anticuerpo para NGF humano a cada pocillo en un volumen de 0,1 ml de PBS que contiene 0,5% en peso/volumen de BSA. Tras la incubación durante 1 h, las placas se lavaron con PBS.

Se obtuvieron NGF humano y de rata radioyodado de Amersham UK (125 I-NGF humano, nº de cat. de Amersham IM286; 125 I-NGF de rata, β -NGF de rata recombinante marcado por el cliente se compró de R&D Systems, nº de cat. 556-GF-100). Cada isoforma de 125 I-NGF se diluyó seriadamente en tampón de ensayo (PBS que contiene 0,5% en peso/volumen de BSA y 0,05% en v/v de Tween 20) y se añadieron muestras de 100 µl por duplicado a la placa de ensayo dando una medida de 'unión total' con respecto al intervalo de concentración 2 pM-15 nM. La unión no específica (UNE) se determinó a cada concentración de 125 I-NGF midiendo la unión en presencia de un gran exceso de NGF no radiomarcado. Los pocillos de UNE contuvieron 125 I-NGF (2 pM-15 nM) junto con una concentración final de 500 nM de β -NGF humano sin marcar (R&D Systems, nº de cat. 256-GF-100) o β -NGF de rata (R&D Systems, nº de cat. 556-GF-100), según convenga. Las placas se incubaron durante la noche y los pocillos se contaron durante 1 min en un contador gamma (TopCount NXT, Perkin Elmer). La unión específica se calculó según la fórmula 'unión específica = unión total - unión no específica'. Se representaron las curvas de unión y los parámetros de unión se determinaron según un modelo de unión de un sitio de saturación usando el software Prism (GraphPad Software Inc., EE.UU.).

125 I-NGF humano y de rata mostraron unión de alta afinidad saturable a los anticuerpos IgG4 humana para NGF 1252A5 y G1152H5 (figuras 6 y 7). Los valores de Kd calculados para la interacción por unión con 125 I-NGF humano fueron 0,35 nM para 1252A5 y 0,37 nM para G1152H5. Los valores de Kd para la unión de 125 I-NGF de rata fueron 0,44 nM para 1252A5 y 0,50 nM para G1152H5.

Ejemplo 9

Determinación de valores de Ki para la inhibición de la unión de NGF a receptores TrkA y p75 humanos

Los experimentos se realizaron determinando si los anticuerpos 1252A5 y G1152H5 mostraban o no inhibición diferencial de la unión de NGF a receptores TrkA y p75. Los experimentos de unión por competencia se diseñaron con el fin de calcular los valores de la constante de inhibición de la unión (Ki). Las CI_{50} se calcularon para inhibición mediada por anticuerpo de unión de NGF humano o de rata radiomarcado a proteínas de fusión de receptor TrkA o p75 humano. Los valores de Ki se derivaron entonces usando la ecuación de Cheng-Prusoff.

Las proteínas de fusión de receptores TrkA y p75 humanos (R&D Systems) se diluyeron en PBS con Dulbecco (Gibco) a concentraciones finales de 10 nM y 0,6 nM, respectivamente. Placas de microtitulación de 96 pocillos blancas de Maxisorp Nunc (Nalge Nunc) se recubrieron durante la noche a 4 °C con 100 µl/pocillo de la disolución de receptor TrkA o p75 diluida. Las placas se lavaron 3 veces con PBS-Tween 20 y luego se bloquearon con 200 µl/pocillo de 3% en peso/volumen de albúmina de suero bovino (BSA) en PBS. Las placas se lavaron después de 1 h de incubación a temperatura ambiente. Los anticuerpos de prueba se diluyeron a la concentración deseada en tampón de ensayo (0,5% en peso/volumen de BSA y 0,05% en v/v de Tween 20 en PBS). Como control negativo se

usó un anticuerpo irrelevante, no dirigido hacia NGF, mientras que NGF no radiomarcado se usó como inhibidor de referencia de la unión a radioligando. Se prepararon pocillos por duplicado para cada concentración de muestra de prueba. Se diluyó ^{125}I -NGF humano o de rata (Amersham Biosciences) con tampón de ensayo de forma que la concentración final en los pocillos de ensayo, cuando se mezcló con muestra de prueba, fuera 150 pM en un volumen de ensayo total de 100 μl . Las placas de ensayo se incubaron a temperatura ambiente durante 2 h antes de lavarse con PBS/Tween 20 eliminando ^{125}I -NGF sin unir. La radiomarca unida se cuantificó mediante la adición de 100 μl /pocillo de Microscint 20 (Perkin Elmer), seguido de recuento usando un contador de centelleo líquido de microplacas Packard TopCount. Los datos se representaron y se analizaron usando el software Graphpad Prism calculando valores de CI_{50} para cada experimento y derivando K_i correspondiente según la ecuación de Cheng-Prusoff:

$$\text{K}_i = \text{CI}_{50} / (1 + \text{D} / \text{K}_d)$$

en la que:

D = la concentración de NGF en el ensayo (nominalmente 150 pM, pero se determinaron concentraciones de ensayo reales para cada experimento)

K_d = la afinidad de NGF por el receptor TrkA o p75 según condiciones de ensayo idénticas. Esta se determinó por análisis de unión de saturación de la unión de ^{125}I -NGF a receptores TrkA y p75 en experimentos separados.

Todos los anticuerpos evaluados, salvo el control de IgG4 humana, inhibieron la unión de ^{125}I -NGF humano y de rata a receptores TrkA y p75 humanos (figuras 8 y 9; tabla 5). La tabla 6 muestra valores de CI_{50} y K_i calculados a partir de los datos mostrados en la figura 8A; la tabla 7 muestra valores de CI_{50} y K_i calculados a partir de los datos mostrados en la figura 8B; la tabla 8 muestra valores de CI_{50} y K_i calculados a partir de los datos mostrados en la figura 9A; la tabla 9 muestra valores de CI_{50} y K_i calculados a partir de los datos mostrados en la figura 9B. El anticuerpo 1252A5 mostró coherentemente la mayor potencia de inhibición de la unión a ^{125}I -NGF. De forma interesante, los valores de la constante de inhibición de la unión determinados para la inhibición mediada por 1252A5 de la unión de NGF a receptores TrkA y p75 fueron significativamente diferentes. Así, la pK_i media calculada para la inhibición de NGF humano que se une a TrkA y p75 fue $10,26 \pm 0,08$ y $9,85 \pm 0,04$, respectivamente ($P < 0,01$, prueba de la t de Student; ambos $n=3$). La pK_i media calculada para la inhibición de NGF de rata a receptores TrkA y p75 fue $9,79 \pm 0,04$ y $9,55 \pm 0,03$, respectivamente ($P < 0,05$, prueba de la t de Student; ambos $n=3$). Este resultado sugiere que 1252A5 es un inhibidor preferencial de la interacción entre NGF y el receptor TrkA, e inesperadamente contrasta con los resultados obtenidos con G1152H5 para los que no hubo diferencia significativa entre valores de pK_i correspondientes (tabla 5).

Ejemplo 10

Actividad antihiperálgica de anticuerpos IgG4 humana para NGF

La actividad antihiperálgica de anticuerpos para NGF se evaluó en un modelo de ratón de hipersensibilidad térmica inducida por carragenina. Ratones macho (20-25 g de peso corporal) se aclimataron inicialmente al aparato de prueba durante 2 h. Al día siguiente se determinaron las mediciones de referencia de la sensibilidad a estimulación térmica de ambas patas traseras. Se aplicó una fuente de calor concentrado sobre la superficie plantar de la pata y se registró la latencia a la retirada, según el método de Hargreaves y col. (1988). Se calcularon valores de referencia como la media de determinaciones por triplicado para cada pata, registrados separados 10 min. Entonces, los ratones recibieron una inyección intraperitoneal de anticuerpo IgG4 humana neutralizante para NGF o anticuerpo nulo del mismo isotipo de control en solución salina tamponada con vehículo de fosfato (PBS). Veinticuatro horas después se indujo hiperálgia inflamatoria por inyección subplantar de carragenina (2% en peso/volumen en PBS; volumen de inyección de 30 μl). Después de otro periodo de 24 h, las latencias de retirada se determinaron de nuevos para patas traseras inflamadas y no inflamadas.

La hiperálgia térmica observada 24 h después de la inyección de carragenina se inhibió dependientemente de la dosis por pretratamiento de ratones con el anticuerpo IgG4 humana para NGF 1252A5 (figura 10).

Referencias

Al-Lazikani y col. Journal Molecular Biology (1997) 273(4), 927-948

Aloe, L. y Tuveri, M.A. (1997) Clin Exp Rheumatol, 15(4): 433-8.

Amann, R. y Schuligoi R. (2000) Neurosci Lett, 278(3): 173-6.

Andersen DC y Krummen L (2002) Current Opinion in Biotechnology 13: 117

Ausubel y col. eds., Short Protocols in Molecular Biology: A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, 4ª edición 1999

Bagshawe K.D. y col. (1991) Antibody, Immunoconjugates and Radiopharmaceuticals 4: 915-922

Barbas y col., 1994, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 91:3809-3813

Bennett, D.L. y col. (1998) Eur J Neurosci, 10(4): 1282-91.

Bennett, D.L. (2001) Neuroscientist, 7(1): 13-7.

Bergmann I. y col., Neurosci Lett., 255(2) 87-90, 1998

Bird y col. Science, 242, 423-426, 1988;

de Castro, F. y col. (1998) Eur J Neurosci, 10(1): 146-52.

Chadd HE and Chamow SM (2001) Current Opinion in Biotechnology 12: 188-194

Cho, H.J. y col. (1996) Brain Res, 716(1-2): 197-201.

Chothia y col. Science, 223,755-758 (1986)

Chothia C. y col. Journal Molecular Biology (1992) 227, 799-817

Current Protocols in Molecular Biology, segunda edición, Ausubel y col. eds., John Wiley & Sons, 1988

Denison David G. T. (Editor), Christopher C. Holmes, Bani K. Mallick, Adrian F. M. Smith. Bayesian Methods for Nonlinear Classification and Regression (Wiley Series in Probability and Statistics). John Wiley & Sons; (julio de 2002), ISBN: 0471490369

Fjell, J. y col. (1999) J Neurosci Res, 57(1): 39-47.

Garaci, E. y col. (2003) Proc Natl Acad Sci USA, 100(15): 8927-8932.

Ghose, Arup K. y Viswanadhan, Vellarkad N.. Combinatorial Library Design and Evaluation Principles, Software, Tools, and Applications in Drug Discovery. ISBN: 0-8247-0487-8

Gram y col., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 89:3576-3580

Guex, N. y Peitsch, M.C. Electrophoresis (1997) 18, 2714-2723

Hanes y col., Methods in Enzymology, 328: 24, (2000)

Hargreaves y col., Pain, 32: 77 (1988)

Heumann, R. y col. (1987) J Cell Biol, 104(6): 1623-31.

Holliger, P. y Winter G. Current Opinion Biotechnol 4, 446-449 1993

Holliger, P. y col. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 6444-6448, 1993

Holt y col. (2003) Trends in Biotechnology 21, 484-490

Hongo, J.S. y col. (2000) Hybridoma 19(3): 215-227.

Hoyle, G.W. (2003) Cytokine Growth Factor Rev, 14(6): 551-8.

Hu, S. y col. Cancer Res., 56, 3055-3061, 1996.

Huang, E.J. y Reichardt, L.F. (2001) Ann Rev Neurosci, 24: 677-736.

Huston y col. PNAS USA, 85, 5879-5883, 1988

Hutchings, in Antibody Engineering, Kontermann and Dubel eds., Springer, Berlin, pág. 93-108 [2001]

- Indo, Y. (2002) Clin Auton Res, 12 Suppl 1: I20-32.
- Jagger, S.I. y col. (1999) Br J Anaesth, 83(3): 442-8.
- 5 Kabat, E.A. y col. Sequences of Proteins of Immunological Interest. 4ª edición. US Department of Health and Human Services. 1987
- Kabat, E.A. y col. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5ª edición. US Department of Health and Human Services, Public Service, NIH, Washington.
- 10 Kandel, Abraham y Backer, Eric. Computer-Assisted Reasoning in Cluster Analysis. Prentice Hall PTR, (11 de mayo de 1995), ISBN: 0133418847
- 15 Kay, B.K., Winter, J. y McCafferty, J. (1996) Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual, San Diego: Academic Press.
- Knappik y col. J. Mol. Biol. (2000) 296, 57-86
- Koltzenburg, M. y col. (1999) Eur J Neurosci, 11(5): 1698-704.
- 20 Kontermann, R y Dubel, S, Antibody Engineering, Springer-Verlag New York, LLC; 2001, ISBN: 3540413545.
- Krebs y col. Journal of Immunological Methods 254 2001 67-84
- 25 Krzanowski, Wo jtek. Principles of Multivariate Analysis: A User's Perspective (Oxford Statistical Science Series, nº 22 (papel)). Oxford University Press; (diciembre de 2000), ISBN: 0198507089
- Larrick JW y Thomas DW (2001) Current Opinion in Biotechnology 12:411-418.
- 30 Ledermann J.A. y col. (1991) Int. J. Cancer 47: 659-664
- Lommatzsch, M. y col. (2003) Ann NY Acad Sci, 992: 241-9.
- Lowe, E.M. y col. (1997) Br J Urol, 79(4): 572-577.
- 35 Ma, Q.P. and Wo olf, C.J. (1997) Neuroreport, 8(4): 807-10.
- Mach y col., Analytical Biochemistry, 200: 74, (1992)
- 40 Mamet, J. y col. (2003) J Biol Chem, 278(49): 48907-13.
- Marks y col., Bio/Technology, 1992, 10:779-783
- 45 McArthur, J.C. y col. (2000) Neurology, 54(5): 1080-8.
- McCafferty y col. (1990) Nature, 348, 552-554
- Mendell, L.M. y Arvanian, V.L. (2002) Brain Res Rev, 40(1-3): 230-9.
- 50 Mendez, M. y col. (1997) Nature Genet, 15(2): 146-156.
- Nakagawara, A. (2001) Cancer Lett, 169(2): 107-14.
- Norman y col. Applied Regression Analysis. Wiley-Interscience; 3ª edición (abril de 1998) ISBN: 0471170828
- 55 Owo labi, J.B. y col. (1999) J Pharmacol Exp Ther, 289(3): 1271-6.
- Persic y col., Gene, 187: 9, (1997)
- 60 Petty, B.G. y col. (1994) Ann Neurol, 36(2): 244-6.
- Plevry B. y Plevry A., (2000) Analgesia: Markets and Therapies, ISBN 1860674143
- Plückthun, A. Bio/Technology 9: 545-551 (1991)
- 65 Pozza, M. y col. (2000) J Rheumatol, 27(5): 1121-7.

- Priestley, J.V. y col. (2002) *Can J Physiol Pharmacol*, 80(5): 495-505.
- Qiao, L.Y. y Vizzard, M.A. (2002) *J Comp Neurol*, 454(2): 200-11.
- 5 Ramer, M.S. y col. (1998) *Neurosci Lett*, 251(1): 53-6.
- Ramer, M.S. y col. (1999) *Pain*, Suppl 6: S111-20.
- 10 Reiter, Y. y col. *Nature Biotech*, 14, 1239-1245, 1996
- Ridgeway, J. B. B. y col. *Protein Eng.*, 9, 616-621, 1996
- 15 Ro, L.S. y col. (1999) *Pain*, 79(2-3): 264-74.
- Robinson, J. R. ed., *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1978
- 20 Sah, D.W. y col. (2003) *Nat Rev Drug Discov*, 2(6): 460-72.
- Sambrook y Russell, *Molecular Cloning: a Laboratory Manual: 3ª edición*, 2001, Cold Spring Harbor Laboratory Press
- Sammons, M.J. y col. (2000) *Brain Res*, 876(1-2): 48-54.
- 25 Schier y col., 1996, *J. Mol. Biol.* 263:551-567
- Stemmer, *Nature*, 1994, 370:389-391
- Vaughan y col., *Nature Biotechnology* 14 309-314, 1996.
- 30 Voet y Voet, *Biochemistry*, 2ª edición, (Wiley) 1995.
- Ward, E.S. y col., *Nature* 341, 544-546 (1989)
- 35 Whitelegg, N.R.u. y Rees, A.R (2000). *Prot. Eng.*, 12, 815-824
- Witten, Ian H. y Frank, Eibe. *Data Mining: Practical Machine Learning Tools and Techniques with Java Implementations*. Morgan Kaufmann; (11 de octubre de 1999), ISBN: 1558605525
- 40 Wo Id y col. *Multivariate data analysis in chemistry. Chemometrics - Mathematics and Statistics in Chemistry* (Ed.: B. Kowalski), D. Reidel Publishing Company, Dordrecht, Los Países Bajos, 1984 (ISBN 90-277-1846-6)
- Wo olf, C.J. (1996) *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 351(1338): 441-8.
- 45 Yasuda, H. y col. (2003) *Prog Neurobiol*, 69(4): 229-85.
- Zhang YH, Nicol GD. *Neurosci Lett*. 2004 Aug 12; 366(2):187-92.

Tabla 1: Potencia neutralizante de anticuerpos IgG4 humana para NGF en el ensayo de movilización de calcio

Anticuerpo	CI ₅₀ de NGF humano (nM)	CI ₅₀ de NGF de rata (nM)
Mab256	0,76 ± 0,15 ^a	0,79 ± 0,08 ^b
1064F8	2,5 ± 0,6 ^c	5,5
1022E3	18 ± 6 ^c	14
1083H4	30	61 ^e
1021E5	76	75 ^e
1033G9	55 ± 20 ^c	26
1016A8	65 ± 12 ^b	14
1028F8	73	ND
1033B2	85	ND

1024C4

410 ± 120*^c

565*

1057F11

3700*

ND

Los datos indican media de dos determinaciones separadas, salvo ^an=14, ^bn=12, ^cn=3, ^dn=4 (media ± eem) y ^en=1. *Valores determinados por extrapolación. ND = no determinado.

Tabla 2a: CDR de clones optimizados derivados de 1021E5 que contienen la secuencia LNPSLTA (SEC ID N°: 531) de HCDR3

Identificación de Ehit	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3	IC50 de scFv en ensayo de unión a NGF (nM)	IC50 de scFv en ensayo de unión a NGF (nM)	N
LOT1021E5	T Y G I S G Y I F I F D T G N S A Q S F Q C S S R I Y D Y A G G D H Y Y D M D V		L N P S L T A	S G S S E N I G N N Y V E D N N K R P S G T H D S L S A V V			94	289	5
LOT1131H02			L N P S L T A	T			<0.01	0.09	1
LOT1132H09			L N P S L T A		D		0.64	0.69	2
LOT1133C11			L N P S L T A			T	1.03	1.24	2
LOT1134D09			L N P S L T A				0.14	0.20	4
LOT1146D07			L N P S L T A			G	0.23	0.02	2
LOT1147A03			L N P S L T A		G		2.36	0.14	1
LOT1147D02	V		L N P S L T A				<0.01	0.10	1
LOT1147F02	V		L N P S L T A				0.76	1.04	2
LOT1147G09			L N P S L T A				0.25	0.01	2
LOT1149D09	A		L N P S L T A				0.01	0.12	1
LOT1150D09			L N P S L T A				0.70	0.14	1
LOT1150F01			L N P S L T A				0.20	0.16	2
LOT1152H09			L N P S L T A				0.20	0.54	1
LOT1152D05			L N P S L T A				0.67	0.09	1
LOT1152S10			L N P S L T A				0.23	0.05	2
LOT1156D08			L N P S L T A				0.32	1.05	1
LOT1160D03			L N P S L T A				0.14	0.22	1
LOT1162D04			L N P S L T A				0.11	0.29	1
LOT1215A06			L N P S L T A				1.43	0.08	1
LOT1219D08			L N P S L T A				<0.01	0.03	1
LOT1219C09			L N P S L T A				0.06	0.11	1

- 5 Las columnas a la derecha de la tabla muestran un cálculo estimado de las potencias neutralizantes de NGF (CI50) para cada clon. Se ensayaron scFv purificados en un ensayo de unión a NGF como se describió en el ejemplo 3.

Tabla 2b: SEC ID N°s correspondientes a secuencias de CDR de clones mostrados en la tabla 2a

	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
LOT1021E05	SEC ID N°: 33	SEC ID N°: 34	SEC ID N°: 35	SEC ID N°: 38	SEC ID N°: 39	SEC ID N°: 40
LOT1131H02	SEC ID N°: 163	SEC ID N°: 164	SEC ID N°: 165	SEC ID N°: 168	SEC ID N°: 169	SEC ID N°: 170
LOT1132H09	SEC ID N°: 183	SEC ID N°: 184	SEC ID N°: 185	SEC ID N°: 188	SEC ID N°: 189	SEC ID N°: 190
LOT1133C11	SEC ID N°: 193	SEC ID N°: 194	SEC ID N°: 195	SEC ID N°: 198	SEC ID N°: 199	SEC ID N°: 200
LOT1134D09	SEC ID N°: 203	SEC ID N°: 204	SEC ID N°: 205	SEC ID N°: 208	SEC ID N°: 209	SEC ID N°: 210
LOT1146D07	SEC ID N°: 223	SEC ID N°: 224	SEC ID N°: 225	SEC ID N°: 228	SEC ID N°: 229	SEC ID N°: 230
LOT1147A03	SEC ID N°: 433	SEC ID N°: 434	SEC ID N°: 435	SEC ID N°: 438	SEC ID N°: 439	SEC ID N°: 440
LOT1147D02	SEC ID N°: 233	SEC ID N°: 234	SEC ID N°: 235	SEC ID N°: 238	SEC ID N°: 239	SEC ID N°: 240
LOT1147F02	SEC ID N°: 443	SEC ID N°: 444	SEC ID N°: 445	SEC ID N°: 448	SEC ID N°: 449	SEC ID N°: 450
LOT1147G09	SEC ID N°: 243	SEC ID N°: 244	SEC ID N°: 245	SEC ID N°: 248	SEC ID N°: 249	SEC ID N°: 250
LOT1149D09	SEC ID N°: 453	SEC ID N°: 454	SEC ID N°: 455	SEC ID N°: 458	SEC ID N°: 459	SEC ID N°: 460
LOT1150D09	SEC ID N°: 463	SEC ID N°: 464	SEC ID N°: 465	SEC ID N°: 468	SEC ID N°: 469	SEC ID N°: 470
LOT1150F01	SEC ID N°: 253	SEC ID N°: 254	SEC ID N°: 255	SEC ID N°: 258	SEC ID N°: 259	SEC ID N°: 260

LOT1150G08	SEC ID Nº: 473	SEC ID Nº: 474	SEC ID Nº: 475	SEC ID Nº: 478	SEC ID Nº: 479	SEC ID Nº: 480
LOT1152D05	SEC ID Nº: 483	SEC ID Nº: 484	SEC ID Nº: 485	SEC ID Nº: 488	SEC ID Nº: 489	SEC ID Nº: 490
LOT1152G10	SEC ID Nº: 493	SEC ID Nº: 494	SEC ID Nº: 495	SEC ID Nº: 498	SEC ID Nº: 499	SEC ID Nº: 500
LOT1156G06	SEC ID Nº: 503	SEC ID Nº: 504	SEC ID Nº: 505	SEC ID Nº: 508	SEC ID Nº: 509	SEC ID Nº: 510
LOT1160E03	SEC ID Nº: 293	SEC ID Nº: 294	SEC ID Nº: 295	SEC ID Nº: 298	SEC ID Nº: 299	SEC ID Nº: 300
LOT1165D04	SEC ID Nº: 303	SEC ID Nº: 304	SEC ID Nº: 305	SEC ID Nº: 308	SEC ID Nº: 309	SEC ID Nº: 310
LOT1215A06	SEC ID Nº: 513	SEC ID Nº: 514	SEC ID Nº: 515	SEC ID Nº: 518	SEC ID Nº: 519	SEC ID Nº: 520
LOT1218H05	SEC ID Nº: 353	SEC ID Nº: 354	SEC ID Nº: 355	SEC ID Nº: 358	SEC ID Nº: 359	SEC ID Nº: 360
LOT1219D09	SEC ID Nº: 523	SEC ID Nº: 524	SEC ID Nº: 525	SEC ID Nº: 528	SEC ID Nº: 529	SEC ID Nº: 530

Tabla 3: Potencias neutralizadoras de NGF de anticuerpos IgG4 humana optimizados en tres ensayos de función de NGF en células completas

IgG		CI ₅₀ de inmovilización de calcio FLIPR (nM)			CI ₅₀ de supervivencia de células PC12 (nM)		CI ₅₀ de proliferación de células TF-1 (nM)		
Clon	Parental	NGF humano	NGF de rata	NGF de ratón	NGF humano	NGF de rata	NGF humano	NGF de rata	NGF de ratón
1021E5	-	76 a	75	47	1300 ^j				
1083H4	-	30 ^a	61	54	1100 ^j				
1126F1	1021E5	0,35	0,15	0,22	2,9				
1126G5	1021E5	0,23	0,16	0,16	1,50				
1126H5	1021E5	0,38	0,15	0,23	8,7				
1127D9	1021E5	0,40	0,22	0,21	0,57				
1127F9	1021E5	0,36	0,14	0,20	0,59				
1131D7	1021E5	117	37	71	670				
1131H2	1021E5	0,27	0,11	0,12	0,58				
1132A9	1021E5	0,39	0,25	0,33	0,90				
1132H9	1021E5	0,35	0,13	0,16	0,55				
1133C11	1021E5	0,45 ^a	0,30 ^a	0,28 ^a	0,53 ± 0,13 ^b	0,42 ± 0,07 ^b	0,10 ± 001 ^d	0,12 ± 0,02 ^d	0,10 ± 0,02 ^d
1134D9	1021E5	0,31 ^a	0,14 ^a	0,16 ^a	0,54				
1145D1	1021E5	0,36	0,17	0,24	0,66				
1146D7	1021E5	0,38	0,33	0,31	0,48				
1147D2	1021E5	0,36	0,21	0,24	0,51				
1147G9	1021E5	0,30 ± 0,04 ^b	0,21 ± 0,02 ^b	0,23 ± 0,02 ^b	0,76 ± 0,06 ^b	0,55 ± 0,02 ^b			
1150F1	1021E5	0,32	0,15	0,19	0,47				
1152H5	1021E5	0,22 ± 0,05 ^b	0,21 ± 0,05 ^b	0,14 ± 0,01 ^b	0,40 ± 0,04 ^e	0,38 ± 0,04 ^e	0,26 ± 0,25 ^d	0,08 ± 0,0 ^d	0,07 ± 0,0 ^d
1155H1	1021E5	0,35	0,18	0,18	0,59				

G1152H5	1152H5	0,22	0,27	0,18	1,1 ± 0,1 ^b	7,3 ± 0,9 ^b	0,44 ± 0,17 ^d	1,44 ± 0,27 ^d	0,99 ± 0,29 ^d
1158A1	1021E5	0,34	0,12	0,11	0,48				
1160E3	1021E5	0,33	0,13	0,12	0,40				
1165D4	1021E5	0,26 ± 0,02 ^b	0,15 ± 0,01 ^b	0,16 ± 0,04 ^b	0,41 ± 0,08 ^e	0,41 ± 0,06 ^e			
G1165D4	1165D4	0,32 ^a	0,33 ^a	0,27 ^a	0,86 ± 0,04 ^b	2,63 ± 0,03 ^b			
1175H8	1021E5	0,37	0,15	0,16	1,1				
1211G10	1021E5	0,37	0,16	0,15	0,58				
1214A1	1021E5	0,26 ^a	0,16 ^a	0,14 ^a	0,52 ± 0,07 ^b	0,43 ± 0,07 ^b			
1214D10	1021E5	0,29	0,14	0,13	0,35				
1218H5	1021E5	0,33	0,13	0,15	0,47				
1227H8	1083H4	0,44 ^a	0,43 ^a	0,48 ^a	0,70 ± 0,15 ^b	35 ± 10 ^b			
1230D8	1083H4	0,31 ^a	0,29 ^a	0,37 ^a	0,71 ± 0,14 ^b	37 ± 4 ^b			
1230H7	1021E5	0,27 ± 0,04 ^b	0,18 ± 0,03 ^b	0,15 ± 0,02 ^b	0,42 ± 0,10 ^c	0,32 ± 0,05 ^c			
G1230H7	1230H7	0,31 ^a	0,34 ^a	0,25 ^a	2,5 ± 0,2 ^b	7,5 ± 0,4 ^b			
1252A5	1133C11	0,33 ± 0,03 ^c	0,29 ± 0,06 ^c	0,26 ± 0,01 ^c	0,94 ± 0,13 ^f	2,7 ± 0,6 ^f	0,42 ± 0,15 ^d	0,72 ± 0,40 ^d	0,55 ± 0,32 ^d
Mab 256	-	0,76 ± 0,15 ^h	0,79 ± 0,08 ^g	1,4 ± 0,2 ⁱ	23 ± 1 ⁱ	44 ± 7 ^f	6 ± 4 ^d	5 ± 3 ^d	7 ± 3 ^d

Los datos son n=1 salvo; ^an=2 ; ^bn=3 ; ^cn=4 ; ^dn=5 ; ^en=6 ; ^fn=7 ; ^gn=12 ; ^hn=14 ; ⁱn=15 ; ^lextrapolado

Tabla 4: Reactividad cruzada de anticuerpos IgG4 humana para NGF optimizados con otras neurotrofinas

IgG	BDNF, %	NT-3, %	NT-4, %
1133C11	0,7-3,1	0,9-1,8	0-1,7
1147G9	0-1,3	0,1-0,9	0-1,3
1152H5	0-1,5	0-0,5	0,2-1,2
1165D4	0-1,3	0-0,7	0-1,5
1214A1	0-1,4	0-1,0	0-1,0
1230H7	0-1,1	0-0,8	0-0,7
1252A5	0-1,4	0-1,1	0-0,9

Los datos en las columnas muestran el intervalo de reactividades cruzadas de anticuerpos calculadas. Los valores se calculan como porcentaje de la señal observada contra cada neurotrofinas, con respecto a la señal de unión a NGF a la misma concentración de anticuerpo de prueba. Las neurotrofinas se recubrieron en placas de ensayo a una concentración de 100 ng/pocillo y la unión de anticuerpos de prueba se midió sobre el intervalo de concentración 0,03 – 10 nM. Los datos representan el resultado de un único experimento.

Tabla 5: Resumen de determinaciones de constantes de inhibición de la unión para 1252A5 y G1152H5. Los datos representan media ± e.e.m. de tres experimentos independientes

IgG	pKi frente a NGF humano		pKi frente a NGF de rata	
	TrkA	p75	TrkA	p75
1252A5	10,26 ± 0,08*	9,85 ± 0,04	9,79 ± 0,04**	9,55 ± 0,03
G1152H5	9,59 ± 0,08 [§]	9,56 ± 0,04	9,18 ± 0,08 [§]	9,24 ± 0,05

* P<0,01 en comparación con interacción de NGF hu / p75

** P<0,05 en comparación con interacción de NGF de rata / p75

§ N/S en comparación con p75

Prueba de la t de Student para datos independientes

Tabla 6

IgG	CI50 (nM)	Ki (nM)
NGF	2,4	2,1
1252A5	0,068	0,061
G1152H5	0,204	0,184
MAB256	1,94	1,76
MAB5260Z	0,368	0,333

Tabla 7

IgG	CI50 (nM)	Ki (nM)
NGF	1,3	1,2
1252A5	0,151	0,140
G1152H5	0,538	0,499
MAB256	1,48	1,38
MAB5260Z	0,310	0,288

5

Tabla 8

IgG	CI50 (nM)	Ki (nM)
NGF	0,686	0,568
1252A5	0,188	0,155
G1152H5	0,348	0,288
MAB256	0,304	0,252
MAB5260Z	0,570	0,472

Tabla 9

IgG	CI50 (nM)	Ki (nM)
NGF	0,783	0,710
1252A5	0,302	0,274
G1152H5	0,781	0,708
MAB256	2,94	2,67
MAB5260Z	0,587	0,532

10 Listado de secuencias

<110> Cambridge Antibody Technology Limited

<110> Elan Pharma International Limited

<120> Miembros de unión específica para NGF

15 <130> SMW/CP6347033

<140>

<141>

<150> Documento US 60/645.587

<151> 24-01-2005

20 <160> 537

<170> PatentIn versión 3.1

<210> 1

<211> 396

<212> ADN

25 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1064F8

<400> 1

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgctt acacctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcgccccca tctttggttc aacaaactac 180
 gcacagaagt tccagggcag actcacgatt accgcggacg aattcacgag cacagcccat 240
 atggagctga gcagcctgac atctgcggac acggccgtat attactgtgc gggaggcagt 300
 gacttatatt gtagtggtgg taactgctac gggggcggtc actactacta ctacatggac 360
 gtctgggggc aagggaccac ggtcaccgtc tcgagt 396

<210> 2

<211> 132

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1064F8

<400> 2

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 Tyr Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Ile Val Pro Ile Phe Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Leu Thr Ile Thr Ala Asp Glu Phe Thr Ser Thr Ala His
 65 70 75 80

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

Ala Gly Gly Ser Asp Leu Tyr Cys Ser Gly Gly Asn Cys Tyr Gly Gly
 100 105 110

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

Thr Val Ser Ser
 130

10

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

15

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1064F8

<400> 3

Ser Tyr Ala Tyr Thr
 1 5

<210> 4

20

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1064F8

25

<400> 4

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

Gly

<210> 5

<211> 23

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos CDR3 de VH de 1064F8

<400> 5

Gly Ser Asp Leu Tyr Cys Ser Gly Gly Asn Cys Tyr Gly Gly Gly His
1 5 10 15

Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val
20

10 <210> 6

<211> 330

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1064F8

<400> 6

tcgtctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60

acttgcaactg gaaccagcag tgacgttggg gggtataact atgtctcctg gtaccaacaa 120

caccagggca aagcccccaa actcatgatt tatgagggca gtaagcggcc ctcaggggtt 180

tctaactcgtc tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgacaat ctctgggctc 240

caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatata caaccaggag cactcgagtt 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 7

<211> 110

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1064F8

<400> 7

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 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 8

<211> 14

<212> PRT

	<213> Homo sapiens	
	<220>	
	<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1064F8	
	<400> 8	
5	Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser	
	1 5 10	
	<210> 9	
	<211> 7	
	<212> PRT	
	<213> Homo sapiens	
10	<220>	
	<223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1064F8	
	<400> 9	
	Glu Gly Ser Lys Arg Pro Ser	
	1 5	
	<210> 10	
15	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> Homo sapiens	
	<220>	
	<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1064F8	
20	<400> 10	
	Ser Ser Tyr Thr Thr Arg Ser Thr Arg Val	
	1 5 10	
	<210> 11	
	<211> 381	
	<212> ADN	
25	<213> Homo sapiens	
	<220>	
	<223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1022E3	
	<400> 11	
	cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaagtt	60
	tctctgcaagg catctggata cagcttcatc aactactcta tgcactgggt gcgacaggcc	120
	cctggacaag gacttgagtg gataggaata atcaatcctg gtggtgacag cacaaaatac	180
	acacagaggt tccaggacag agtcaccatg acctgggaca cgtccacgag cacagtctac	240
	atggacctca gcagcctgag atctgaggac acggccatct attactgtgc gagaggcctc	300
	caccccatcc ctatgatgtt agcgactatt aacccaattt ttgcctactg gggccaggga	360
30	acctggtca ccgtctcgag t	381
	<210> 12	
	<211> 127	
	<212> PRT	
	<213> Homo sapiens	
35	<220>	
	<223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1022E3	
	<400> 12	

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ile Asn Tyr
20 25 30

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

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

Gln Asp Arg Val Thr Met Thr Trp Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Leu His Pro Ile Pro Met Met Leu Ala Thr Ile Asn Pro
100 105 110

Ile Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 13

<211> 5

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1022E3

<400> 13

Asn Tyr Ser Met His

1 5

10 <210> 14

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1022E3

<400> 14

Ile Ile Asn Pro Gly Gly Asp Ser Thr Lys Tyr Thr Gln Arg Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 15

<211> 18

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1022E3

<400> 15

Gly Leu His Pro Ile Pro Met Met Leu Ala Thr Ile Asn Pro Ile Phe

1 5 10 15

25 Ala Tyr

<210> 16

<211> 330

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1022E3

<400> 16
tcttctgagc tgactcagga ccctgctgta tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60
acatgccgag gagacagcct ccgaaactat tatgcaaact ggtaccagca gaagccggga 120
caggcccttg tacttgtcat ctatgatgaa aataagcggc cctcagggat cccagaccga 180
ttctctggct ccggctcagg gaacacagct tccttgacca tcaccggggc tcaggcggaa 240
gatgaggctg actatttctg caactcccg gacaccttg gttacgttcg cgatgtgta 300
ttcggcggag ggaccaaggt caccgtccta 330
<210> 17
<211> 110
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1022E3
<400> 17
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 Arg Gly Asp Ser Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30
Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45
Asp Glu Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Asn Ser Arg Asp Thr Phe Gly Tyr Val
85 90 95
10 Arg Asp Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110
<210> 18
<211> 11
<212> PRT
15 <213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1022E3
<400> 18
Arg Gly Asp Ser Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Asn
1 5 10
<210> 19
20 <211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1022E3
25 <400> 19
Asp Glu Asn Lys Arg Pro Ser
1 5
<210> 20
<211> 13
<212> PRT
30 <213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1022E3

<400> 20
Asn Ser Arg Asp Thr Phe Gly Tyr Val Arg Asp Val Leu
1 5 10
 <210> 21
 <211> 375
 5 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1083H4
 <400> 21
cagatgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaaga ccgggtcctc agtgaagggt 60
tcctgcaagg cttccggata caccttcgcc taccactacc tacactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac aacaaactac 180
gcacagaggt tccaggacag agtcacgatt accgcgagc agtccaccag cacagcctac 240
atggagttga gcagtctgag atctgaggac acggccgtct attactgtgc gagtgtgat 300
tacgtttggg ggagttatcg tcccgaactgg tacttcgac tctggggcag agggacaatg 360
 10 **gtcacctgtc cgagt 375**
 <210> 22
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1083H4
 <400> 22
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Thr Gly Ser
1 5 10 15

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

Tyr Leu His 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 Thr Asn Tyr Ala Gln Arg Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Ser Ala Asp Tyr Val Trp Gly Ser Tyr Arg Pro Asp Trp Tyr Phe
100 105 110
Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
 20 <210> 23
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 25 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1083H4
 <400> 23
Tyr His Tyr Leu His
1 5
 <210> 24
 <211> 17
 30 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1083H4

<400> 24

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Arg Phe Gln
 1 5 10 15

5 Asp

<210> 25

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10 <220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1083H4

<400> 25

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

<210> 26

15 <211> 330

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1083H4

20 <400> 26

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60

tcttgttctg gaagcagctc caacatcggg agtaacactg taaactggta ccagcgactc 120

ccaggagcgg cccccaact cctcatctac aataatgacc agcggccctc agggatccct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcaggctccc tggtcatcag tgggctccag 240

tctgaagatg aggctgatta ctactgtgcg tcatgggatg acagtctgaa tggtcgggtg 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 27

<211> 110

25 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1083H4

<400> 27

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

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

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
 65 70 75 80

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

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

30 <210> 28

<211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 5 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1083H4
 <400> 28
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn
1 5 10
 <210> 29
 <211> 7
 10 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1083H4
 <400> 29
Asn Asn Asp Gln Arg Pro Ser
 15 **1 5**
 <210> 30
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 20 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1083H4
 <400> 30
Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Arg Val
1 5 10
 <210> 31
 25 <211> 384
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1021E5
 30 <400> 31
gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg actatgccgg gggtgaccac tactactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc gagt 384
 <210> 32
 <211> 128
 <212> PRT
 35 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1021E5
 <400> 32
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 Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Tyr Ala Gly Gly Asp His Tyr Tyr
100 105 110

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

<210> 33

<211> 5

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1021E5

<400> 33

Thr Tyr Gly Ile Ser

1 5

10 <210> 34

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1021E5

<400> 34

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 35

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1021E5

<400> 35

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Tyr Ala Gly Gly Asp His Tyr Tyr Tyr Asp

1 5 10 15

25 Met Asp Val

<210> 36

<211> 330

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1021E5

<400> 36

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
 tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
 ccaggaacag ccccaaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
 gaccgattct ctggtccaa gtctggcagc tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
 actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
 ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330
 <210> 37
 <211> 110
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1021E5
 <400> 37
 Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
 20 25 30
 Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
 65 70 75 80
 Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
 85 90 95
 Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 10 100 105 110
 <210> 38
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1021E5
 <400> 38
 Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
 1 5 10
 <210> 39
 20 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1021E5
 25 <400> 39
 Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 40
 <211> 11
 <212> PRT
 30 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1021E5
 <400> 40
 Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
 1 5 10

<210> 41
 <211> 366
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 5 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1033G9
 <400> 41
 gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaggaagc ctgggtcctc cgtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggaga cacctccacc ttgtattcta tcaactgggt gcgacaggtc 120
 cctggacaag gacttgagtg gatgggagcg atcatcccta tctttggttt aacagactac 180
 gcacaggagt tccagggcag actcacgatt accgcggacg aatccacgaa cacagcctac 240
 atggagctga cgggcctgag gtctgaggac acggccatat attattgtgc gagaaatctc 300
 tttaacaactc tcagctactg gtacttcgat ctctggggcc aaggaaccct ggtcaccgtc 360
 tcgagt 366
 10 <210> 42
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 15 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1033G9
 <400> 42

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

 <210> 43
 <211> 5
 20 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1033G9
 <400> 43
 Leu Tyr Ser Ile Asn
 25 1 5
 <210> 44
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 30 <220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1033G9

<400> 44

Ala Ile Ile Pro Ile Phe Gly Leu Thr Asp Tyr Ala Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 45

5 <211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1033G9

10 <400> 45

Asn Leu Phe Thr Thr Leu Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 46

<211> 324

<212> ADN

15 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1033G9

<400> 46

tcgtctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60

acttgccaag gagacagact cagaagctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga 120

caggccctctg tacttgtcat ctatggtaaa aacaaccggc cctcagggat cccagaccga 180

ttctctggct ccagctcagg aaacacagct tccttgacca tcaactggggc tcaggcggaa 240

gatgaggctg actattactg taactcccgg gacagcagtg gtaaccatgt ggtattcggc 300

ggagggaccc tgctgaccgt cctg 324

20 <210> 47

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

25 <223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1033G9

<400> 47

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 Arg 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 Ser Ser Gly Asn His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Leu Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 48

30 <211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1033G9
 <400> 48
Gln Gly Asp Arg Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

5 <210> 49
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>

10 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1033G9
 <400> 49
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

15 <210> 50
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>

20 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1033G9
 <400> 50
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Val Val
1 5 10

25 <210> 51
 <211> 378
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <220>

30 <223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1016A8
 <400> 51
gagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag ctgaagaagc ctggggcctc agtgaagggtt 60
tcctgcaagg catctggata ccccttcacc agctactata tgcactgggt gcggcaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggactt gttgatcctg aagatgggtga aacaatatac 180
gcagagaagt tccagggcag agtcaccata accgcggaca cgtctacaga cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attcctgtgc aacatccagt 300
cacaactatg ggaccgcgtc ctactaccac tacggcatgg acgtctgggg cagggggaca 360
atggtcaccg tctcttca 378

35 <210> 52
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>

35 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1016A8
 <400> 52

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

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

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

Gly Leu Val Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Thr Ser Ser His Asn Tyr Gly Thr Ala Ser Tyr Tyr His Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 53

<211> 5

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1016A8

<400> 53

Ser Tyr Tyr Met His
1 5

10 <210> 54

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1016A8

<400> 54

Leu Val Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Glu Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 55

<211> 17

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1016A8

<400> 55

Ser Ser His Asn Tyr Gly Thr Ala Ser Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

25 Val

<210> 56

<211> 330

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1016A8

<400> 56

```

cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc cggggcagag ggtcaccatc      60

tcttgttctg gaagcagctc caacatcggg agtaacactg taaactggta ccagcgactc      120
ccaggagcgg ccccccaact cctcatctac aataatgacc agcggccctc agggatccct      180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcaggctccc tggtcacacag tgggctccag      240

tctgaagatg aggctgatta ctactgtgcg tcatgggatg acagtctgaa tggtcggggtg      300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta      330
<210> 57
<211> 110
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1016A8
<400> 57
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1          5          10          15

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

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65          70          75          80

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

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
10          100          105          110
<210> 58
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens
15 <220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1016A8
<400> 58
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn
1          5          10

<210> 59
20 <211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1016A8
25 <400> 59
Asn Asn Asp Gln Arg Pro Ser
1          5

<210> 60
<211> 11
<212> PRT
30 <213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1016A8
<400> 60

```

Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Arg Val
1 5 10
 <210> 61
 <211> 366
 <212> ADN
 5 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1028F8
 <400> 61
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agctatgccca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attattggta gtggtggtag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagccggc 300
ggcagtggct ggttcgagaa ctggttcgac ccctggggcc ggggcaccct ggtcaccgtc 360
tcgagt 366
 10 <210> 62
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 15 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1028F8
 <400> 62
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 Ile 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 Arg Ala Gly Gly Ser Gly Trp Phe Glu Asn Trp Phe Asp Pro Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
 20 <210> 63
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1028F8
 25 <400> 63
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5
 <210> 64
 <211> 17
 <212> PRT
 30 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1028F8

<400> 64

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

Gly

5 <210> 65

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

10 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1028F8

<400> 65

Ala Gly Gly Ser Gly Trp Phe Glu Asn Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 66

<211> 324

15 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1028F8

<400> 66

cagtctgtgc tgacgcagcc gccctctgtg tccgtgtccc caggacagac agccaccatc 60

acctgctctg gagacaattt ggaagataag tatgtttctt ggtatcaaca aaaggcaggc 120

cagtccctg tgttggtcat ctttcaggat tctaagcggc cctcagagat ccctgagcga 180

ttctctgggt ccaactcagg gaacacagcc actctaacca tcagcgggac cctgagtggg 240

gatgaggctg actattactg tcaggtgtgg gacgccggaa ttgacccttg ggctttcggc 300

20 ggagggacca agctgaccgt ccta 324

<210> 67

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

25 <220>

<223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1028F8

<400> 67

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

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Glu Asp Lys Tyr Val
20 25 30

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

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Glu Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ala Gly Ile Asp Pro
85 90 95

Trp Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 68

<211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 5 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1028F8
 <400> 68
Ser Gly Asp Asn Leu Glu Asp Lys Tyr Val Ser
1 5 10
 <210> 69
 <211> 7
 10 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1028F8
 <400> 69
Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser
 15 **1 5**
 <210> 70
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 20 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1028F8
 <400> 70
Gln Val Trp Asp Ala Gly Ile Asp Pro Trp Ala
1 5 10
 <210> 71
 25 <211> 387
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1033B2
 30 <400> 71
cagggtacagc tgcagcagtc aggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaagctc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc tcctttggta tcagctgggt gcggcaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gctgggaagg atcatccctt tccttggtcc agcggactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcgagc aatccaggag cacagcgtac 240
atggaactga gcagcctgac atctgaggac acggccgtct atttctgtgc gagatccttc 300
tacgatattt tgacgggtta ttatgagggg gtcttctact actacatgga cgtctggggc 360
caagggacaa tggtcaccgt ctcgagt 387
 <210> 72
 <211> 129
 <212> PRT
 35 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1033B2
 <400> 72

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Phe Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Tyr Glu Gly Val Phe
100 105 110

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

Ser

<210> 73

<211> 5

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1033B2

<400> 73

Ser Phe Gly Ile Ser

1 5

10 <210> 74

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1033B2

<400> 74

Arg Ile Ile Pro Phe Leu Gly Pro Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 75

<211> 20

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1033B2

<400> 75

Ser Phe Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Tyr Glu Gly Val Phe Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Met Asp Val

20

25 <210> 76

<211> 330

<212> ADN

<213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1033B2
 <400> 76
 cagtctgtgc tgattcagcc tgcctccgtg tctgggtccc ctggacagtc gatcaccatc 60
 tectgcactg gaaccagcag tgacgttggt ggttataact atgtctcctg gtaccaacaa 120
 caccagggca aagcccccaa actcatgatt tatgagggca gtaagcggcc ctcagggggt 180
 tctaatacgt tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgacaat ctctgggctc 240
 caggctgagg acgaggetga ttattactgc agctcatata caaccaggag cactcgagtt 300
 5 tttggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330
 <210> 77
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 10 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1033B2
 <400> 77
 Gln Ser Val Leu Ile Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Met Ile Tyr Glu Gly Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Thr Arg
 85 90 95
 Ser Thr Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110
 15 <210> 78
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1033B2
 20 <400> 78
 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
 1 5 10
 <210> 79
 <211> 7
 <212> PRT
 25 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1033B2
 <400> 79
 Glu Gly Ser Lys Arg Pro Ser
 1 5
 30 <210> 80
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1033B2
 <400> 80
Ser Ser Tyr Thr Thr Arg Ser Thr Arg Val
 5 **1 5 10**
 <210> 81
 <211> 387
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 10 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1024C4
 <400> 81
cagggtgcagc tgcaggagtc ggggggaggg gtgggtccagc ctgggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cgccttcaaa aagtatggcc tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtgggcgtt acttcttatg atggaagtaa aaattactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaagtga acagcctgag acctgaggac acggctgtct attactgtgc gaaagatggg 300
gagggtggggg atcttcacct agtaccttcc cgtcaggact ccggtttgga cgtctggggc 360
agaggcaccc tggtcaccgt ctcgagt 387
 15 <210> 82
 <211> 129
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1024C4
 20 <400> 82
Gln Val Gln Leu Gln 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 Ala Phe Lys Lys Tyr
20 25 30

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

Gly Val Thr Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Asn 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 Val Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Gly Glu Val Gly Asp Leu His Leu Val Pro Phe Arg Gln
100 105 110
Asp Ser Gly Leu Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser
 25 <210> 83
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1024C4

<400> 83
Lys Tyr Gly Leu His
 1 5
 <210> 84
 <211> 17
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1024C4
 <400> 84
Val Thr Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Asn Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

 10 **Gly**
 <210> 85
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1024C4
 <400> 85
Asp Gly Glu Val Gly Asp Leu His Leu Val Pro Phe Arg Gln Asp Ser
 1 5 10 15

Gly Leu Asp Val
 20
 <210> 86
 20 <211> 318
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1024C4
 25 <400> 86
cagctctgtgc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc 60
acctgctctg gagataattt gggtgataaa tatgttcact ggtatcagca gaagccaggc 120
cagtcacctg tgctggtcac ttatcaagat accaagcgac cctcagggat ccctgaacga 180
ttctctgggt ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctatg 240
gatgaggctg gctattactg tcaggcatgg gacagcagca ctgtggtatt cggcggaggg 300
accaagctga ccgtccta 318
 <210> 87
 <211> 106
 <212> PRT
 30 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1024C4
 <400> 87

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

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Asp Lys Tyr Val
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 88

<211> 11

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1024C4

<400> 88

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Asp Lys Tyr Val His
1 5 10

10 <210> 89

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1024C4

<400> 89

Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 90

<211> 9

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1024C4

<400> 90

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val
1 5

25 <210> 91

<211> 363

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1057F11

<400> 91

gaggtgcagc tgggtggagac tgggggagggc gtgggtccagc ctgggacgtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agccatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggccagg ggctggagtg ggtggcacat gcattggtctg atggaagtaa taaatattat 180
 gcagactccc tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaggaa cagctgtat 240
 ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggtgtat attactgtgc gagagatgga 300
 cagcagctgg ccaactacgc tatggacgtc tgggggaggg ggaccacggt caccgtctcg 360
 agt 363

<210> 92
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1057F11
 <400> 92

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

<210> 93
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1057F11
 <400> 93
 Ser His Gly Met His
 1 5
 <210> 94
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1057F11
 <400> 94

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

Gly

<210> 95

<211> 12

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1057F11

<400> 95

Asp Gly Gln Gln Leu Ala Asn Tyr Ala Met Asp Val

1 5 10

10 <210> 96

<211> 321

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1057F11

<400> 96

gacatccaga tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtc gggcattaac agttatttag cctggtatca gcaaatacca 120

gggaaagccc ctaacctcct gatctatgct gcattcactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg cgacttatta ctgtcaacag ctttaatactt accccttcac tttcggccct 300

gggactaagg tggaaatcaa a 321

<210> 97

<211> 107

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1057F11

<400> 97

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

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

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

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

25 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 Gln Gln Leu Asn Thr Tyr Pro Phe
85 90 95

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

<210> 98

<211> 11

<212> PRT

30 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1057F11

<400> 98
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser Tyr Leu Ala
1 5 10
 <210> 99
 <211> 7
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1057F11
 <400> 99
Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
 10 **1 5**
 <210> 100
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1057F11
 <400> 100
Gln Gln Leu Asn Thr Tyr Pro Phe Thr
1 5
 <210> 101
 20 <211> 385
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1126F1
 25 <400> 101
gagggtgcagc tgggtgcagac tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acgccaaccg ccaggccgct ccctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctcag 385
 <210> 102
 <211> 128
 30 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1126F1
 <400> 102

Glu Val Gln Leu Val Gln Thr 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 Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Ala Asn Arg Gln Ala Val Pro Tyr
100 105 110

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

<210> 103

<211> 5

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1126F1

<400> 103

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

10 <210> 104

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1126F1

<400> 104

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 105

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1126F1

<400> 105

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

25 Met Asp Val

<210> 106

<211> 330

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1126F1

<400> 106

```

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcgggtg tctacgcccc caggacagat ggtcaccatc      60
tcctgctctg gaagcagctc cgacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc      120
ccaggaacag cccccaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct      180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcagc tcagccaccc tgggcatcac cggactccag      240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg      300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta      330
<210> 107
<211> 110
<212> PRT
5 <213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1126F1
<400> 107
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
1          5          10          15

Met Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asp Ile Gly Asn Asn
          20          25          30

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

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

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

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

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
          100          105          110
10 <210> 108
    <211> 13
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <220>
15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1126F1
    <400> 108
    Ser Gly Ser Ser Ser Asp Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
    1          5          10
    <210> 109
    <211> 7
20 <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <220>
    <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1126F1
    <400> 109
    Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
25 1          5
    <210> 110
    <211> 11
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
30 <220>
    <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1126F1
    <400> 110

```

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10
 <210> 111
 <211> 385
 <212> ADN
 5 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1126G5
 <400> 111
gagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gccttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttcacgtc cggcctcgct ccctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctacg 385
 10 <210> 112
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 15 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1126G5
 <400> 112
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 Thr Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Phe Thr Ser Gly Leu Ala Pro Tyr
100 105 110
Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
 20 <210> 113
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1126G5
 25 <400> 113
Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5
 <210> 114
 <211> 17
 <212> PRT
 30 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1126G5

<400> 114

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

5 <210> 115

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

10 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1126G5

<400> 115

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

Met Asp Val

<210> 116

<211> 330

15 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1126G5

<400> 116

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120

ccaggaacag ccccaaaact cctcatttat gacaataata agcgaccccc agggattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tacttgggtg 300

20 **ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330**

<210> 117

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

25 <220>

<223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1126G5

<400> 117

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

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

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

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

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

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

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

<210> 118

<211> 13

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1126G5

<400> 118

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

10 <210> 119

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1126G5

<400> 119

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Pro
1 5

<210> 120

<211> 11

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1126G5

<400> 120

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Thr Trp Val
1 5 10

25 <210> 121

<211> 386

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1126H5

<400> 121

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacgc aggcaactct 180
 gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcccac 240
 atggagggtga gcagcctgag atctgaagac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
 cgtatctacg accaccacat ccagaagggg gggtactacg atatggatgt ctggggccag 360
 gggacaatgg tcaccgtctc ctcagg 386
 <210> 122
 <211> 128
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1126H5
 <400> 122
 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 Thr Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Ala Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala His
 65 70 75 80
 Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp His His Ile Gln Lys Gly Gly Tyr
 100 105 110
 Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 10 <210> 123
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1126H5
 <400> 123
 Thr Tyr Gly Ile Ser
 1 5
 <210> 124
 <211> 17
 20 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1126H5
 <400> 124

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Ala Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 125

<211> 19

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1126H5

<400> 125

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp His His Ile Gln Lys Gly Gly Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

10 <210> 126

<211> 331

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1126H5

<400> 126

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120

ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtcgggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240

actggggacg aggcgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccct a 331

<210> 127

<211> 110

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1126H5

<400> 127

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

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

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

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

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

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

<210> 128

<211> 13

<212> PRT

	<213>	Homo sapiens	
	<220>		
	<223>	Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1126H5	
	<400>	128	
		Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser	
5		1 5 10	
	<210>	129	
	<211>	7	
	<212>	PRT	
	<213>	Homo sapiens	
10	<220>		
	<223>	Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1126H5	
	<400>	129	
		Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser	
		1 5	
	<210>	130	
15	<211>	11	
	<212>	PRT	
	<213>	Homo sapiens	
	<220>		
	<223>	Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1126H5	
20	<400>	130	
		Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val	
		1 5 10	
	<210>	131	
	<211>	378	
	<212>	ADN	
25	<213>	Homo sapiens	
	<220>		
	<223>	Secuencia de nucleótidos de VH de 1127D9	
	<400>	131	
		gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc	60
		tctctgcaagg cttcttgagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc	120
		cctggacaag gacttgagt gataggagga attattccta tctttgacac aggcaactct	180
		gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatcaacgag cacagcctac	240
		atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attactgtgc tagttcaagt	300
		cgtatctacg actaccacac catagcctac tacgatatgg atgtctgggg ccaggggaca	360
30		atggtcaccg tctcctca	378
	<210>	132	
	<211>	126	
	<212>	PRT	
	<213>	Homo sapiens	
35	<220>		
	<223>	Secuencia de aminoácidos de VH de 1127D9	
	<400>	132	

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 Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Tyr His Thr Ile Ala Tyr Tyr Asp
100 105 110

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

<210> 133

<211> 5

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1127D9

<400> 133

Thr Tyr Gly Ile Ser

1 5

10 <210> 134

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1127D9

<400> 134

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 135

<211> 17

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1127D9

<400> 135

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Tyr His Thr Ile Ala Tyr Tyr Asp Met Asp

1 5 10 15

25 Val

<210> 136

<211> 330

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1127D9

<400> 136

```

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc      60
tctgtctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc      120
ccaggaacag cccccaaact cctcatatat gacaataata agcgaccctc agggattcct      180
gaccgattct ccgggtccaa gtctggcagc tcagccaccc tgggcatcac cggactccag      240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg      300
ttcggcgagg ggaccaagct gaccgtecta                                     330
<210> 137
<211> 110
<212> PRT
5 <213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1127D9
<400> 137
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
1          5          10          15

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

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

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

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

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

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
          100          105          110
10 <210> 138
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1127D9
<400> 138
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1          5          10
<210> 139
<211> 7
20 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1127D9
<400> 139
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
25 1          5
<210> 140
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
30 <220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1127D9
<400> 140

```

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10
 <210> 141
 <211> 384
 <212> ADN
 5 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1127F9
 <400> 141
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaattct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcgagc aatccacgag cacagcctac 240
atgaaggatga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgcgc aagttcaagt 300
cgtatctacg actacatccc cggcatgcga ccctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384
 10 <210> 142
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 15 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1127F9
 <400> 142
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 Thr Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Lys Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Tyr Ile Pro Gly Met Arg Pro Tyr
100 105 110
Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
 20 <210> 143
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1127F9
 25 <400> 143
Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5
 <210> 144
 <211> 17
 <212> PRT
 30 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1127F9

<400> 144

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

5 <210> 145

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

10 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1127F9

<400> 145

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Tyr Ile Pro Gly Met Arg Pro Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 146

<211> 330

15 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1127F9

<400> 146

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcctgctctg gaaacagctc caacattggg aataattacg tatcgtggta ccagcagctc 120

ccaggaacag cccccaact ccttatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180

gaccgattct ctggtccag gtctggcacg ttagccacc tgggcatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcggt acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300

20 **ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330**

<210> 147

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

25 <220>

<223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1127F9

<400> 147

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

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

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

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

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

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

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

<210> 148

<211> 13

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1127F9

<400> 148

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

10 <210> 149

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1127F9

<400> 149

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 150

<211> 11

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1127F9

<400> 150

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

25 <210> 151

<211> 384

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1131D7

<400> 151

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
 gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
 atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
 cgtatctacg acttcaactc gagcctgacg gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
 gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 152

<211> 128

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1131D7

<400> 152

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

<210> 153

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1131D7

<400> 153

Thr Tyr Gly Ile Ser
 1 5

<210> 154

<211> 17

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1131D7

<400> 154

Gly	Ile	Ile	Pro	Ile	Phe	Asp	Thr	Gly	Asn	Ser	Ala	Gln	Ser	Phe	Gln	1	5	10	15
Gly																			

<210> 155

<211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 5 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1131D7
 <400> 155
 Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Phe Asn Ser Ser Leu Ile Ala Tyr Tyr Asp
 1 5 10 15

 Met Asp Val
 <210> 156
 <211> 330
 10 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1131D7
 <400> 156
 caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
 tcctgctcag gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
 ccaggaactg cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcagc tcagccactc tgggcatcac cggactccag 240
 actggggacg agaccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
 15 ttcagcggag ggaccaagct gaccgtccta 330
 <210> 157
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 20 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1131D7
 <400> 157
 Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
 20 25 30
 Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
 65 70 75 80
 Thr Gly Asp Glu Thr Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
 85 90 95
 Ser Ala Trp Val Phe Ser Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110
 25 <210> 158
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 30 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1131D7
 <400> 158
 Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
 1 5 10

<210> 159
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1131D7
 <400> 159
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5
 <210> 160
 10 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1131D7
 15 <400> 160
Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10
 <210> 161
 <211> 384
 <212> ADN
 20 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1131H2
 <400> 161
gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtccac ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagctcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384
 25 <210> 162
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 30 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1131H2
 <400> 162

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 163

<211> 5

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1131H2

<400> 163

Thr Tyr Gly Ile Ser

1 5

10 <210> 164

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1131H2

<400> 164

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 165

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1131H2

<400> 165

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

1 5 10 15

25 Met Asp Val

<210> 166

<211> 330

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1131H2

<400> 166
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc cgggacagaa ggtcaccatc 60
tectgtctctg gaaccagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacgg ccccaaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcagc tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330
<210> 167
<211> 110
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1131H2
<400> 167
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

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

10 **Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu**
100 105 110
<210> 168
<211> 13
<212> PRT
15 <213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1131H2
<400> 168
Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10
<210> 169
20 <211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1131H2
25 <400> 169
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5
<210> 170
<211> 11
30 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1131H2

<400> 170
Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10
 <210> 171
 <211> 384
 5 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1132A9
 <400> 171
gagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggccaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttggcac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttcgagcc gtcgctgatt tattactacg atatggatgt ctggggccag 360
 10 **gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384**
 <210> 172
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1132A9
 <400> 172
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 Thr Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Phe Glu Pro Ser Leu Ile Tyr Tyr
100 105 110
Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
 20 <210> 173
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 25 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1132A9
 <400> 173
Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5
 <210> 174
 <211> 17
 30 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1132A9

<400> 174

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

5 **Gly**

<210> 175

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10 <220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1132A9

<400> 175

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Phe Glu Pro Ser Leu Ile Tyr Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 176

15 <211> 330

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1132A9

20 <400> 176

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120

ccaggaacag ccccaaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggatccct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcagc tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240

actgggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 177

<211> 110

<212> PRT

25 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1132A9

<400> 177

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

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

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

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

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

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

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

<210> 178

<211> 13

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1132A9

<400> 178

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

10 <210> 179

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1132A9

<400> 179

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 180

<211> 11

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1132A9

<400> 180

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

25 <210> 181

<211> 384

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1132H9

<400> 181

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggggg cacccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacagggc 120
 cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
 gcacagagct tccagggtag agtcacgatt accgcgagc agtcacagag cacagcctac 240
 atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
 cgtatctacg acttgaacct ctcctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
 gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384
 <210> 182
 <211> 128
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1132H9
 <400> 182
 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 Thr Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
 100 105 110
 Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 10 <210> 183
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1132H9
 <400> 183
 Thr Tyr Gly Ile Ser
 1 5
 <210> 184
 <211> 17
 20 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1132H9
 <400> 184

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 185

<211> 19

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1132H9

<400> 185

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

Met Asp Val

10 <210> 186

<211> 330

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1132H9

<400> 186

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcctgctctg gaagcagctc cgacattggg aataattatg tgctcgtggta ccagcagctc 120

ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgacccac agggattcct 180

gaccgattct cgggtccaa gtctggcagc tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 187

<211> 110

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1132H9

<400> 187

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asp Ile Gly Asn Asn

25 Tyr Val Ser 20 Trp Tyr Gln Gln Leu 25 Pro Gly Thr Ala Pro 30 Lys Leu Leu

35 40 45

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

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

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

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

<210> 188

<211> 13

<212> PRT

	<213>	Homo sapiens	
	<220>		
	<223>	Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1132H9	
	<400>	188	
		Ser Gly Ser Ser Ser Asp Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser	
5		1 5 10	
	<210>	189	
	<211>	7	
	<212>	PRT	
	<213>	Homo sapiens	
10	<220>		
	<223>	Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1132H9	
	<400>	189	
		Asp Asn Asn Lys Arg Pro Thr	
		1 5	
	<210>	190	
15	<211>	11	
	<212>	PRT	
	<213>	Homo sapiens	
	<220>		
	<223>	Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1132H9	
20	<400>	190	
		Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val	
		1 5 10	
	<210>	191	
	<211>	384	
	<212>	ADN	
25	<213>	Homo sapiens	
	<220>		
	<223>	Secuencia de nucleótidos de VH de 1133C11	
	<400>	191	
		gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc	60
		tcttgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc	120
		cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tctttgacac aggcaactct	180
		gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac	240
		atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgat attattgtgc aagttcaagt	300
		cgtatctacg acttgaacct ctcctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag	360
		gggacaatgg tcaccgtetc ctca	384
30	<210>	192	
	<211>	128	
	<212>	PRT	
	<213>	Homo sapiens	
	<220>		
35	<223>	Secuencia de aminoácidos de VH de 1133C11	
	<400>	192	

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 Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 193

<211> 5

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1133C11

<400> 193

Thr Tyr Gly Ile Ser

1 5

10 <210> 194

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1133C11

<400> 194

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 195

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1133C11

<400> 195

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

1 5 10 15

25 **Met Asp Val**

<210> 196

<211> 330

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1133C11

<400> 196
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcagc tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
tttggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330
5 <210> 197
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
10 <223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1133C11
<400> 197
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95
Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110
15 <210> 198
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1133C11
<400> 198
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10
20 <210> 199
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
25 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1133C11
<400> 199
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5
30 <210> 200
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1133C11
<400> 200

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10
 <210> 201
 <211> 384
 <212> ADN
 5 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1134D9
 <400> 201
gagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggaa tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tcttcgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcgcgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgat acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384
 10 <210> 202
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 15 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1134D9
 <400> 202
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 Thr Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
 20 <210> 203
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1134D9
 25 <400> 203
Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5
 <210> 204
 <211> 17
 <212> PRT
 30 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1134D9

<400> 204

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

5 <210> 205

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

10 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1134D9

<400> 205

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

Asp Val

<210> 206

15 <211> 330

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1134D9

20 <400> 206

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tctcgtggta ccagcagctc 120

ccaggaacag cccccaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180

gaccgattct ctggtccaa gtctggcacg tcagccacc tgggcatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcggcctgag tgcttgggtg 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 207

<211> 110

<212> PRT

25 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1134D9

<400> 207

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

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

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

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

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

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

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

<210> 208

<211> 13

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1134D9

<400> 208

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

10 <210> 209

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1134D9

<400> 209

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 210

<211> 11

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1134D9

<400> 210

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

25 <210> 211

<211> 384

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1145D1

<400> 211

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aagcaactct 180
 gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
 atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
 cgtatctacg acttccggac cctctacagc acctactacg atatggatgt ctggggccag 360
 gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384
 <210> 212
 <211> 128
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1145D1
 <400> 212
 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 Thr Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Ser Asn Ser Ala Gln Ser Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Phe Arg Thr Leu Tyr Ser Thr Tyr
 100 105 110
 Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 10 115 120 125
 <210> 213
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1145D1
 <400> 213
 Thr Tyr Gly Ile Ser
 1 5
 <210> 214
 20 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1145D1
 25 <400> 214
 Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Ser Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly

<210> 215
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1145D1
 <400> 215
Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Phe Arg Thr Leu Tyr Ser Thr Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val
 10 <210> 216
 <211> 330
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1145D1
 15 <400> 216
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggatttct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcgc cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330
 <210> 217
 <211> 110
 <212> PRT
 20 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1145D1
 <400> 217
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

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

 25 **Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu**
100 105 110
 <210> 218
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 30 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1145D1
 <400> 218

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10
<210> 219
<211> 7
<212> PRT
5 <213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1145D1
<400> 219
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5
10 <210> 220
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1145D1
<400> 220
Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10
<210> 221
<211> 384
20 <212> ADN
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1146D7
<400> 221
gagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcgacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
25 **gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384**
<210> 222
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens
30 <220>
<223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1146D7
<400> 222

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 Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 223

<211> 5

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1146D7

<400> 223

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

10 <210> 224

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

15 <220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1146D7

<400> 224

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 225

20 <211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1146D7

25 <400> 225

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

Met Asp Val

<210> 226

<211> 330

<212> ADN

30 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1146D7

<400> 226

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagga ggtcaccatc	60
tcctgctctg gaagcagcac caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc	120
ccaggaacag cccccaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct	180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag	240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg	300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta	330

5 <210> 227

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

10 <223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1146D7

<400> 227

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

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

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

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

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

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

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

<210> 228

<211> 13

15 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1146D7

<400> 228

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

20 <210> 229

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

25 <220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1146D7

<400> 229

Asp	Asn	Asn	Lys	Arg	Pro	Ser
1			5			

<210> 230

30 <211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1146D7

<400> 230
Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10
 <210> 231
 <211> 384
 5 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1147D2
 <400> 231
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaggatc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatgggt tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagt gataggagg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcgagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
 10 **gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384**
 <210> 232
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1147D2
 <400> 232
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Arg Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr
Gly Val Ser 20 Trp Val Arg Gln Ala 25 Pro Gly Gln Gly Leu 30 Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
 20 <210> 233
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 25 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1147D2
 <400> 233
Thr Tyr Gly Val Ser
1 5
 <210> 234
 <211> 17
 30 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1147D2

<400> 234

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

5 **Gly**

<210> 235

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10 <220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1147D2

<400> 235

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

Met Asp Val

<210> 236

15 <211> 330

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1147D2

20 <400> 236

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aacaattatg tatcgtggta ccagcagctc 120

ccaggaacag ccccaaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc aggggttcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcagc tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240

actgggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 237

<211> 110

<212> PRT

25 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1147D2

<400> 237

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

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

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

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

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

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

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110
 <210> 238
 <211> 13
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1147D2
 <400> 238
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
 1 5 10
 10 <210> 239
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1147D2
 <400> 239
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 240
 <211> 11
 20 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1147D2
 <400> 240
Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
 25 1 5 10
 <210> 241
 <211> 384
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 30 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1147G9
 <400> 241
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc gcctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gataggagg attattccta tctttaacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384
 35 <210> 242
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 40 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1147G9
 <400> 242

ES 2 435 691 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 Ala Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asn Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 243

<211> 5

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1147G9

<400> 243

Ala Tyr Gly Ile Ser

1 5

10 <210> 244

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1147G9

<400> 244

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asn Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 245

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1147G9

<400> 245

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

1 5 10 15

25 Met Asp Val

<210> 246

<211> 330

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1147G9

<400> 246
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc cagggcagaa ggtcaccgtc 60
tcctgtctcag gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggtacag cccccaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcagc tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330
<210> 247
<211> 110
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1147G9
<400> 247
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110
10 <210> 248
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens
15 <220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1147G9
<400> 248
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10
<210> 249
20 <211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1147G9
25 <400> 249
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5
<210> 250
<211> 11
<212> PRT
30 <213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1147G9

<400> 250
Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10
 <210> 251
 <211> 384
 5 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1150F1
 <400> 251
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttccggagg taccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccaggacag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtg gcagcctgag atctgacgac acagccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccac 360
 10 **gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384**
 <210> 252
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1150F1
 <400> 252
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 Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly His Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
 20 <210> 253
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 25 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1150F1
 <400> 253
Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5
 <210> 254

<211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 5 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1150F1
 <400> 254
Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Asp
 <210> 255
 <211> 19
 10 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1150F1
 <400> 255
Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

15 **Met Asp Val**
 <210> 256
 <211> 330
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 20 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1150F1
 <400> 256
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcttgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatthtat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggtccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330
 <210> 257
 25 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1150F1
 30 <400> 257

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

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

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

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

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

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

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

<210> 258

<211> 13

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1150F1

<400> 258

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

10 <210> 259

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1150F1

<400> 259

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 260

<211> 11

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1150F1

<400> 260

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

25 <210> 261

<211> 384

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1152H5

<400> 261

gaggtgcagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt ggcacaggcc 120
 cctggacaag gactcgtgtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
 gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
 atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
 cgtatctacg acatgatctc gtccttgcaa ccctactacg atatggatgt ctggggccag 360
 gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384
 <210> 262
 <211> 128
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1152H5
 <400> 262
 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 Thr Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Val Trp Ile
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Met Ile Ser Ser Leu Gln Pro Tyr
 100 105 110
 Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 10 115 120 125
 <210> 263
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1152H5
 <400> 263
 Thr Tyr Gly Ile Ser
 1 5
 <210> 264
 20 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1152H5
 25 <400> 264
 Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 265

<211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 5 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1152H5
 <400> 265
 Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Met Ile Ser Ser Leu Gln Pro Tyr Tyr Asp
 1 5 10 15

 Met Asp Val
 <210> 266
 <211> 330
 10 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1152H5
 <400> 266
 caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggccaccatc 60
 tctgtctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
 ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
 gaccgattct ctggtccaa gtctggcagc tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
 actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
 15 ttcgggcgag ggaccaagct gaccgtccta 330
 <210> 267
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 20 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1152H5
 <400> 267
 Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Lys Ala Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
 20 25 30
 Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
 65 70 75 80
 Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
 85 90 95
 Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110
 25 <210> 268
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 30 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1152H5
 <400> 268
 Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
 1 5 10

<210> 269
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1152H5
 <400> 269
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5
 <210> 270
 10 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1152H5
 15 <400> 270
Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10
 <210> 271
 <211> 384
 <212> ADN
 20 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1155H1
 <400> 271
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctacggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gataggagg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttccacct ggccaacaag ggctactacg atatggatgt ctggggccag 360
 25 **gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384**
 <210> 272
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 30 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1155H1
 <400> 272

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 Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Phe His Leu Ala Asn Lys Gly Tyr
100 105 110

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

<210> 273

<211> 5

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1155H1

<400> 273

Thr Tyr Gly Ile Ser

1 5

10 <210> 274

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1155H1

<400> 274

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 275

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1155H1

<400> 275

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Phe His Leu Ala Asn Lys Gly Tyr Tyr Asp

1 5 10 15

25 Met Asp Val

<210> 276

<211> 330

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1155H1

<400> 276
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggccaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaaacag cccccaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcagc tcagccaccc tggacatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330
<210> 277
<211> 110
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1155H1
<400> 277
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
1 5 10 15
Lys Ala Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Asp Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95
10 Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110
<210> 278
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens
15 <220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1155H1
<400> 278
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10
<210> 279
20 <211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1155H1
25 <400> 279
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5
<210> 280
<211> 11
<212> PRT
30 <213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1155H1

<400> 280
Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10
 <210> 281
 <211> 384
 5 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1158A1
 <400> 281
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttggcac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggatg aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagtcaagt 300
cgtatctacg accaccacaa ccacgtgggg ggatactacg atatggatgt ctggggccag 360
 10 **gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384**
 <210> 282
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1158A1
 <400> 282
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 Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

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

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

Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
 20 <210> 283
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 25 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1158A1
 <400> 283
Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5
 <210> 284

<211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 5 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1158A1
 <400> 284
Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly
 <210> 285
 <211> 19
 10 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1158A1
 <400> 285
Ser Ser Arg Ile Tyr Asp His His Asn His Val Gly Gly Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

15 **Met Asp Val**
 <210> 286
 <211> 330
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 20 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1158A1
 <400> 286
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg catcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggatg gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

25 <210> 287
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1158A1
 30 <400> 287

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

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

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

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

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

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

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

<210> 288

<211> 13

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1158A1

<400> 288

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

10 <210> 289

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1158A1

<400> 289

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 290

<211> 11

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1158A1

<400> 290

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

25 <210> 291

<211> 384

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1160E3

<400> 291

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggcgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg cacccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
 gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
 atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
 cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
 gggacaatgg tcaccgtctc gagt 384
 <210> 292
 <211> 128
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1160E3
 <400> 292
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Ala Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
 100 105 110
 Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 10 <210> 293
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1160E3
 <400> 293
 Thr Tyr Gly Ile Ser
 1 5
 <210> 294
 <211> 17
 20 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1160E3
 <400> 294

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 295

<211> 19

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1160E3

<400> 295

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

Met Asp Val

10 <210> 296

<211> 327

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1160E3

<400> 296

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcctgctctg gaagcaactc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120

ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180

gaccgattct ctggtctcaa gtctggcagc tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga acgtgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtc 327

<210> 297

<211> 109

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1160E3

<400> 297

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

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

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

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

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

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

<210> 298

<211> 13

<212> PRT

	<213>	Homo sapiens	
	<220>		
	<223>	Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1160E3	
	<400>	298	
		Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser	
5		1 5 10	
	<210>	299	
	<211>	7	
	<212>	PRT	
	<213>	Homo sapiens	
10	<220>		
	<223>	Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1160E3	
	<400>	299	
		Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser	
		1 5	
	<210>	300	
15	<211>	11	
	<212>	PRT	
	<213>	Homo sapiens	
	<220>		
	<223>	Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1160E3	
20	<400>	300	
		Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val	
		1 5 10	
	<210>	301	
	<211>	384	
	<212>	ADN	
25	<213>	Homo sapiens	
	<220>		
	<223>	Secuencia de nucleótidos de VH de 1165D4	
	<400>	301	
		gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc	60
		tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc	120
		cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct	180
		gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac	240
		atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgat attattgtgc aagttcaagt	300
		cgtatctacg acttgaacct ctcctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag	360
		gggacaatgg tcaccgtctc ctca	384
30	<210>	302	
	<211>	128	
	<212>	PRT	
	<213>	Homo sapiens	
	<220>		
35	<223>	Secuencia de aminoácidos de VH de 1165D4	
	<400>	302	

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 Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 303

<211> 5

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1165D4

<400> 303

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

10 <210> 304

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1165D4

<400> 304

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 305

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1165D4

<400> 305

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

25 Met Asp Val

<210> 306

<211> 330

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1165D4

<400> 306

```

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgccc caggacagaa ggtcaccatc      60
tcctgctctg gaagcagctc caacattgag aataattatg tatcgtggta ccagcagctc      120
ccaggaacag cccccaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct      180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag      240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg      300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta      330
<210> 307
<211> 110
<212> PRT
5 <213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1165D4
<400> 307
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
1          5          10          15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Glu Asn Asn
          20          25          30

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

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

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

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

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
          100          105          110
10 <210> 308
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1165D4
<400> 308
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Glu Asn Asn Tyr Val Ser
1          5          10
<210> 309
<211> 7
20 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1165D4
<400> 309
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
25 1          5
<210> 310
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
30 <220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1165D4
<400> 310

```

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10
 <210> 311
 <211> 384
 <212> ADN
 5 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1175H8
 <400> 311
gagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaaa gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcgagc aatccacgag cacagcctac 240
atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acgcgaccac cggcctgact ccgtactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384
 10 <210> 312
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 15 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1175H8
 <400> 312
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 Thr Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Ala Thr Thr Gly Leu Thr Pro Tyr
100 105 110
Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
 20 <210> 313
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1175H8
 25 <400> 313
Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5
 <210> 314
 <211> 17

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1175H8
 5 <400> 314
 Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
 1 5 10 15

 Gly
 <210> 315
 <211> 19
 <212> PRT
 10 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1175H8
 <400> 315
 Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Ala Thr Thr Gly Leu Thr Pro Tyr Tyr Asp
 1 5 10 15

 Met Asp Val
 15 <210> 316
 <211> 330
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <220>
 20 <223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1175H8
 <400> 316
 caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgccc caggacagaa ggtcaccatc 60
 tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tctcgtggta ccagcagctc 120
 ccaggaacag ccccaaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccgg 240
 actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
 ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330
 <210> 317
 <211> 110
 25 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1175H8
 <400> 317

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

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

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

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

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

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

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

<210> 318

<211> 13

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1175H8

<400> 318

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

10 <210> 319

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1175H8

<400> 319

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 320

<211> 11

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1175H8

<400> 320

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

25 <210> 321

<211> 384

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1211G10

<400> 321

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaggaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttatggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag gacttgagtg ggtaggaggg attattccta tctttgacac acgcaactct 180
 gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
 atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc gagttcaagt 300
 cgtatctacg acatgggtctc cacgctcatc ccctactacg atatggatgt ctggggccag 360
 gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384
 <210> 322
 <211> 128
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1211G10
 <400> 322
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Arg Asn Ser Ala Gln Ser Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Met Val Ser Thr Leu Ile Pro Tyr
 100 105 110
 Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 10 <210> 323
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1211G10
 <400> 323
 Thr Tyr Gly Ile Ser
 1 5
 <210> 324
 <211> 17
 20 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1211G10
 <400> 324
 Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Arg Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
 25 1 5 10 15
 Gly
 <210> 325

<211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 5 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1211G10
 <400> 325
Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Met Val Ser Thr Leu Ile Pro Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val
 <210> 326
 <211> 330
 10 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1211G10
 <400> 326
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tctcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctgggtccaa gtctggcagc tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg agggcgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
 15 **ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330**
 <210> 327
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 20 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1211G10
 <400> 327
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

25 <210> 328
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 30 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1211G10
 <400> 328
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 329
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1211G10
 <400> 329
 Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 330
 10 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1211G10
 15 <400> 330
 Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
 1 5 10
 <210> 331
 <211> 378
 <212> ADN
 20 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1214A1
 <400> 331
 gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgagggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
 gcgcagagct tccagggcag agtcacgatt accgcgacg aatccacgag cacagcctac 240
 atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
 cgtatctacg acgcccacct gcaagcctac tacgatatgg atgtctgggg ccaggggaca 360
 atggtcaccg tctcctca 378
 25 <210> 332
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 30 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1214A1
 <400> 332

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Ala His Leu Gln Ala Tyr Tyr Asp
100 105 110

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

<210> 333

<211> 5

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1214A1

<400> 333

Thr Tyr Gly Ile Ser

1 5

10 <210> 334

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1214A1

<400> 334

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 335

<211> 17

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1214A1

<400> 335

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Ala His Leu Gln Ala Tyr Tyr Asp Met Asp

1 5 10 15

25 **Val**

<210> 336

<211> 330

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1214A1

<400> 336
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaacaata agcgaccccc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acacgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

5 <210> 337
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1214A1

10 <400> 337
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

15 <210> 338
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1214A1
 <400> 338
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10

20 <210> 339
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>

25 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1214A1
 <400> 339
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Pro
1 5

30 <210> 340
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1214A1
 <400> 340

Gly Thr Arg Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10
 <210> 341
 <211> 384
 <212> ADN
 5 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1214D10
 <400> 341
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gcgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacgag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcgcgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgatat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acgcgcactt gaaccaccac ggctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384
 10 <210> 342
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 15 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1214D10
 <400> 342
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Ala Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Ala His Leu Asn His His Gly Tyr
100 105 110

Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
 20 <210> 343
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1214D10
 25 <400> 343
Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5
 <210> 344
 <211> 17

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1214D10
 5 <400> 344
 Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
 1 5 10 15

 Gly
 <210> 345
 <211> 19
 <212> PRT
 10 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1214D10
 <400> 345
 Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Ala His Leu Asn His His Gly Tyr Tyr Asp
 1 5 10 15
 15 Met Asp Val
 <210> 346
 <211> 330
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 20 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1214D10
 <400> 346
 caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tccacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
 tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
 ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcagc tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
 gctggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag cgcttgggtg 300
 ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330
 <210> 347
 25 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1214D10
 30 <400> 347

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

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

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

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

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

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

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

<210> 348

<211> 13

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1214D10

<400> 348

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

10 <210> 349

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1214D10

<400> 349

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 350

<211> 11

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1214D10

<400> 350

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

25 <210> 351

<211> 384

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1218H5

<400> 351

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgtg gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcttgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tctttgacac aggcagctct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggaggtga gcagcttgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgcctctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 352

<211> 128

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1218H5

<400> 352

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Ser Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

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

10 <210> 353

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1218H5

<400> 353

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 354

<211> 17

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1218H5

<400> 354

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

Gly

<210> 355

<211> 19

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1218H5

<400> 355

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

Met Asp Val

10 <210> 356

<211> 330

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1218H5

<400> 356

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcctgctctg gaagcagctc caacactggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120

tcaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180

gaccgattct ctggtccaa gtctggcagc tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 357

<211> 110

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1218H5

<400> 357

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Thr Gly Asn Asn

25 Tyr Val Ser 20 Trp Tyr Gln Gln Leu 25 Ser Gly Thr Ala Pro 30 Lys Leu Leu

35 40 45

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

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

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

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

<210> 358

<211> 13

<212> PRT

	<213> Homo sapiens	
	<220>	
	<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1218H5	
	<400> 358	
	Ser Gly Ser Ser Ser Asn Thr Gly Asn Asn Tyr Val Ser	
5	1 5 10	
	<210> 359	
	<211> 7	
	<212> PRT	
	<213> Homo sapiens	
10	<220>	
	<223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1218H5	
	<400> 359	
	Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser	
	1 5	
	<210> 360	
15	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> Homo sapiens	
	<220>	
	<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1218H5	
20	<400> 360	
	Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val	
	1 5 10	
	<210> 361	
	<211> 384	
	<212> ADN	
25	<213> Homo sapiens	
	<220>	
	<223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1230H7	
	<400> 361	
	gagatgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc	60
	tcctgcaagg cttctggagg caccttcagt acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc	120
	cctggacaag gacttgagt gataggagg attattccta tctttgacac aggcaactct	180
	gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac	240
	atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt	300
	cgtatctatg acttcaactc cgccctcata tcctactacg atatggatgt ctggggccag	360
	gggacaatgg tcaccgtctc gagt	384
30	<210> 362	
	<211> 128	
	<212> PRT	
	<213> Homo sapiens	
	<220>	
35	<223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1230H7	
	<400> 362	

Glu Met 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 Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Phe Asn Ser Ala Leu Ile Ser Tyr
100 105 110

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

<210> 363

<211> 5

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1230H7

<400> 363

Thr Tyr Gly Ile Ser

1 5

10 <210> 364

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1230H7

<400> 364

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 365

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1230H7

<400> 365

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Phe Asn Ser Ala Leu Ile Ser Tyr Tyr Asp

1 5 10 15

25 **Met Asp Val**

<210> 366

<211> 327

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1230H7

<400> 366
caagctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tategtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcagc tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtc 327
5 <210> 367
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
10 <223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1230H7
<400> 367
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95
Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105
15 <210> 368
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1230H7
<400> 368
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10
20 <210> 369
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
25 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1230H7
<400> 369
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5
30 <210> 370
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1230H7
<400> 370

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10
 <210> 371
 <211> 375
 <212> ADN
 5 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1227H8
 <400> 371
cagatgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaaga ccgggtcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg cttccggaca caccttcgcc taccactacc tacactgggt gcgacaggcc 120
cctggacagg ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac acaaaactac 180
gcacagaggt tccaggacag agtcacgatt acagcggacg agtccactag cacagcctac 240
atggagttga gcagtctgag atctgaggac acggccgtct attactgtgc gagtgtgat 300
tacgcttggg agagttacca gccgccccag atcaacgggtg tgtggggcag agggacaatg 360
gtcacctgtct cctca 375
 10 <210> 372
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 15 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1227H8
 <400> 372
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Thr Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly His Thr Phe Ala Tyr His
20 25 30
Tyr Leu His 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 Thr Asn Tyr Ala Gln Arg Phe
50 55 60
Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Ser Ala Asp Tyr Ala Trp Glu Ser Tyr Gln Pro Pro Gln Ile Asn
100 105 110
Gly Val Trp Gly Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
 20 <210> 373
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1227H8
 25 <400> 373
Tyr His Tyr Leu His
1 5
 <210> 374
 <211> 17

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1227H8
 5 <400> 374
 Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Arg Phe Gln
 1 5 10 15

 Asp
 <210> 375
 <211> 16
 <212> PRT
 10 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1227H8
 <400> 375
 Ala Asp Tyr Ala Trp Glu Ser Tyr Gln Pro Pro Gln Ile Asn Gly Val
 1 5 10 15
 15 <210> 376
 <211> 330
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <220>
 20 <223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1227H8
 <400> 376
 cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatt 60
 acctgctctg gaagcacctc caacattggg aataactatg tctcctggta ccaacagcac 120
 ccaggcaaag cccccaact catgatttat gatgtcagta agcgccctc aggggtccct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcaac tcagcctccc tggacatcag tgggctccag 240
 tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tgaatttttc 300
 ttcggaactg ggaccaagct gaccgtccta 330
 <210> 377
 <211> 110
 25 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1227H8
 <400> 377

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

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

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Asn Ser Ala Ser Leu Asp Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

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

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

<210> 378

<211> 13

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1227H8

<400> 378

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

10 <210> 379

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1227H8

<400> 379

Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 380

<211> 11

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1227H8

<400> 380

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Glu Phe Phe
1 5 10

25 <210> 381

<211> 375

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1230D8

<400> 381

cagatgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaaga ccgggtcctc agtgaaggtt 60
 tcctgcaagg cttccggata caccttcccc taccactacc tacactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac aacaaactac 180
 gcacagaggt tccaggacag agtcacgatt accgcgagc agtccaccag cacagcctac 240
 atggagttta gcagtctgag atctgaggac acggccgtct attactgtgc gagtgtgat 300
 tacgtttggg agagttatca cccggccacg tccttgagtc tctggggcag agggacaatg 360
 gtcaccgtct cctca 375

<210> 382

<211> 125

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1230D8

<400> 382

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

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

Tyr Leu His 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 Thr Asn Tyr Ala Gln Arg Phe
 50 55 60

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

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

Ala Ser Ala Asp Tyr Val Trp Glu Ser Tyr His Pro Ala Thr Ser Leu
 100 105 110

Ser Leu Trp Gly Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

10 <210> 383

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1230D8

<400> 383

Tyr His Tyr Leu His
 1 5

<210> 384

<211> 17

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1230D8

<400> 384

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Arg Phe Gln
1 5 10 15

Asp
 <210> 385
 <211> 16
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1230D8
 <400> 385
Ala Asp Tyr Val Trp Glu Ser Tyr His Pro Ala Thr Ser Leu Ser Leu
1 5 10 15

10 <210> 386
 <211> 330
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <220>
 15 <223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1230D8
 <400> 386
cagctctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctgcgggccc caggacagaa ggtcaccatt 60
tcctgccctg gaagcacctc caacattggg aataactatg tctcctggta ccaacagcgc 120
ccaggcaaag cccccaaact catgatttat gatgtcagta agcggccctc aggggtccct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcaac tcagcctccc tggacatcag tgagctccag 240
tctgaggatg aggetgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tgaatttctc 300
ttcggaaactg ggaccaagct gaccgtccta 330
 <210> 387
 <211> 110
 20 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1230D8
 <400> 387
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Pro Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

25 **Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met**
35 40 45
Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

Ser Glu Phe Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110
 <210> 388
 <211> 13
 <212> PRT
 30 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1230D8

<400> 388
Pro Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
 1 5 10
 <210> 389
 <211> 7
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1230D8
 <400> 389
Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser
 1 5
 10 <210> 390
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1230D8
 <400> 390
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Glu Phe Leu
 1 5 10
 <210> 391
 20 <211> 384
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1252A5
 25 <400> 391
cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatgggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggccgtat attattgtgc acgttcaagt 300
cgtatctacg acctgaaccc gtccctgacc gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc gagt 384
 <210> 392
 <211> 128
 <212> PRT
 30 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1252A5
 <400> 392

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

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

Gly 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 Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

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

<210> 393

<211> 5

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1252A5

<400> 393

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

10 <210> 394

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1252A5

<400> 394

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 395

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1252A5

<400> 395

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

25 Met Asp Val

<210> 396

<211> 330

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1252A5

<400> 396
cagtctgtgc tgactcagcc gccgtcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330
5 <210> 397
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1252A5
10 <400> 397
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110
15 <210> 398
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1252A5
<400> 398
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10
20 <210> 399
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
25 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1252A5
<400> 399
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5
30 <210> 400
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1252A5
<400> 400

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10
 <210> 401
 <211> 384
 <212> ADN
 5 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VH de G1152H5
 <400> 401
cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt ggcacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatgggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcgacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggccgtat attattgtgc acgttcaagt 300
cgtatctacg acatgatctc gtccttgcaa ccctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384
 10 <210> 402
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 15 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de G1152H5
 <400> 402
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

Gly 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 Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Met Ile Ser Ser Leu Gln Pro Tyr
100 105 110

Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
 20 <210> 403
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de G1152H5
 25 <400> 403
Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5
 <210> 404
 <211> 17

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de G1152H5
 5 <400> 404
Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
 1 5 10 15

Gly
 <210> 405
 <211> 19
 <212> PRT
 10 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de G1152H5
 <400> 405
Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Met Ile Ser Ser Leu Gln Pro Tyr Tyr Asp
 1 5 10 15
 15 **Met Asp Val**
 <210> 406
 <211> 330
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 20 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VL de G1152H5
 <400> 406
cagtctgtgc tgactcagcc gccgtcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tategtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcagc tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330
 <210> 407
 25 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VL de G1152H5
 30 <400> 407

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

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

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

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

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

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

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

<210> 408

<211> 13

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de G1152H5

<400> 408

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

10 <210> 409

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de G1152H5

<400> 409

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 410

<211> 11

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de G1152H5

<400> 410

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

25 <210> 411

<211> 385

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VH de G1165D4

<400> 411

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag gacttgagtg gatgggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
 gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcgagc aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggccgtat attattgtgc acgttcaagt 300
 cgtatctacg acctgaaccc gtccctgacc gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
 gggacaatgg tcaccgtctc gagtg 385

<210> 412

<211> 128

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de VH de G1165D4

<400> 412

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

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

Gly 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 Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
 50 55 60

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

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

10 <210> 413

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de G1165D4

<400> 413

Thr Tyr Gly Ile Ser
 1 5

<210> 414

<211> 17

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de G1165D4

<400> 414

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 415

<211> 18

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de G1165D4

<400> 415

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

Asp Val

10 <210> 416

<211> 330

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de nucleótidos de VL de G1165D4

<400> 416

cagtctgtgc tgactcagcc gccgtcagtg tctgcgccccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcctgctctg gaagcagctc caacattgag aataattatg ttcgtggta ccagcagctc 120

ccaggaacag cccccaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcagc tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300

ttcggcgag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 417

<211> 109

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de VL de G1165D4

<400> 417

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Glu Asn Asn

25 **Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu**
20 25 30 35 40 45

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

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

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

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

<210> 418

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de G1165D4
 <400> 418
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Glu Asn Asn Tyr Val Ser
 5 1 5 10
 <210> 419
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 10 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de G1165D4
 <400> 419
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 420
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de G1165D4
 20 <400> 420
Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
 1 5 10
 <210> 421
 <211> 384
 <212> ADN
 25 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VH de G1230H7
 <400> 421
cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatgggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcgacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggccgtat attattgtgc acgttcaagt 300
cgtatctatg acttcaactc cgccctcata tctactacg atatggatgt ctggggccag 360
ggaacaatgg tcaccgtctc ctca 384
 30 <210> 422
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 35 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de G1230H7
 <400> 422

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

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

Gly 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 Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

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

<210> 423

<211> 5

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de G1230H7

<400> 423

Thr Tyr Gly Ile Ser

1 5

10 <210> 424

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de G1230H7

<400> 424

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 425

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de G1230H7

<400> 425

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Phe Asn Ser Ala Leu Ile Ser Tyr Tyr Asp

1 5 10 15

25 **Met Asp Val**

<210> 426

<211> 330

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VL de G1230H7

<400> 426
cagtctgtgc tgactcagcc gccgtcagtg tctgcccgc caggacagaa ggtcaccatc 60
tectgtctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcagc tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330
5 <210> 427
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
10 <223> Secuencia de aminoácidos de VL de G1230H7
<400> 427
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110
15 <210> 428
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de G1230H7
<400> 428
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10
20 <210> 429
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
25 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de G1230H7
<400> 429
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5
30 <210> 430
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de G1230H7
<400> 430

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10
 <210> 431
 <211> 384
 <212> ADN
 5 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1147A3
 <400> 431
gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagt gtagggggg attattccta tctttgacgc aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcgagc aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatga tcaccgtctc gagt 384
 10 <210> 432
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 15 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1147A3
 <400> 432
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 Thr Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Ala Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Ile Thr Val Ser Ser
115 120 125
 20 <210> 433
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1147A3
 25 <400> 433
Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5
 <210> 434
 <211> 17
 <212> PRT
 30 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1147A3

<400> 434

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Ala Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

5 <210> 435

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

10 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1147A3

<400> 435

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

Met Asp Val

<210> 436

<211> 327

15 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1147A3

<400> 436

caggctgtgc tgaccagcc gtcctcagtg tctacgccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aataattatg tatcgtgga ccggcagctc 120

ccaggaacag ccccaaaact cctcatttat gacaataata agegaccctc agggatcctc 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcgcg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300

20 ttcggcggag ggaccaagct gaccgtc 327

<210> 437

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

25 <220>

<223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1147A3

<400> 437

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

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

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

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

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

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

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

<210> 438
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1147A3
 <400> 438
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10
 <210> 439
 10 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1147A3
 15 <400> 439
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5
 <210> 440
 <211> 11
 <212> PRT
 20 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1147A3
 <400> 440
Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10
 25 <210> 441
 <211> 384
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <220>
 30 <223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1147F2
 <400> 441
gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggca tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gataggaggg gttattccta tctttgacac aggtaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggaggtga gcagcctgag atctgatgac acggccgtat attattgtgc aagttcaaatt 300
cgtatctacg acttgaacct ctccctcact gcctactacg atatggacgt ctggggccag 360
gggacaattgg tcaccgtctc gagt 384
 <210> 442
 35 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1147F2
 40 <400> 442

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 Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ser Ser Asn Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 443

<211> 5

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1147F2

<400> 443

Thr Tyr Gly Ile Ser

1 5

10 <210> 444

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1147F2

<400> 444

Gly Val Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 445

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1147F2

<400> 445

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

1 5 10 15

25 **Met Asp Val**

<210> 446

<211> 327

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1147F2

<400> 446
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggacatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag cgcttgggta 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtc 327
<210> 447
<211> 109
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1147F2
<400> 447
10 **Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln**
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105
<210> 448
<211> 13
<212> PRT
15 <213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1147F2
<400> 448
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10
20 <210> 449
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
25 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1147F2
<400> 449
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5
<210> 450
<211> 10
30 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1147F2

<400> 450
Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp
 1 5 10
 <210> 451
 <211> 384
 5 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1149D9
 <400> 451
gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaaaaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacagacc 120
cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tctttgacac aggcaactcc 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
 10 **gggacaatgg tcaccgtctc gagt 384**
 <210> 452
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1149D9
 <400> 452
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 Thr Tyr
 20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
 50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
 100 105 110
Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 20 <210> 453
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 25 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1149D9
 <400> 453
Thr Tyr Gly Ile Ser
 1 5
 <210> 454
 <211> 17
 30 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1149D9

<400> 454

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

5 **Gly**

<210> 455

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10 <220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1149D9

<400> 455

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

Met Asp Val

<210> 456

15 <211> 327

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1149D9

20 <400> 456

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120

ccaggaacag ccccaaaact cctcatTTac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180

gaccgatttct cgggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga gcatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtc 327

<210> 457

<211> 109

25 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1149D9

<400> 457

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

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

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

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

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

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

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

<210> 458

<211> 13

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1149D9

<400> 458

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

10 <210> 459

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1149D9

<400> 459

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 460

<211> 11

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1149D9

<400> 460

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

25 <210> 461

<211> 384

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1150D9

<400> 461

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
 gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
 atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagtcaagt 300
 cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
 gggacaacgg tcaccgtctc gagt 384

<210> 462

<211> 128

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1150D9

<400> 462

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 Thr Tyr
 20 25 30

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

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

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
 100 105 110

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

<210> 463

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

15 <220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1150D9

<400> 463

Thr Tyr Gly Ile Ser
 1 5

<210> 464

20 <211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1150D9

25 <400> 464

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 465

<211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 5 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1150D9
 <400> 465
Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp Met
1 5 10 15

Asp Val
 <210> 466
 <211> 327
 10 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1150D9
 <400> 466
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg ccaacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg gataattatg tctcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggtccaa gtctggcagc tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
 15 **ttcggcggag ggaccaagct gaccgtc 327**
 <210> 467
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 20 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1150D9
 <400> 467
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Pro Thr Pro Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

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

25 <210> 468
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 30 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1150D9
 <400> 468
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asp Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 469
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1150D9
 <400> 469
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5
 <210> 470
 10 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1150D9
 15 <400> 470
Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10
 <210> 471
 <211> 384
 <212> ADN
 20 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1150G8
 <400> 471
gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggcgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg agtccacgag cacagcctac 240
atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
 25 **gggacaatgg tcaccgtctc gagt 384**
 <210> 472
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 30 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1150G8
 <400> 472

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 473

<211> 5

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1150G8

<400> 473

Thr Tyr Gly Ile Ser

1 5

10 <210> 474

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1150G8

<400> 474

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 475

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1150G8

<400> 475

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

1 5 10 15

25 **Met Asp Val**

<210> 476

<211> 327

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1150G8

<400> 476
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtccggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttattgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtc 327
<210> 477
<211> 109
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1150G8
<400> 477
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105
10 <210> 478
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens
15 <220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1150G8
<400> 478
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10
<210> 479
20 <211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1150G8
25 <400> 479
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5
<210> 480
<211> 11
<212> PRT
30 <213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1150G8
<400> 480

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10
 <210> 481
 <211> 384
 <212> ADN
 5 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1152D5
 <400> 481
gaagtgcagc tgggtgcagtc cggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cctctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag aacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gectactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc gagt 384
 10 <210> 482
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 15 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1152D5
 <400> 482
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 Thr Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110
Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
 20 <210> 483
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1152D5
 25 <400> 483
Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5
 <210> 484
 <211> 17
 <212> PRT
 30 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1152D5

<400> 484

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

5 <210> 485

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

10 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1152D5

<400> 485

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

Met Asp Val

<210> 486

<211> 327

15 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1152D5

<400> 486

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcctgctctg gaagcagctc caacactggg aataattatg tctcgtggta ccagcagctc 120

ccaggagcag cccccaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttggtg 300

20 **ttcggcggag ggaccaagct gaccgtc 327**

<210> 487

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

25 <220>

<223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1152D5

<400> 487

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

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

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

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

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

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

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

<210> 488

<211> 13

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1152D5

<400> 488

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

<210> 489

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

15 <220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1152D5

<400> 489

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 490

20 <211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1152D5

25 <400> 490

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

<210> 491

<211> 384

<212> ADN

30 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1152G10

<400> 491

caagagcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac agtcaactct 180
 gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
 atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagtcaagt 300
 cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
 gggacaatgg tcaccgtctc gagt 384

<210> 492

<211> 128

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1152G10

<400> 492

Gln Glu 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 Thr Tyr
 20 25 30

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

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

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
 100 105 110

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

10 <210> 493

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1152G10

<400> 493

Thr Tyr Gly Ile Ser
 1 5

<210> 494

<211> 17

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1152G10

<400> 494

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

Gly

<210> 495

<211> 19

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1152G10

<400> 495

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

Met Asp Val

10 <210> 496

<211> 327

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1152G10

<400> 496

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcctgctctg gaagcagccc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120

ccaggaacag cccccagact cctcatttat gacaataata agcgaccctc aggggtccct 180

gaccgattct ctggetecaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcctgggtg 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtc 327

<210> 497

<211> 109

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1152G10

<400> 497

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Pro Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

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

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

<210> 498

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1152G10
 <400> 498
 Ser Gly Ser Ser Pro Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
 5 1 5 10
 <210> 499
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 10 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1152G10
 <400> 499
 Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 500
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1152G10
 20 <400> 500
 Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
 1 5 10
 <210> 501
 <211> 384
 <212> ADN
 25 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1156G6
 <400> 501
 gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tctttgacac aggcagctct 180
 gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgaggacg aatccacgag cacagcctac 240
 atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
 cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
 30 gggacaatgg tcaccgtctc gagt 384
 <210> 502
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 35 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1156G6
 <400> 502

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 Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Ser Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 503

<211> 5

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1156G6

<400> 503

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

10 <210> 504

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1156G6

<400> 504

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

Gly

<210> 505

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1156G6

<400> 505

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

25 Met Asp Val

<210> 506

<211> 327

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1156G6

<400> 506
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggccaccatc 60
tcctgctctg gaagcaactc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag ccccaaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcagc tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acgtgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtc 327
<210> 507
<211> 109
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1156G6
<400> 507
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95
10 Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105
<210> 508
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens
15 <220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1156G6
<400> 508
Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10
<210> 509
20 <211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1156G6
25 <400> 509
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5
<210> 510
<211> 11
<212> PRT
30 <213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1156G6

```

<400> 510
Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10
<210> 511
<211> 384
5 <212> ADN
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1215A06
<220>
10 <221> misc_feature
<222> (1) .. (28)
<223> n = a, c, g o t
<220>
<221> misc_feature
15 <222> (333)..(333)
<223> n = a, c, g o t
<400> 511
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcttgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttaacac aggcaactct 180

gcacagagct tccaaggcag agtcacgatt accgcggatg aatccacgag cacagcctac 240

atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300

cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcntactacg atatggatgt ctggggccag 360

gggacaatgg tcaccgtctc gagt 384
<210> 512
20 <211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1215A06
25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1) .. (10)
<223> Xaa es desconocido
<400> 512

```

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asn Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 513

<211> 5

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1215A06

<400> 513

Thr Tyr Gly Ile Ser

1 5

10 <210> 514

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1215A06

<400> 514

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asn Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 515

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1215A06

<400> 515

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

1 5 10 15

25 **Met Asp Val**

<210> 516

<211> 327

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1215A06

<400> 516
caggctgtgc tgaccagcc gtcctcagtg tctacgccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcggctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtc 327
<210> 517
<211> 109
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1215A06
<400> 517
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

10 **Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser**
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

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

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105
<210> 518
<211> 13
<212> PRT
15 <213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1215A06
<400> 518
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10
20 <210> 519
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
25 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1215A06
<400> 519
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5
30 <210> 520
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1215A06
<400> 520

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10
 <210> 521
 <211> 384
 <212> ADN
 5 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de VH de 1219D9
 <400> 521
gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat actattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
 10 **gggacaatgg tcaccgtctc ggggt 384**
 <210> 522
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de VH de 1219D9
 <400> 522
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 Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Gly
115 120 125
 20 <210> 523
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VH de 1219D9
 25 <400> 523
Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5
 <210> 524
 <211> 17
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VH de 1219D9

<400> 524

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

5 **Gly**

<210> 525

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10 <220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VH de 1219D9

<400> 525

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

Met Asp Val

<210> 526

15 <211> 327

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de nucleótidos de VL de 1219D9

20 <400> 526

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagta tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcctgctctg gaagcaggtc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120

ccaggaacag ccccaaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240

actgggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtc 327

<210> 527

<211> 109

<212> PRT

25 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de VL de 1219D9

<400> 527

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

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

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

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

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

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

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

<210> 528

<211> 13

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR1 de VL de 1219D9

<400> 528

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

10 <210> 529

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia de aminoácidos de CDR2 de VL de 1219D9

<400> 529

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 530

<211> 11

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CDR3 de VL de 1219D9

<400> 530

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

25 <210> 531

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30 <400> 531

Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala
1 5

<210> 532

<211> 7

<212> PRT

35 <213> Homo sapiens

<400> 532

Phe Asn Ser Ala Leu Ile Ser
1 5

<210> 533

<211> 7

```

<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 533
Met Ile Ser Ser Leu Gln Pro
1 5
5 <210> 534
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
10 <223> Cebador FDTETSEQ24
<400> 534
ttgtcgtct ttccagacgt tagt 24
<210> 535
<211> 23
15 <212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Cebador pUCreverse
<400> 535
20 agcggataac aattcacac agg 23
<210> 536
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
25 <220>
<223> Cebador Lseq
<400> 536
gattacgcca agcttggag c 21
<210> 537
30 <211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Cebador MYC Seq 10
35 <400> 537
ctctctgag atgagtttt g 21

```


REIVINDICACIONES

1. Un miembro de unión específica aislado para factor de crecimiento nervioso (NGF), que comprende un sitio de unión a antígeno del anticuerpo que está compuesto por un dominio VH de anticuerpo humano y un dominio VL de anticuerpo humano y que comprende un conjunto de CDR HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3, en el que el dominio VH comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3 y una región estructural y el dominio VL comprende LCDR1, LCDR2, LCDR3 y una región estructural, en el que el conjunto de CDR consiste en un conjunto de CDR seleccionado del grupo que consiste en:
- 5
- 10 el conjunto 1133C11 de CDR, definido en el que la HCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 193, la HCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 194, la HCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 195, la LCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 198, la LCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 199 y la LCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 200;
- 15 un conjunto de CDR que contiene el conjunto 1133C11 de CDR con la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 533 o la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 532 sustituida por la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 531 dentro de HCDR3; y
- 20 un conjunto de CDR que contiene una o dos sustituciones de aminoácidos en comparación con el conjunto 1133C11 de CDR, en el que la una o dos sustituciones se hacen en las siguientes posiciones de entre los grupos identificados de posibles residuos sustitutos para cada posición, usando la numeración convencional de Kabat:

Posición de sustitución Residuo sustituto seleccionado del grupo que consiste en

31 en HCDR1:	A
34 en HCDR1:	V
51 en HCDR2:	V
55 en HCDR2:	N
56 en HCDR2:	A
57 en HCDR2:	V
58 en HCDR2:	S
65 en HCDR2:	D
96 en HCDR3:	N
26 en LCDR1:	T
26 en LCDR1:	G
27 en LCDR1:	N
27 en LCDR1:	R
27A en LCDR1:	T
27A en LCDR1:	P
27B en LCDR1:	D
28 en LCDR1:	T
29 en LCDR1:	E
30 en LCDR1:	D
56 en LCDR2:	T
90 en LCDR3:	A
94 en LCDR3:	G.

- 25 2. Un miembro de unión específica aislado según la reivindicación 1, en el que el residuo 29 dentro de LCDR1 es E.
3. Un miembro de unión específica según la reivindicación 1, en el que:

HCDR1 es SEC ID Nº: 163, HCDR2 es SEC ID Nº: 164, HCDR3 es SEC ID Nº: 165, LCDR1 es SEC ID Nº: 168, LCDR2 es SEC ID Nº: 169 y LCDR3 es SEC ID Nº: 170;

5 HCDR1 es SEC ID Nº: 183, HCDR2 es SEC ID Nº: 184, HCDR3 es SEC ID Nº: 185, LCDR1 es SEC ID Nº: 188, LCDR2 es SEC ID Nº: 189 y LCDR3 es SEC ID Nº: 190

HCDR1 es SEC ID Nº: 193, HCDR2 es SEC ID Nº: 194, HCDR3 es SEC ID Nº: 195, LCDR1 es SEC ID Nº: 198, LCDR2 es SEC ID Nº: 199 y LCDR3 es SEC ID Nº: 200

10 HCDR1 es SEC ID Nº: 203, HCDR2 es SEC ID Nº: 204, HCDR3 es SEC ID Nº: 205, LCDR1 es SEC ID Nº: 208, LCDR2 es SEC ID Nº: 209 y LCDR3 es SEC ID Nº: 210

15 HCDR1 es SEC ID Nº: 223, HCDR2 es SEC ID Nº: 224, HCDR3 es SEC ID Nº: 225, LCDR1 es SEC ID Nº: 228, LCDR2 es SEC ID Nº: 229 y LCDR3 es SEC ID Nº: 230

HCDR1 es SEC ID Nº: 433, HCDR2 es SEC ID Nº: 434, HCDR3 es SEC ID Nº: 435, LCDR1 es SEC ID Nº: 438, LCDR2 es SEC ID Nº: 439 y LCDR3 es SEC ID Nº: 440

20 HCDR1 es SEC ID Nº: 233, HCDR2 es SEC ID Nº: 234, HCDR3 es SEC ID Nº: 235, LCDR1 es SEC ID Nº: 238, LCDR2 es SEC ID Nº: 239 y LCDR3 es SEC ID Nº: 240

HCDR1 es SEC ID Nº: 443, HCDR2 es SEC ID Nº: 444, HCDR3 es SEC ID Nº: 445, LCDR1 es SEC ID Nº: 448, LCDR2 es SEC ID Nº: 449 y LCDR3 es SEC ID Nº: 450

25 HCDR1 es SEC ID Nº: 243, HCDR2 es SEC ID Nº: 244, HCDR3 es SEC ID Nº: 245, LCDR1 es SEC ID Nº: 248, LCDR2 es SEC ID Nº: 249 y LCDR3 es SEC ID Nº: 250

30 HCDR1 es SEC ID Nº: 453, HCDR2 es SEC ID Nº: 454, HCDR3 es SEC ID Nº: 455, LCDR1 es SEC ID Nº: 458, LCDR2 es SEC ID Nº: 459 y LCDR3 es SEC ID Nº: 460

HCDR1 es SEC ID Nº: 463, HCDR2 es SEC ID Nº: 464, HCDR3 es SEC ID Nº: 465, LCDR1 es SEC ID Nº: 468, LCDR2 es SEC ID Nº: 469 y LCDR3 es SEC ID Nº: 470

35 HCDR1 es SEC ID Nº: 253, HCDR2 es SEC ID Nº: 254, HCDR3 es SEC ID Nº: 255, LCDR1 es SEC ID Nº: 258, LCDR2 es SEC ID Nº: 259 y LCDR3 es SEC ID Nº: 260

HCDR1 es SEC ID Nº: 473, HCDR2 es SEC ID Nº: 474, HCDR3 es SEC ID Nº: 475, LCDR1 es SEC ID Nº: 478, LCDR2 es SEC ID Nº: 479 y LCDR3 es SEC ID Nº: 480

40 HCDR1 es SEC ID Nº: 483, HCDR2 es SEC ID Nº: 484, HCDR3 es SEC ID Nº: 485, LCDR1 es SEC ID Nº: 488, LCDR2 es SEC ID Nº: 489 y LCDR3 es SEC ID Nº: 490

45 HCDR1 es SEC ID Nº: 493, HCDR2 es SEC ID Nº: 494, HCDR3 es SEC ID Nº: 495, LCDR1 es SEC ID Nº: 498, LCDR2 es SEC ID Nº: 499 y LCDR3 es SEC ID Nº: 500

HCDR1 es SEC ID Nº: 503, HCDR2 es SEC ID Nº: 504, HCDR3 es SEC ID Nº: 505, LCDR1 es SEC ID Nº: 508, LCDR2 es SEC ID Nº: 509 y LCDR3 es SEC ID Nº: 510

50 HCDR1 es SEC ID Nº: 293, HCDR2 es SEC ID Nº: 294, HCDR3 es SEC ID Nº: 295, LCDR1 es SEC ID Nº: 298, LCDR2 es SEC ID Nº: 299 y LCDR3 es SEC ID Nº: 300

HCDR1 es SEC ID Nº: 303, HCDR2 es SEC ID Nº: 304, HCDR3 es SEC ID Nº: 305, LCDR1 es SEC ID Nº: 308, LCDR2 es SEC ID Nº: 309 y LCDR3 es SEC ID Nº: 310

55 HCDR1 es SEC ID Nº: 513, HCDR2 es SEC ID Nº: 514, HCDR3 es SEC ID Nº: 515, LCDR1 es SEC ID Nº: 518, LCDR2 es SEC ID Nº: 519 y LCDR3 es SEC ID Nº: 520

60 HCDR1 es SEC ID Nº: 353, HCDR2 es SEC ID Nº: 354, HCDR3 es SEC ID Nº: 355, LCDR1 es SEC ID Nº: 358, LCDR2 es SEC ID Nº: 359 y LCDR3 es SEC ID Nº: 360; o

HCDR1 es SEC ID Nº: 523, HCDR2 es SEC ID Nº: 524, HCDR3 es SEC ID Nº: 525, LCDR1 es SEC ID Nº: 528, LCDR2 es SEC ID Nº: 529 y LCDR3 es SEC ID Nº: 530.

65 4. Un miembro de unión específica aislado según la reivindicación 1 que comprende un conjunto de CDR que contiene el conjunto 1133C11 de CDR con la secuencia de aminoácidos de SEC ID Nº: 531 sustituida por la secuencia de aminoácidos de SEC ID Nº: 533 dentro de HCDR3.

5. Un miembro de unión específica aislado según la reivindicación 1 que comprende un conjunto de CDR que contiene el conjunto 1133C11 de CDR con la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 531 sustituida por la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 532 dentro de HCDR3.
6. Un miembro de unión específica aislado según la reivindicación 1 que comprende el conjunto 1133C11 de CDR.
7. Un miembro de unión específica aislado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la región estructural del dominio VH es región estructural de la línea germinal de la cadena pesada humana y/o la región estructural del dominio VL es región estructural de la línea germinal de la cadena ligera humana.
8. Un miembro de unión específica aislado según la reivindicación 7, en el que la región estructural de la línea germinal de la cadena pesada comprende VH1 DP10.
9. Un miembro de unión específica aislado según la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que la región estructural de la línea germinal de la cadena ligera comprende VL Vλ1.
10. Un miembro de unión específica aislado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que se une a NGF de rata o de ratón.
11. Un miembro de unión específica aislado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que bloquea preferencialmente la unión de NGF a receptor TrkA con respecto a la unión de NGF a receptor p75.
12. Un miembro de unión específica según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11 que comprende el dominio VH de 1252A5 con la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 392.
13. Un miembro de unión específica según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12 que comprende el dominio VL de 1252A5 con la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 397.
14. Un miembro de unión específica según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10 que comprende el dominio VH de G1152H5 con la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 402.
15. Un miembro de unión específica según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10 o la reivindicación 14 que comprende el dominio VL de G1152H5 con la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 407.
16. Un miembro de unión específica según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10 que comprende el dominio VH de G1165D4 con la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 412.
17. Un miembro de unión específica según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10 o la reivindicación 16 que comprende el dominio VL de G1165D4 con la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 417.
18. Un miembro de unión específica según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10 que comprende el dominio VH de G1230H7 con la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 422.
19. Un miembro de unión específica según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10 o la reivindicación 18 que comprende el dominio VL de G1230H7 con la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 427.
20. Un miembro de unión específica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 que comprende una molécula de anticuerpo scFv.
21. Un miembro de unión específica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 que comprende una región constante de anticuerpo.
22. Un miembro de unión específica según la reivindicación 21 que comprende un anticuerpo completo.
23. Un miembro de unión específica según la reivindicación 22, en el que el anticuerpo completo es IgG4.
24. Una molécula de anticuerpo aislado que se une a NGF humano, en la que la molécula de anticuerpo comprende un dominio VH y un dominio VL y en la que la secuencia de aminoácidos del dominio VH es SEC ID N°: 392 y la secuencia de aminoácidos de dominio VL es SEC ID N°: 397.
25. Una molécula de anticuerpo según la reivindicación 24, en la que la molécula de anticuerpo es IgG4.
26. Una composición que comprende un miembro de unión específica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o una molécula de anticuerpo según la reivindicación 24 o 25 y al menos un componente adicional.

27. Una composición según la reivindicación 26 que comprende un excipiente, vehículo o soporte farmacéuticamente aceptable.

28. Un ácido nucleico aislado que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un miembro de unión específica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o una molécula de anticuerpo según la reivindicación 24 o 25.

29. Una célula huésped *in vitro* transformada con ácido nucleico según la reivindicación 28.

30. Una célula huésped *in vitro* transformada con:

un ácido nucleico aislado que comprende una secuencia que codifica el dominio VH de un miembro de unión específica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o que codifica el dominio VH de una molécula de anticuerpo según la reivindicación 24 o la reivindicación 25, y

un ácido nucleico aislado que comprende una secuencia que codifica el dominio VL de un miembro de unión específica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o que codifica el dominio VL de una molécula de anticuerpo según la reivindicación 24 o la reivindicación 25.

31. Un procedimiento de producción de un miembro de unión específica o molécula de anticuerpo, que comprende el procedimiento de cultivo de células huésped según la reivindicación 29 o la reivindicación 30 en condiciones para la producción de dicho miembro de unión específica o molécula de anticuerpo.

32. Un procedimiento según la reivindicación 31 que comprende además aislar y/o purificar dicho miembro de unión específica o molécula de anticuerpo.

33. Un procedimiento según la reivindicación 31 o la reivindicación 32 que comprende además formular el miembro de unión específica o molécula de anticuerpo en una composición que incluye al menos un componente adicional.

34. Un procedimiento que comprende unir un miembro de unión específica o molécula de anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 a NGF humano o un fragmento de NGF humano, teniendo lugar dicha unión *in vitro*.

35. Un procedimiento según la reivindicación 34 que comprende determinar la cantidad de unión de dicho miembro de unión específica o anticuerpo a NGF o un fragmento de NGF.

36. Uso de un miembro de unión específica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una molécula de anticuerpo según la reivindicación 24 o la reivindicación 25, en la fabricación de un medicamento para tratamiento de una afección en la que NGF desempeña una función, en el que la afección está seleccionada del grupo que consiste en dolor, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, otras enfermedades de inflamación de las vías respiratorias, neuropatía diabética, arritmias cardíacas, VIH, artritis, psoriasis y cáncer.

37. Un miembro de unión específica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una molécula de anticuerpo según la reivindicación 24 o la reivindicación 25, para su uso en el tratamiento de una afección en la que NGF desempeña una función, en el que la afección está seleccionada del grupo que consiste en dolor, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, otras enfermedades de inflamación de las vías respiratorias, neuropatía diabética, arritmias cardíacas, VIH, artritis, psoriasis y cáncer.

38. Uso según la reivindicación 36, o un miembro de unión específica o molécula de anticuerpo según la reivindicación 37, en el que dicho tratamiento es de dolor.

Figura 1A

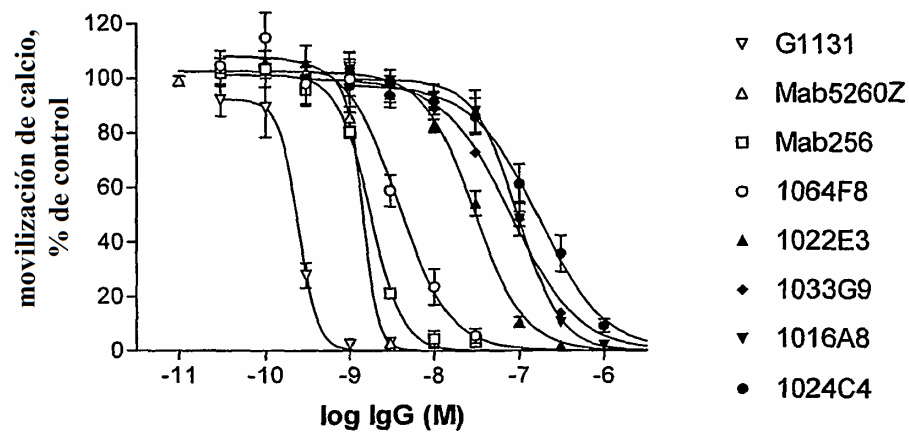


Figura 1B

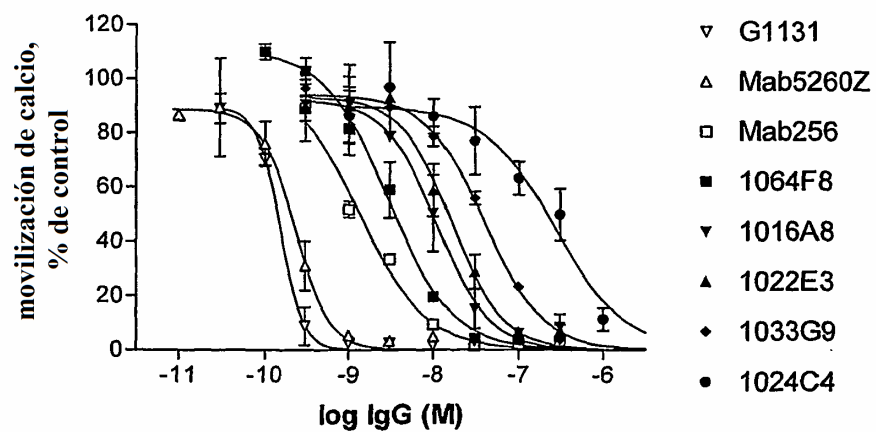


Figura 2A

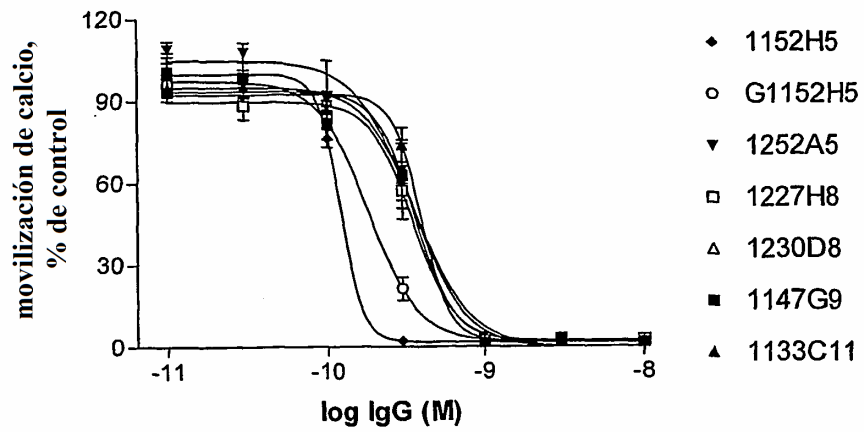


Figura 2B

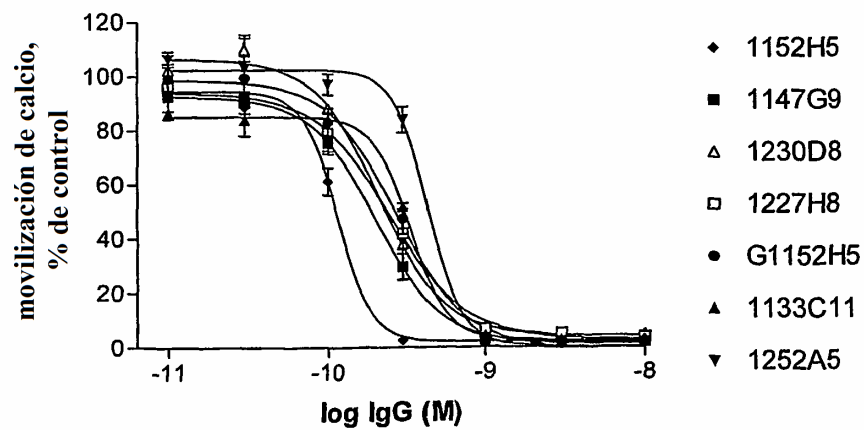


Figura 2C

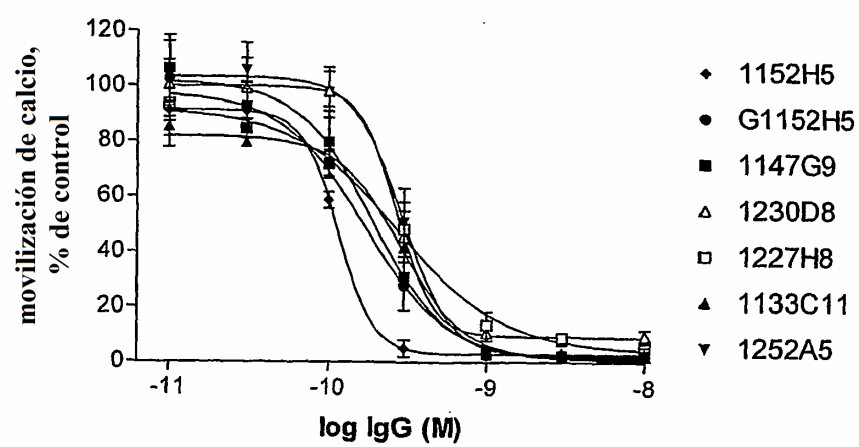


Figura 3A

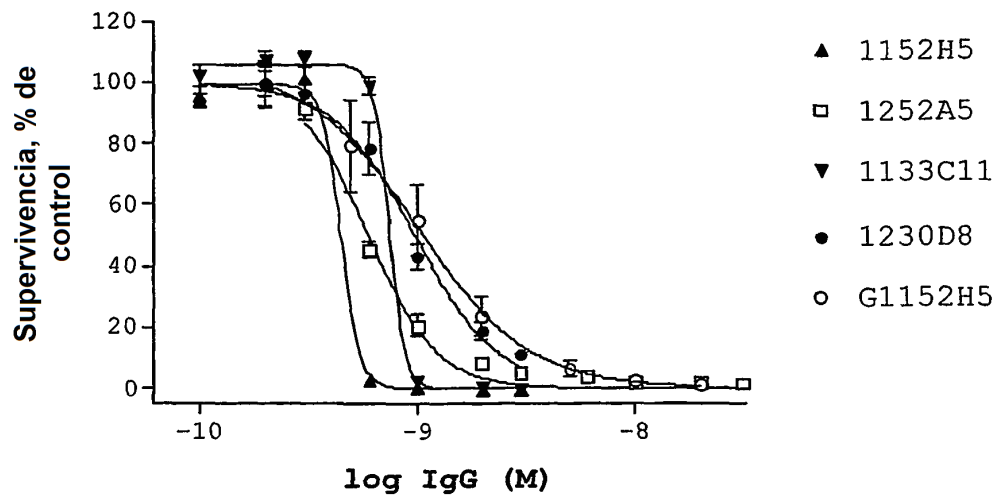


Figura 3B

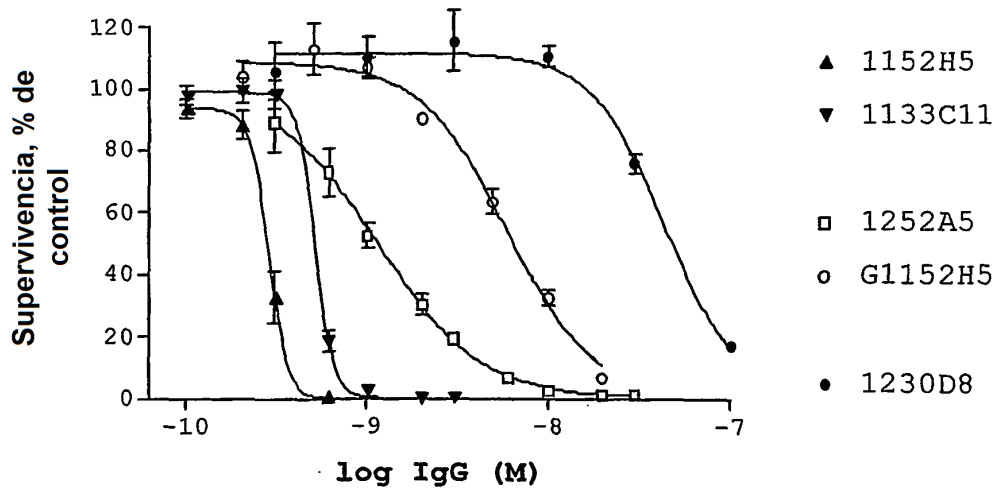


Figura 4A

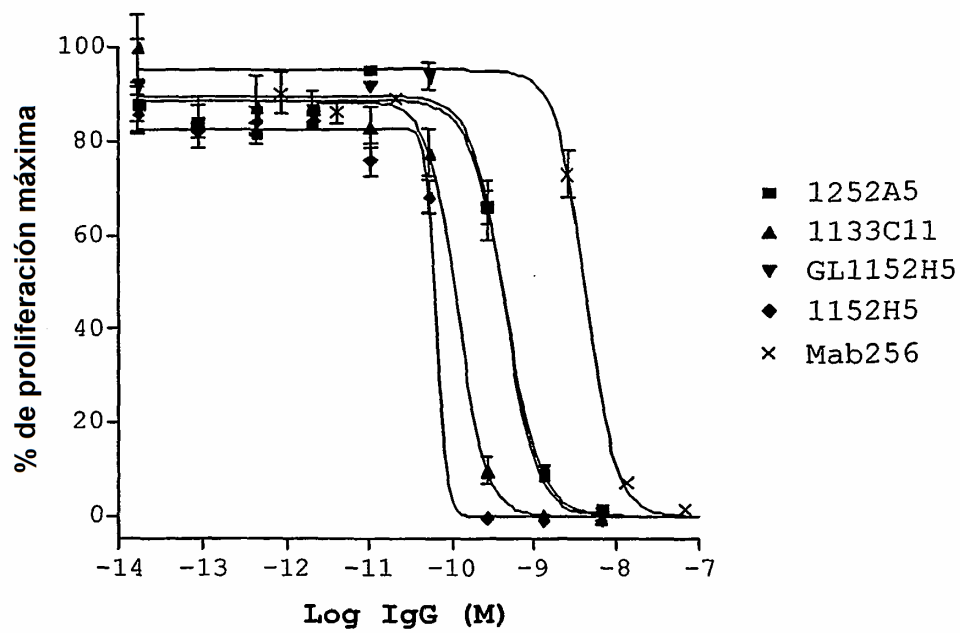


Figura 4B

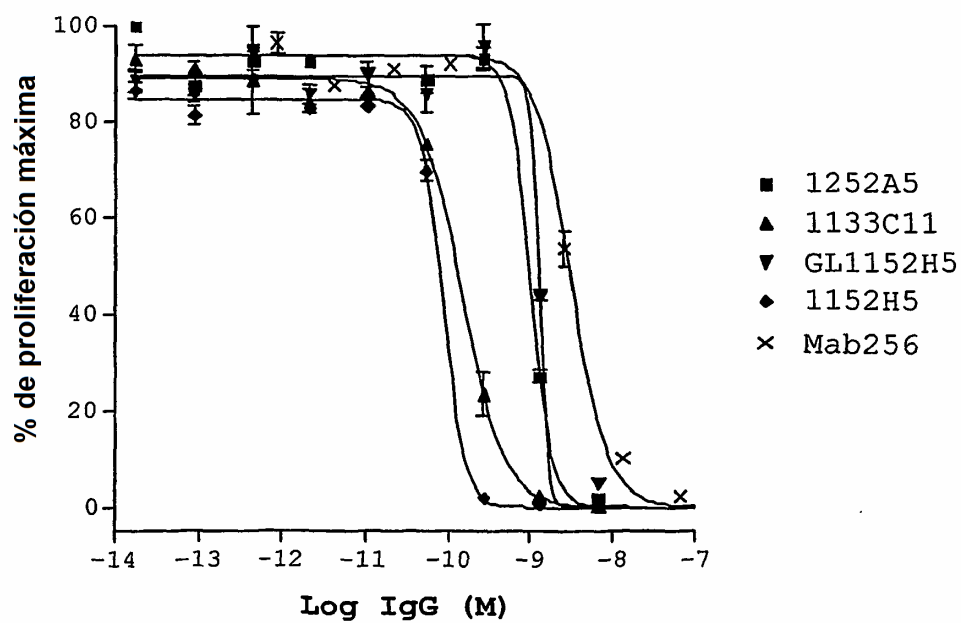


Figura 4C

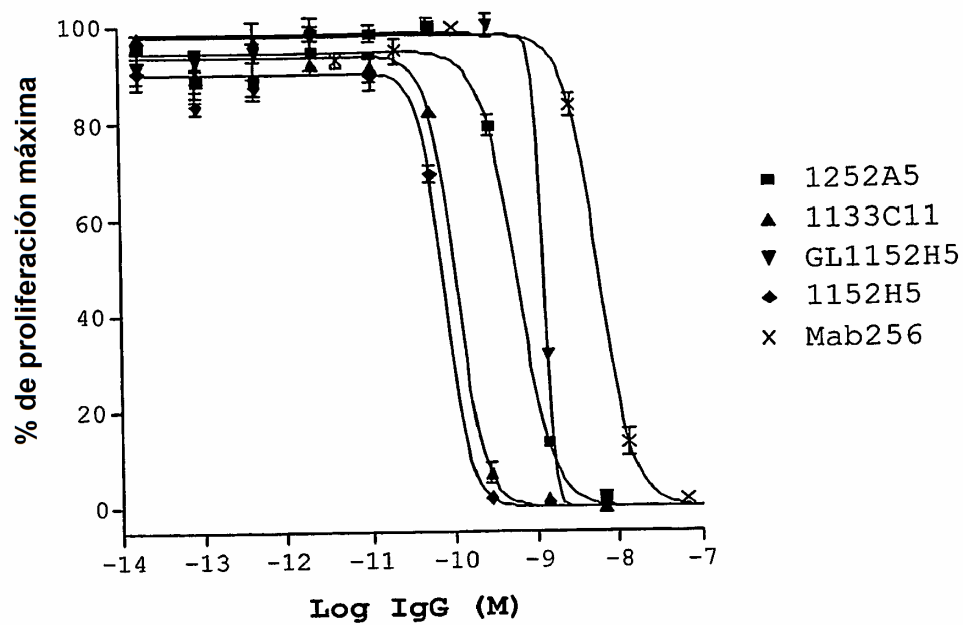


FIGURA 5

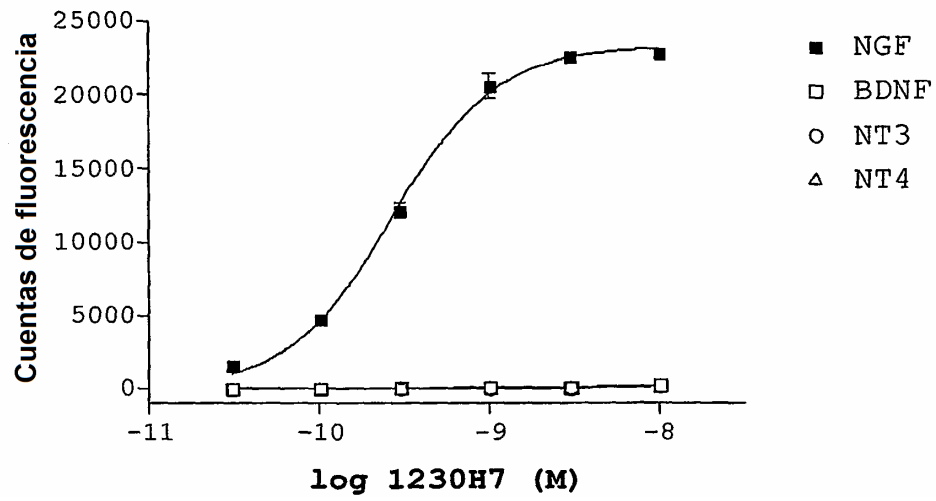


Figura 6A

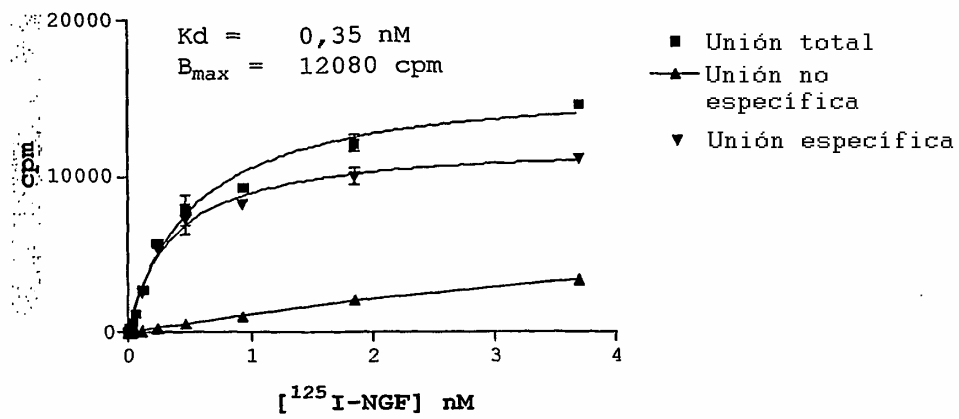


Figura 6B

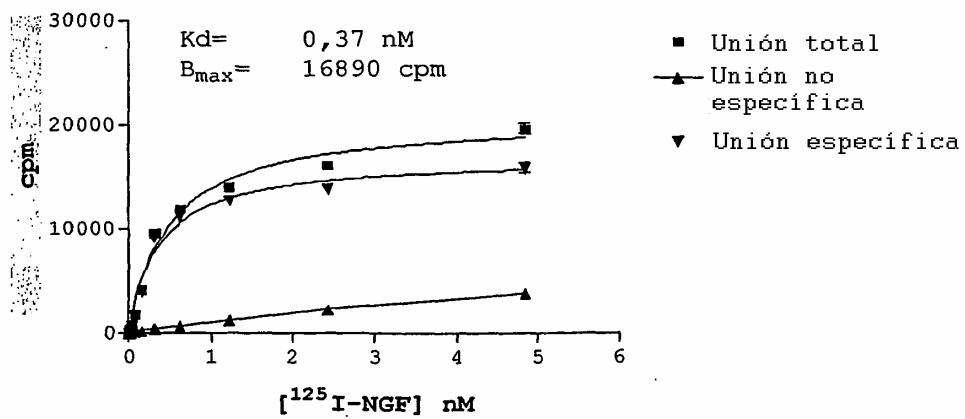


Figura 7A

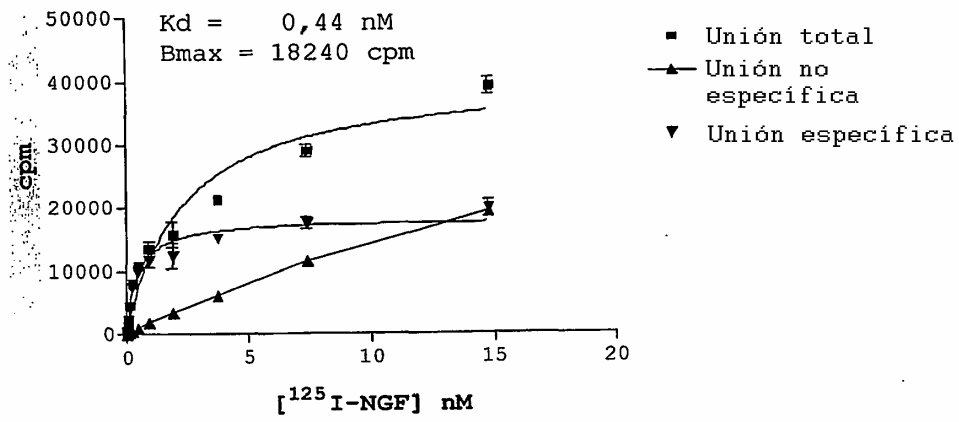


Figura 7B

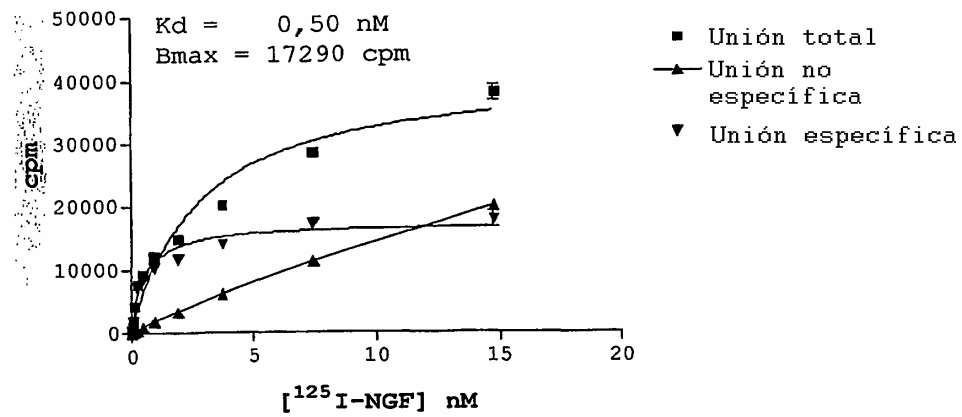


Figura 8A

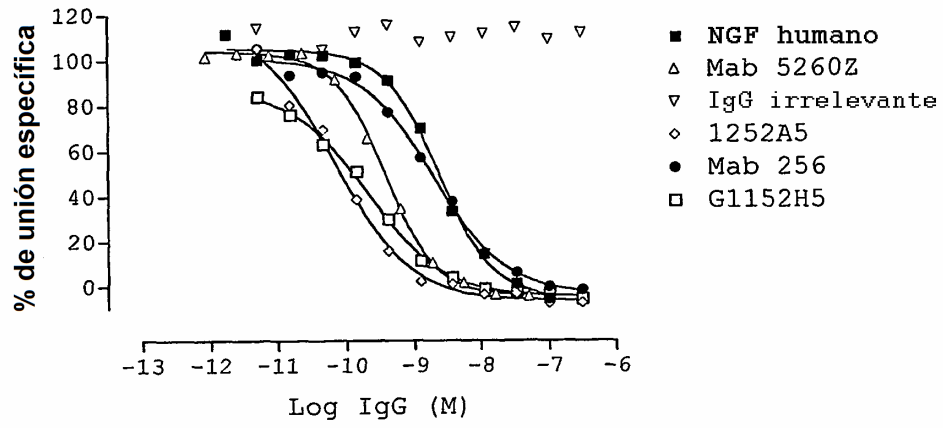


Figura 8B

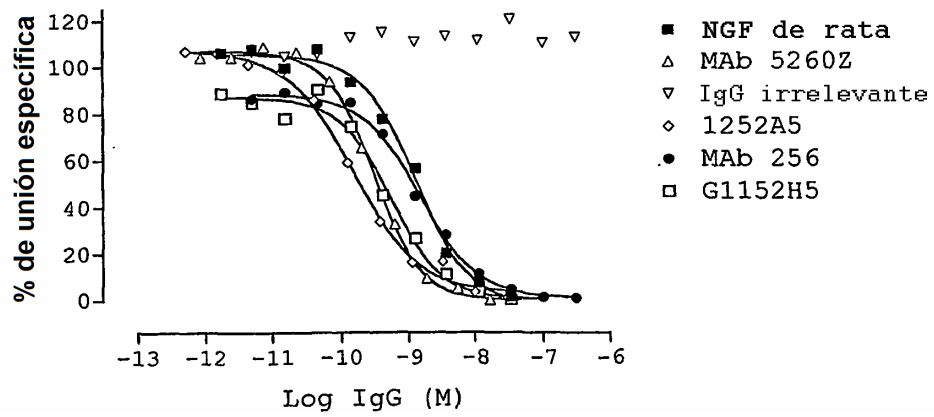


Figura 9A

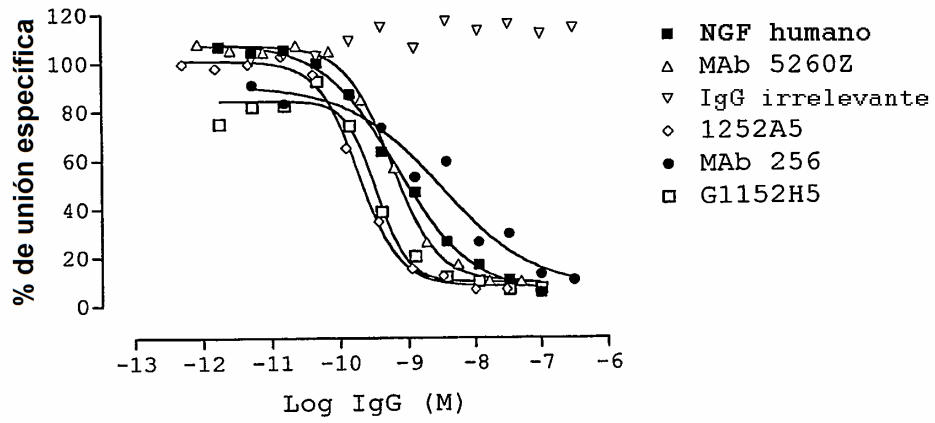


Figura 9B

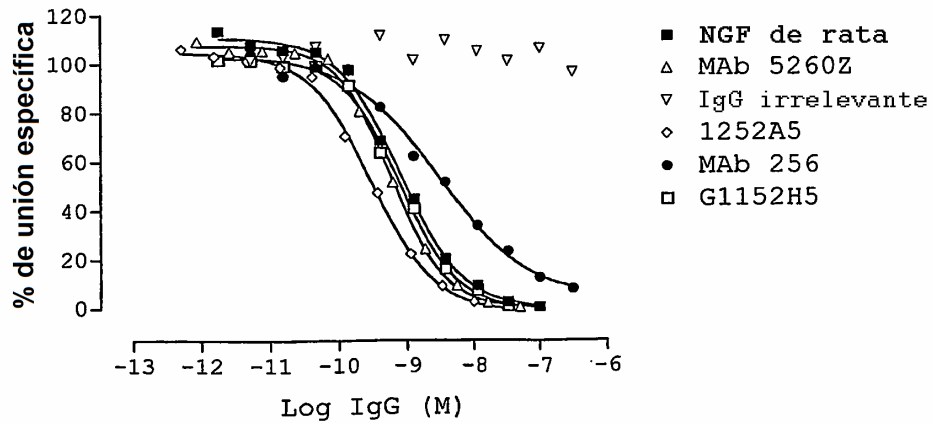
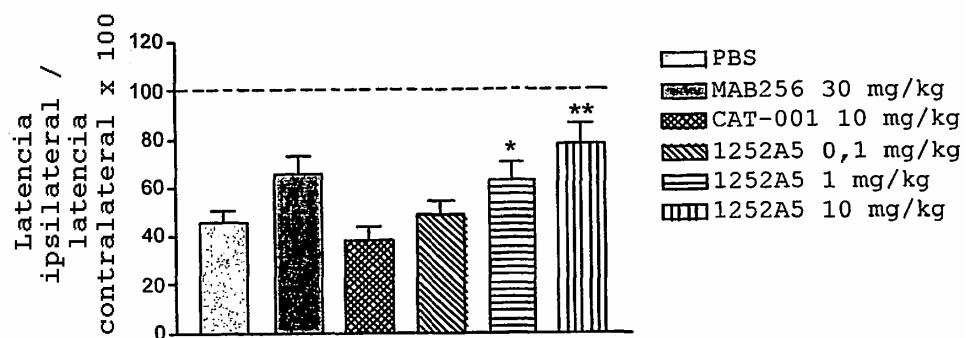


FIGURA 10



* $P < 0,05$ y ** $P < 0,01$ en comparación con control de anticuerpo de isotipo nulo CAT-001 (n= 13-16 animales por grupo)