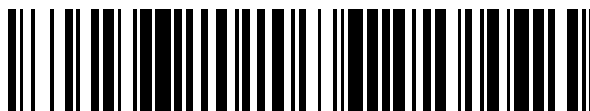


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 518 415**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2008** **E 08865613 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014** **EP 2245064**

54 Título: **Elementos de unión para receptor alfa de interleucina-4 (IL-4R α)**

30 Prioridad:

21.12.2007 US 15869 P

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

05.11.2014

73 Titular/es:

MEDIMMUNE LIMITED (100.0%)
Milstein Building Granta Park
Cambridge Cambridgeshire CB21 6GH, GB

72 Inventor/es:

COHEN, SUZANNE;
DOBSON, CLAIRE LOUISE;
ERIKSSON, PER-OLOF FREDRIK;
LANE, DEBORAH LOUISE y
VON WACHENFELDT, KARIN

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 518 415 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

Elementos de unión para receptor alfa de interleucina-4 (IL-4R α)

- 5 Esta invención se refiere a elementos de unión para el receptor alfa de interleucina (IL)-4 (IL-4R α , también denominado CD124), especialmente a moléculas de anticuerpo, y a su uso terapéutico por ejemplo en el tratamiento o la prevención de trastornos asociados con IL-4R α , IL-4 y/o IL-13, ejemplos de los cuales son asma y EPOC.

10 La subunidad IL-4R α humana (número de registro de Swiss Prot P24394) es una proteína de membrana de tipo 1 de 140 kDa que se une a la IL-4 humana con alta afinidad (Andrews *et al* J. Biol. Chem (2002) 277:46073-46078). El complejo IL-4/IL-4R α puede dimerizarse o bien con la cadena gamma común (γ c, CD132) o bien con la subunidad IL-13R α 1 (IL-13R α 1), a través de dominios en IL-4, para crear dos complejos de señalización diferentes, denominados comúnmente receptores de tipo I y de tipo II, respectivamente. Alternativamente, IL-13 puede unirse a IL-13R α 1 para formar un complejo IL-13/IL-13R α 1 que atrae a la subunidad IL-4R α para formar un complejo de receptor de tipo II. Por tanto, IL-4R α media las actividades biológicas tanto de IL-4 como de IL-13 (revisado por Gessner *et al*, Immunobiology, 201:285, 2000). Estudios *in vitro* han mostrado que IL-4 e IL-13 activan las funciones efectoras en varios tipos de células, por ejemplo en células T, células B, eosinófilos, mastocitos, basófilos, células del músculo liso de las vías respiratorias, células epiteliales respiratorias, fibroblastos de pulmón y células endoteliales (revisado por Steinke *et al*, Resp Res, 2:66, 2001 y por Willis-Karp, Immunol Rev, 202:175, 2004).

20 IL-4R α se expresa en un número bajo (100-5000 moléculas/célula) en una variedad de tipos celulares (Lowenthal *et al*, J Immunol, 140:456, 1988), por ejemplo células T de sangre periférica, monocitos, células epiteliales de las vías respiratorias, células B y fibroblastos de pulmón. El receptor de tipo I predomina en las células hematopoyéticas, mientras que el receptor de tipo II se expresa tanto en células hematopoyéticas como en células no hematopoyéticas.

25 Se han descrito polimorfismos de IL-4R α en la población humana (revisado por Gessner *et al*, Immunobiology, 201:285, 2000) y se ha notificado su asociación con niveles de IgE o atopia clínica en algunas poblaciones. Por ejemplo, V75R576 IL-4R α se asocia con asma alérgica y función de IL-4R α potenciada (Risma *et al*. J. Immunol. 169(3):1604-1610, 2002).

35 Varias líneas de evidencia apoyan un papel importante para la ruta de IL-4/IL-13 en la patología de asma (revisado por Chatila, Trends in Molecular Med, 10:493, 2004) y también en una variedad de otros estados, tal como se indican en otra parte en el presente documento. Se cree que la secreción aumentada de IL-4 e IL-13 tanto inician como mantienen el proceso patológico. Se piensa que IL-13 es el componente dominante en desencadenar hiperreactividad de las vías respiratorias (AHR), hipersecreción de moco y remodelación de las vías respiratorias, mientras que se ha sugerido que IL-4 es el principal inductor de la polarización de Th2 y la producción de IgE (Wynn, Annu Rev Immunol, 21: 425, 2003).

40 El papel de IL-4R α en asma está apoyado adicionalmente por evidencias a partir de modelos animales de enfermedad. La administración de un antagonista de IL-4R murino funcional (mutante de IL-4; delección C118) durante la exposición a alérgenos con ovoalbúmina (OVA, un alérgeno modelo) inhibió el desarrollo de eosinofilia alérgica de las vías respiratorias y AHR en ratones previamente sensibilizados con OVA (Tomkinson *et al*. J. Immunol. 166(9): 5792-5800, 2001). Además, varios estudios *in vivo* han demostrado efectos positivos de bloquear o bien IL-13 o bien IL-4 en modelos animales de asma. Por ejemplo, la dosificación terapéutica con un AcM anti-IL-13 en un modelo crónico de inflamación de las vías respiratorias persistente inducida por OVA inhibió AHR, detuvo la progresión de fibrosis subepitelial e inflamación y restableció la hiperplasia de la mucosa hasta niveles basales (Yang *et al*., J. Pharmacol. Exp. Ther. 313(1):8-15, 2005). En un modelo de ratón con OVA, la inhibición de IL-4 mediante un anticuerpo anti-IL-4 mostró una marcada reducción en la infiltración de eosinófilos cuando se administró durante la inmunización (Coyle *et al*., Am J Resp Cell Mol Biol, 13:54, 1995). En un modelo similar, ratones deficientes en IL-4 tenían sustancialmente menos eosinófilos en el lavado broncoalveolar y mucha menos inflamación peribronquial tras la exposición a OVA (Brusselle *et al*., Clin Exp Allergy, 24:73, 1994).

55 En seres humanos, estudios de fase IIa mostraron que un antagonista de IL-4R α (una denomina muteína de IL-4) reducía una respuesta asmática tardía inducida por alérgeno y atenuaba el estado inflamatorio en reposo de los pulmones en pacientes con asma (Wenzel *et al*., Lancet, 370:1422, 2007). Estos datos en seres humanos refuerzan adicionalmente la idea de que un antagonista de IL-4R α puede proporcionar utilidad clínica en asma.

60 Además de su papel en asma, IL-4R α se ha asociado con otras patologías diversas, por ejemplo como viene a continuación: La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) incluye poblaciones de pacientes con grados variables de bronquitis crónica, enfermedad de las vías respiratorias pequeñas y enfisema y se caracteriza por deterioro progresivo irreversible de la función pulmonar que responde escasamente a la terapia basada en asma actual. Las causas subyacentes de EPOC siguen sin entenderse bien. La "hipótesis holandesa" propone que hay una propensión común a EPOC y asma y por tanto, que mecanismos similares pueden contribuir a la patogénesis de ambos trastornos (Sluiter *et al*., Eur Respir J, 4(4): p. 479-89, 1991). Zheng *et al* (J Clin Invest, 106(9):1081-93,

2000) han demostrado que la sobreexpresión de IL-13 en el pulmón de ratón produjo enfisema, producción de moco elevada e inflamación, reflejando aspectos de la EPOC humana. Además, se ha mostrado que AHR, una respuesta dependiente de IL-13 en modelos murinos de inflamación alérgica, puede predecir deterioro de la función pulmonar en fumadores (Tashkin *et al.*, *Am J Respir Crit Care Med*, 153(6 Pt 1):1802-11, 1996). También se ha establecido una relación entre el polimorfismo de un promotor de IL-13 y la propensión a desarrollar EPOC (Van Der Pouw Kraan *et al.*, *Genes Immun*, 3(7): 436-9, 2002). Los signos son por tanto que la ruta de IL-4/IL-13, y en particular IL-13, desempeña un papel importante en la patogénesis de EPOC.

IL-13 puede desempeñar un papel en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria del intestino. Heller *et al.* (Heller *et al.*, *Immunity*, 17(5):629-38, 2002) notifican que la neutralización de IL-13 mediante la administración de IL-13R.alfa.2 soluble mejoró la inflamación colónica en un modelo murino de colitis ulcerosa humana. De manera correspondiente, la expresión de IL-13 fue superior en muestras de biopsia rectal de pacientes con colitis ulcerosa cuando se comparó con controles (Inoue *et al.*, *Am J Gastroenterol*, 94(9):2441-6, 1999).

Además de asma, la ruta de IL-4/IL-13 se ha asociado con otros estados fibróticos, como esclerosis sistémica (Hasegawa *et al.*, *J Rheumatol*, 24(2):328-32, 1997), fibrosis pulmonar (Hancock *et al.*, *Am J Respir Cell Mol Biol*, 18(1): 60-5, 1998), fibrosis hepática inducida por parásitos (Fallon *et al.*, *J Immunol*, 164(5): 2585-91, 2000; Chiaramonte *et al.*, *J Clin Invest*, 104(6): 777-85, 1999; Chiaramonte *Hepatology* 34(2):273-82, 2001) y fibrosis quística (Hauber *et al.*, *J. Cyst Fibr*, 2:189, 2003).

IL-4 y en cierta medida IL-13, son cruciales para las actividades mediadas por células B, tales como proliferación de células B, secreción de inmunoglobulinas y expresión de FcepsilonR. Las aplicaciones clínicas de un inhibidor de IL-4R α incluyen por ejemplo, el uso en terapia contra la alergia para suprimir la síntesis de IgE (incluyendo por ejemplo dermatitis atópica y alergia alimentaria), el uso en la terapia de trasplantes para evitar el rechazo de trasplante, así como la supresión de las reacciones de hipersensibilidad tipo retardado o de hipersensibilidad por contacto.

Los antagonistas de IL-4R también encuentran uso como adyuvantes para la inmunoterapia contra la alergia y como adyuvantes de vacunas.

Se han descrito anticuerpos frente a IL-4R α . Dos ejemplos son los anticuerpos monoclonales anti-IL-4R α murinos neutralizantes MAB230 (clon 25463) e I6146 (clon 25463,11) que se suministran por R&D Systems (Minneapolis, MN) y Sigma (St Louis, MO), respectivamente. Estos anticuerpos son del subtipo de IgG2a y se desarrollaron a partir de hibridomas de ratón desarrollados a partir de ratones inmunizados con IL-4R α humano recombinante purificado (derivado de baculovirus). Se suministran dos anticuerpos anti-IL-4R α murinos neutralizantes adicionales, M57 y X2/45-12, por BD Biosciences (Franklin Lakes, NJ) y eBioscience (San Diego, CA), respectivamente. Estos son anticuerpos IgG1 y también se producen por hibridomas de ratón desarrollados a partir de ratones inmunizados con IL-4R α soluble recombinante.

Es probable que anticuerpos completamente humanos tengan mejor utilidad clínica que los anticuerpos murinos o quiméricos. Esto se debe a que a menudo se producen anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA) dirigidos contra la parte FC de la inmunoglobulina de ratón, dando como resultado un rápido aclaramiento y una posible reacción anafiláctica (Brochier *et al.*, *Int. J. Immunopharm.*, 17:41-48, 1995). Aunque los anticuerpos quiméricos (regiones variables de ratón y regiones constantes humanas) son menos inmunogénicos que los AcM murinos, se han notificado respuestas de anticuerpo humano anti-quimérico (HACA) (Bell y Kamm, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 14:501-514, 2000).

El documento WO 01/92340 (Immunex) describe anticuerpos monoclonales humanos contra el receptor de IL-4 generados mediante procedimientos que implican inmunización de ratones transgénicos con péptido IL-4R soluble y la creación de líneas celulares de hibridoma que secretan anticuerpos frente a IL-4R, describiéndose el principal anticuerpo 12B5 como un anticuerpo IgG1 y completamente humano. El documento WO 05/047331 (Immunex) da a conocer anticuerpos adicionales derivados de 12B5 (con el nuevo nombre de H1L1) a través de la mutagénesis de oligonucleótidos de la región VH. Cada cadena de VH mutada se emparejó con una de 6 cadenas de VL distintas para crear un pequeño repertorio de moléculas de anticuerpo.

El documento WO 07/082068 (Aerovance) da a conocer un método de tratamiento de asma que comprende administrar una proteína IL-4 humana mutante que tiene sustituciones de R121D e Y124D. La memoria descriptiva enseña que tal mutéina de IL4 administrada en una composición farmacéutica puede antagonizar la unión de hIL-4 de tipo natural y hIL-13 de tipo natural a receptores.

El documento WO 08/054606 (Regeneron) da a conocer anticuerpos particulares contra IL-4R humano que se obtuvieron en ratones transgénicos que pueden producir anticuerpos humanos.

Hay ventajas y beneficios en el descubrimiento y el desarrollo de un anticuerpo frente a IL-4R α humano que también presente reactividad cruzada con la proteína ortóloga de otras especies, por ejemplo el mono *cynomolgus*. Un anticuerpo de este tipo facilitaría la caracterización de tales anticuerpos con respecto a la farmacología y la

seguridad *in vivo*. La potencia o la afinidad con otra especie, que sea por ejemplo diferente en menos de 10 veces de la actividad humana, puede ser apropiada para una evaluación de este tipo. Sin embargo, la proteína IL-4R α humana muestra relativamente poca similitud con la proteína IL-4R α ortóloga de otras especies, a excepción del chimpancé. Por tanto, el descubrimiento de anticuerpos de alta afinidad y potencia apropiados para el uso clínico con reactividad cruzada con una especie que se considera ampliamente como adecuada para la seguridad y la evaluación toxicológica para el desarrollo clínico constituiría un gran desafío.

Exposición de la invención

La invención proporciona un anticuerpo aislado o fragmento del mismo para hIL-4R α , elemento de unión que también puede unirse al receptor alfa de interleucina-4 de mono cynomolgus (cyIL-4R α), en el que el elemento de unión aislado comprende un conjunto de CDR: HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3, en el que:

HCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 193;

HCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 194;

HCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 195;

LCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 198;

LCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 199; y

LCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 200;

o en el que:

HCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 363;

HCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 364;

HCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 365;

LCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 368;

LCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 369; y

LCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 370;

o en el que:

HCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 233;

HCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 234;

HCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 235;

LCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 238;

LCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 239; y

LCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 240.

Un anticuerpo aislado o fragmento del mismo según la invención puede seleccionarse de una molécula de IgG1, IgG2 e IgG4.

Un anticuerpo aislado o fragmento del mismo según la invención puede ser un anticuerpo humano aislado que tiene un dominio VH, en el que el dominio VH comprende la región de entramado de línea germinal humana Vh1_DP-7_(1-46).

Un anticuerpo aislado o fragmento del mismo según la invención puede comprender un dominio VL, en el que el dominio VL comprende la región de entramado de línea germinal humana V λ 1_DPL5.

Un anticuerpo aislado o fragmento del mismo según la invención puede comprender un dominio VH de SEQ ID NO: 192 y/o un dominio VL de SEQ ID NO: 197.

Un anticuerpo aislado o fragmento del mismo según la invención puede comprender un dominio VH de SEQ ID NO: 232 y/o un dominio VL de SEQ ID NO: 237.

- 5 Un anticuerpo aislado o fragmento del mismo según la invención puede comprender un dominio VH de SEQ ID NO: 422 y/o un dominio VL de SEQ ID NO: 427.

Un anticuerpo aislado o fragmento del mismo según la invención puede comprender un dominio VH de SEQ ID NO: 432 y/o un dominio VL de SEQ ID NO: 436.

- 10 Un anticuerpo aislado o fragmento del mismo según la invención puede comprender un dominio VH de SEQ ID NO: 362 y/o un dominio VL de SEQ ID NO: 367.

- 15 Un anticuerpo aislado o fragmento del mismo según la invención puede comprender un dominio VH de SEQ ID NO: 442 y/o un dominio VL de SEQ ID NO: 447.

La invención proporciona además una composición que comprende un anticuerpo aislado o fragmento del mismo según la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 20 Además se proporciona una composición según la invención, para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado con IL-4R α , en la que el trastorno es uno o más de alergia, asma, bronquitis, EPOC, enfermedad inflamatoria del intestino, estados fibróticos, alergia, rechazo de trasplante, reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado o hipersensibilidad por contacto.

- 25 La invención también proporciona una molécula de ácido nucleico aislado que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica para un anticuerpo o fragmento del mismo, o un dominio VH o VL aislado de un anticuerpo o fragmento del mismo, según la invención.

- 30 Adicionalmente, la invención proporciona una célula huésped transformada *in vitro* con ácido nucleico según la invención.

Mediante técnicas y ensayos de selección diseñados apropiadamente, los inventores han desarrollado elementos de unión para IL-4R α que inhiben la actividad biológica de IL-4R α humano y de mono cynomolgus.

- 35 Tal como se detalla en los ejemplos, a partir de un programa de identificación de líder inicial, los inventores seleccionaron una única molécula de anticuerpo frente a IL-4R α humano que también mostró cierta unión a, aunque débil, y neutralización funcional de, IL-4R α de cynomolgus. Tras un procedimiento planeado y definido de mutagénesis dirigida y al azar y la selección adicional de mutantes a partir de esta molécula de anticuerpo original, se desarrolló un panel de moléculas de anticuerpo mayor con propiedades enormemente mejoradas. En las figuras
40 1, 2, 3 y 4 se muestran las regiones VH y VL, incluyendo las regiones determinantes de complementariedad (CDR) del anticuerpo original (anticuerpo 1) y de los anticuerpos optimizados. Estas moléculas de anticuerpo, VH, VL, CDR y elementos de unión que comprenden una o más de las CDR, constituyen aspectos de la presente invención.

- 45 Además de IL-4R α de tipo natural, también se ha encontrado que los elementos de unión de la presente invención se unen a I75V de IL-4R α , una variante humana común.

- En el presente documento se describen elementos de unión que neutralizan los efectos biológicos de IL-4R α con alta potencia, se unen a IL-4R α con alta afinidad e inhiben la señalización inducida por IL-4 e IL-13. De manera notable, los elementos de unión inhiben la señalización de los complejos de alta afinidad, por ejemplo IL-4:IL-4R α : γ C, IL-4:IL-4R α :IL-13R α 1, IL-13:IL-13R α 1:IL-4R α . Una acción de este tipo evita la señalización tanto de IL-4 como de IL-13. Adicionalmente, los datos indican que los elementos de unión inhiben la interacción y señalización de los complejos de IL-4R α de tipo 1 y tipo 2. Éstas y otras propiedades y efectos de los elementos de unión se describen en más detalle a continuación.

- 55 Los elementos de unión son útiles para tratar trastornos en los que se expresan IL-4R α , IL-4 o IL-13, por ejemplo, uno o más de los trastornos relacionados con IL-4R α , IL-4 o IL-13 a los que se hace referencia en otra parte en el presente documento, tales como asma o EPOC.

- Tal como se describe en otra parte en el presente documento, la unión de un elemento de unión a IL-4R α puede determinarse usando resonancia de plasmón superficial por ejemplo BIAcore. Los datos de resonancia de plasmón superficial pueden ajustarse a un modelo de unión de Langmuir 1:1 (ka kd simultáneas) y una constante de afinidad KD calculada a partir de la razón de las constantes de velocidad kd1/ka1. Un elemento de unión puede tener una afinidad monovalente para unirse a IL-4R α humano que es de menos de 20 nM. La afinidad monovalente para unirse a IL-4R α humano puede ser de menos de 10 nM, por ejemplo, menos de 8, menos de 5 nM. El elemento de
65 unión también se une a IL-4R α de cynomolgus. Se describe un elemento de unión con una afinidad monovalente

para unirse a IL-4R α humano en el intervalo 0,05 a 12 nM. En el presente documento se describe un elemento de unión, que tiene una afinidad monovalente para unirse a IL-4R α humano en el intervalo de 0,1 a 5 nM. También se describe un elemento de unión, que tiene una afinidad monovalente para unirse a IL-4R α humano en el intervalo de 0,1 a 2 nM.

Un elemento de unión puede unirse de manera inmuno-específica a IL-4R α humano y puede tener una afinidad (KD) de menos de 5000 pM, menos de 4000 pM, menos de 3000 pM, menos de 2500 pM, menos de 2000 pM, menos de 1500 pM, menos de 1000 pM, menos de 750 pM, menos de 500 pM, menos de 250 pM, menos de 200 pM, menos de 150 pM, menos de 100 pM, menos de 75 pM tal como se evalúa usando un método descrito en el presente documento o conocido por un experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo BIAcore, ELISA) (Biacore International AB, Uppsala, Suecia).

Un elemento de unión puede unirse de manera inmuno-específica a IL-4R α humano y puede tener una afinidad (KD) de entre 25 y 5000 pM, 25 y 4000 pM, 25 y 3500 pM, 25 y 3000 pM, 25 y 2500 pM, 25 y 2000 pM, 25 y 1500 pM, 25 y 1000 pM, 25 y 750 pM, 25 y 500 pM, 25 y 250 pM, 25 y 100 pM, 25 y 75 pM, 25 y 50 pM tal como se evalúa usando un método descrito en el presente documento o conocido por un experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo BIAcore, ELISA). Un elemento de unión anti-IL-4R α (que incluye un anticuerpo) puede unirse de manera inmuno-específica a IL-4R α humano y puede tener una afinidad (KD) de 500 pM, 100 pM, 75 pM o 50 pM tal como se evalúa usando un método descrito en el presente documento o conocido por un experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo BIAcore, ELISA).

Tal como se describe en más detalle en los ejemplos, los elementos de unión neutralizan IL-4R α con alta potencia. Neutralización significa inhibición de una actividad biológica mediada por IL-4R α . Los elementos de unión pueden neutralizar una o más actividades mediadas por IL-4R α . La actividad biológica inhibida está mediada probablemente porque se evita que IL-4R α forme un complejo de señalización con la cadena gamma (o IL-13R α) y cualquiera de los ligandos solubles asociados, por ejemplo IL-4 o IL-13.

La neutralización de la señalización de IL-4 o IL-13 a través de su complejo de receptor que contiene IL-4R α puede medirse mediante la inhibición de la proliferación de células TF-1 estimulada por IL-4 o IL-13.

El epítipo de IL-4R α humano al que se unen los anticuerpos se localizó mediante una combinación de mutagénesis e intercambio de dominios. Las quimeras de intercambio de dominio completo localizaron el epítipo en el dominio 1 (D1) de IL-4R α humano (residuos M1-E119). IL-4R α humano contiene cinco regiones de bucle, que están muy próximas a IL4 en una estructura cristalina (Hage *et al.*, Cell 97:271-281, 1999). Las quimeras de intercambio de bucle permitieron la localización adicional del epítipo de IL-4R α humano al que se une un anticuerpo descrito en el presente documento, en un componente principal en el bucle 3 (residuos L89-N98) y un componente secundario en el bucle 2 (residuos V65-H72). Las quimeras sin bucle 3 humano no inhibieron la unión de IL-4R α humano al anticuerpo y las quimeras sin bucle 2 dieron una CI_{50} 100 veces superior a IL-4R α humano (tabla 5). De manera compatible con los datos de intercambio de dominio, tanto el bucle 2 como el bucle 3 se ubican en el dominio 1 (D1) (Hage *et al.*, Cell 97:271-281, 1999).

El epítipo del anticuerpo se localizó en un epítipo discontinuo de 18 aminoácidos en dos regiones de bucle de IL-4R α humano; V65-H72 y L89-N98. El epítipo puede localizarse adicionalmente en los residuos de aminoácido L67 y L68 del bucle 2 y D92 y V93 del bucle 3 (véase SEQ ID NO: 454 ó 460 para la ubicación de los residuos 67, 68, 92 y 93). El residuo D92 era el más importante, seguido por V93, ya que el anticuerpo sometido a prueba todavía podía unirse a IL-4R α quimérico que carecía de los residuos L67 y/o L68 en el bucle 2. Naturalmente, es probable que los anticuerpos descritos en el presente documento también se unan a residuos de la proteína IL-4R α humana además de a uno de L67, L68, D92 y V93.

En el presente documento se describe un elemento de unión aislado que puede unirse al receptor alfa de interleucina-4 humano (hIL-4R α) en al menos un residuo de aminoácido seleccionado del aminoácido en la posición 67, 68, 92 y 93, según la posición en SEQ ID NO: 460. Se describe un elemento de unión aislado que puede unirse a al menos uno de los residuos de aminoácido 67, 68, 92 y 93, según la posición en SEQ ID NO: 460, del receptor alfa de interleucina-4 humano (hIL-4R α) nativo. Un elemento de unión aislado particular puede unirse al aminoácido en la posición 92 de hIL-4R α , según la posición en SEQ ID NO: 460. Otro elemento de unión aislado puede unirse a D92 y al menos otro residuo seleccionado de L67, L68 y V93. Otro elemento de unión aislado puede unirse a D92 y V93. Otro elemento de unión aislado puede unirse a D92, V93 y a cualquiera de L67 o L68. Otro anticuerpo puede unirse a cada uno de L67, L68, D92 y V93. Cada uno de éstos se refiere a las posiciones de aminoácido en hIL-4R α cuyas ubicaciones pueden identificarse según la secuencia de aminoácidos de hIL-4R α (desde las posiciones 1 - 229) representada en SEQ ID NO: 460. Se describe un elemento de unión que puede unirse a los residuos de epítipo mencionados (es decir a al menos una de las posiciones 67, 68, 92 y 93) de hIL-4R α de longitud completa. En el presente documento se describe un elemento de unión que puede unirse a los residuos de epítipo mencionados (es decir a al menos una de las posiciones 67, 68, 92 y 93) de hIL-4R α nativo expresado en la superficie celular. Se describe un elemento de unión que puede unirse a los residuos de epítipo mencionados (es

decir, a al menos una de las posiciones 67, 68, 92 y 93) de hIL-4R α de longitud completa (229 aminoácidos) expresado de manera recombinante.

Se describe un elemento de unión aislado que puede unirse al receptor alfa de interleucina-4 humano (hIL-4R α). El elemento de unión puede ser un anticuerpo humano. El elemento de unión también puede que pueda unirse al receptor alfa de interleucina-4 de mono cynomolgus (cylL-4R α).

En el presente documento se describe un elemento de unión aislado para el receptor alfa de interleucina-4 humano (hIL-4R α), elemento de unión que tiene una media geométrica de CI₅₀ para la inhibición de la proliferación celular inducida por IL-4 humana (hIL-4) de menos de 50 pM, en un ensayo de proliferación de células TF-1 usando 18 pM de proteína IL-4 humana soluble y elemento de unión que también puede unirse a cylL-4R α .

El elemento de unión puede tener una media geométrica de CI₅₀ para la inhibición de la proliferación celular inducida por IL-4 humana (hIL-4) de menos de 50 pM, menos de 35 pM, menos de 25 pM o menos de 20 pM, en un ensayo de proliferación de células TF-1 usando 18 pM de IL-4 humana soluble. El elemento de unión puede tener una media geométrica de IC₅₀ para la inhibición de la proliferación celular inducida por IL-4 humana (hIL-4) de entre 1 y 50 pM, 1 y 35 pM, 2 y 30 pM, 2 y 25 pM, 2 y 12 pM, usando 18 pM de IL-4 humana soluble en un método descrito en el presente documento (por ejemplo, el ejemplo 3.2.1) o conocido por un experto en la técnica.

La unión a cylL-4R α puede medirse mediante cualquier medio adecuado.

De manera similar, los elementos de unión pueden tener una media geométrica de IC₅₀ para la inhibición de la proliferación de células TF-1 mediada por IL-13 humana (hIL-13) (a través de neutralización de hIL-4R α) de menos de 200 pM usando 400 pM de IL-13 humana soluble (hIL-13). La media geométrica de IC₅₀ para la inhibición de la proliferación de células TF-1 mediada por IL-13 humana (hIL-13) (a través de neutralización de hIL-4R α) usando 400 pM de IL-13 humana soluble (hIL-13) puede ser de entre 5 y 75 pM o de entre 5 y 45 pM.

Los elementos de unión descritos en el presente documento son sustancialmente incapaces de unirse a IL-4R α murino. Con esto se quiere decir que un elemento de unión puede unirse al menos 500 veces (tal como al menos 500 veces, al menos 1000 veces, al menos 1500 veces, al menos 2000 veces, al menos 3000 veces, al menos 4000 veces) más al receptor alfa de interleucina-4 humano que al IL-4R α murino (es decir, la unión a IL-4R α murino es al menos 500 veces más débil que a IL-4R α humano). Esto puede medirse, por ejemplo, mediante el ensayo de competencia HTRF tal como se da a conocer en el ejemplo 5.1.2.

Media geométrica, tal como se usa en el presente documento, significa el promedio de los valores logarítmicos de un conjunto de datos, convertido de nuevo en un número de base 10. Esto requiere que haya al menos dos mediciones, por ejemplo al menos 2, preferiblemente al menos 5, más preferiblemente al menos 10 repeticiones. El experto en la técnica apreciará que cuanto mayor sea el número de repeticiones, más robusto será el valor de media geométrica. La elección del número de repeticiones puede dejarse al criterio del experto en la técnica.

La inhibición de la actividad biológica puede ser parcial o total. En el presente documento se describen elementos de unión que inhiben la actividad biológica de IL-4R α en al menos el 95%, al menos el 90%, al menos el 85%, al menos el 80%, al menos el 75%, al menos el 70%, al menos el 60% o al menos el 50% de la actividad en ausencia del elemento de unión. El grado en que un elemento de unión neutraliza IL-4R α se denomina su potencia neutralizante. La potencia puede determinarse o medirse usando uno o más ensayos conocidos por el experto y/o tal como se describe o se hace referencia en el presente documento. Por ejemplo, la potencia puede someterse a ensayo en:

- Ensayos de unión receptor-ligando en formato fluorescente (por ejemplo HTRF o DELFIA) o radiactivo.

- Ensayo de competencia de epítomos fluorescente (por ejemplo HTRF o DELFIA).

- Ensayos funcionales basados en células incluyendo fosforilación de STAT6 de PBMC humanas o de cynomolgus, proliferación de células TF-1, liberación de eotaxina de líneas celulares de fibroblastos humanos o de cynomolgus, regulación por incremento de VCAM-1 en células venosas endoteliales humanas o proliferación de células T humanas.

Algunos de estos métodos de ensayo también se describen en los ejemplos.

La potencia neutralizante de un elemento de unión tal como se calcula en un ensayo usando IL-4R α de una primera especie (por ejemplo, ser humano) puede compararse con la potencia neutralizante del elemento de unión en el mismo ensayo usando IL-4R α de una segunda especie (por ejemplo, mono cynomolgus), con el fin de evaluar el grado de reactividad cruzada del elemento de unión para IL-4R α de las dos especies. Se obtienen grandes ventajas al tener un elemento de unión, por ejemplo un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, que se une tanto a la diana humana como a la diana ortóloga de otra especie. Una ventaja clave surge cuando el elemento de unión se está presentando como producto terapéutico y es necesario realizar estudios de seguridad (por ejemplo, de toxicidad) en

otras especies. Una potencia o afinidad con otras especies, que es por ejemplo menos de 10 veces diferente de la actividad humana, puede ser apropiada para una evaluación de este tipo.

Hay diversas formas de determinar la razón de unión de los elementos de unión descritos en el presente documento a IL-4R α humano y de "otras especies" (por ejemplo, mono cynomolgus). Un método es el ensayo de unión de receptor-ligando, tal como el usado en el ejemplo 4.3.

Para los elementos de unión descritos en el presente documento, la razón de unión del elemento de unión cuando está como scFv, a hIL-4R α y a cyIL-4R α , medida usando el ensayo de unión receptor-ligando es de al menos 6:1. Tal como se usa en el presente documento, "al menos" 6:1, incluye 8:1, 10:1 etc.; en vez de 2:1, 1:1.

Los elementos de unión descritos en el presente documento se unen a IL-4R α humano e IL-4R α de mono cynomolgus y pueden tener una diferencia de menos de 250 veces, por ejemplo menos de 150, 100, 75, 50, 25, 20, 15, 10 veces, en la potencia para neutralizar IL-4R α humano y de cynomolgus tal como se determina en el ensayo de unión receptor-ligando, estando el elemento de unión en formato scFv, como en el ejemplo 4.3.

Por ejemplo, los datos en el presente documento indican que los anticuerpos n.^{os} 2, 4-8, 12, 16, 19, 20, 22, 23, 24, 26, 28, 32, 33, 34, 37 y 37GL, por ejemplo, tienen una diferencia de menos de o igual a 25 veces en la potencia para neutralizar IL-4R α humano y de cynomolgus respectivamente, cuando están en formato scFv en el ensayo de unión receptor-ligando descrito en el presente documento. Los datos se presentan en el ejemplo 4.3 y en la tabla 1. Por tanto, la potencia de neutralización de los elementos de unión (cuando están en formato scFv) para IL-4R α humano y de cynomolgus medida usando el ensayo de unión receptor-ligando puede estar dentro de 25 veces. Los ejemplos particulares de anticuerpos descritos en el presente documento que presentan una potencia de neutralización de menos de o igual a 10 veces para IL-4R α humano y de cynomolgus incluyen los anticuerpos n.^{os} 2, 4, 5, 20 y 22. La potencia de neutralización de los elementos de unión para IL-4R α humano y de cynomolgus puede estar dentro de 210 veces; es decir la unión a IL-4R α humano no es mayor de 210 veces que frente a IL-4R α de cynomolgus. La potencia de neutralización puede ser de entre 5:1 y 210:1, tal como entre 5:1 y 100:1.

Para los ensayos basados en células funcionales, la potencia se expresa normalmente como un valor de CI_{50} , en nM a menos que se indique otra cosa. En los ensayos funcionales, CI_{50} es la concentración molar de un elemento de unión que reduce una respuesta biológica (o bioquímica) en el 50% de su máximo. La CI_{50} puede calcularse representando el % de respuesta biológica máxima como una función del log de la concentración del elemento de unión, y usando un programa de software tal como Prism (GraphPad) u Origin (Origin Labs) para ajustar una función sigmoidea a los datos para generar valores de CI_{50} .

Para los ensayos de unión receptor-ligando, la potencia se expresa normalmente como K_i (la constante de inhibición), la concentración de elemento de unión que ocupará el 50% de los receptores si no estuviera presente el ligando marcado. Mientras que CI_{50} puede variar entre experimentos dependiendo de la concentración de ligando, la K_i es un valor absoluto calculado a partir de la ecuación de Cheng Prusoff.

Un elemento de unión descrito en el presente documento puede tener una potencia neutralizante o K_i de hasta 5 nM en un ensayo HTRF[®] de IL-4R α tal como se describe en el presente documento. Este ensayo puede usarse para determinar la K_i para elementos de unión en formato scFv. La K_i puede ser por ejemplo de hasta 5,0, 4,0, 3,0, 2,0, 1,0, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05 ó 0,02 nM. En el ejemplo 4.3 se presentan ejemplos de datos de K_i (véase la tabla 1), en el que se usa una concentración final de IL-4R α humano 0,125 nM e IL-4 2 nM en el ensayo de unión receptor-ligando HTRF[®] y se proporciona un método detallado.

Adicionalmente, pueden determinarse la cinética de unión y la afinidad (expresado como la constante de disociación en equilibrio, KD) de los elementos de unión a IL-4R α para IL-4R α , usando por ejemplo resonancia de plasmón superficial tal como BIAcore[®], o puede estimarse la K_d a partir de un análisis de pA_2 .

La resonancia de plasmón superficial es una técnica bien establecida para determinar la afinidad de un elemento de unión a una diana. Implica hacer pasar un analito en fase de fluido sobre un ligando unido a un soporte, y determinar la unión entre el analito y el ligando. Puede realizarse por ejemplo resonancia de plasmón superficial en la cual se hace pasar IL-4R α recombinante en fase de fluido sobre un elemento de unión unido a un soporte. Los datos de la resonancia de plasmón superficial pueden ajustarse a un modelo de datos de analito bivalente o a un modelo de datos de analito monovalente. Tal como se muestra en los ejemplos en el presente documento, se encontró que un modelo de datos de analito monovalente era particularmente apropiado para determinar la afinidad de los elementos de unión a IL-4R α . Puede calcularse una constante de afinidad K_d a partir de la razón de las constantes de velocidad k_{d1}/k_{a1} tal como se determina mediante resonancia de plasmón superficial usando un modelo de unión de Langmuir 1:1.

En el ejemplo 4.7 se presentan ejemplos de valores de KD estimados para la unión a IL-4R α calculados usando resonancia de plasmón superficial (véase la tabla 4). Estos datos demuestran buenas propiedades de unión del anticuerpo 37GL para IL-4R α humano y de cynomolgus producidos de manera recombinante. La unión a IL-4R α de

células HEK-EBNA demuestra que el anticuerpo se une a IL-4R α humano glicosilado nativo. El hecho de que el anticuerpo 37GL se una a la forma de IL-4R α humano glicosilada nativa permite predecir que todos los anticuerpos descritos en el presente documento (por ejemplo los anticuerpos 1 a 42) pueden unirse a IL-4R α humano glicosilado nativo, dado que todos estos anticuerpos se derivan de un único anticuerpo original (anticuerpo 1) y por tanto se cree que todos se unen al mismo epítipo o a uno sumamente similar de IL-4R α .

Por tanto, los elementos de unión particulares descritos en el presente documento pueden unirse a hIL-4R α glicosilado.

Tal como se ilustra en el ejemplo 4.7 y en la tabla 4, se determinó una buena reactividad cruzada en la unión de IL-4R α humano y de cynomolgus mediante resonancia de plasmón superficial para un panel de anticuerpos representativo derivado del anticuerpo 1.

Los elementos de unión pueden ser opcionalmente específicos para IL-4R α con respecto a otras moléculas estructuralmente relacionadas (por ejemplo otros receptores de interleucina) y por tanto se unen a IL-4R α de manera selectiva. Por ejemplo, los elementos de unión pueden no reaccionar de manera cruzada con ninguno de IL-13R α 1 o IL-13R α 2 y la cadena gamma común (γ c). Esto puede determinarse o demostrarse, por ejemplo, en un ensayo de competencia de epítopos DELFIA[®] tal como se ejemplifica en el ejemplo 4.6.

Un elemento de unión puede comprender una molécula de anticuerpo, por ejemplo una molécula de anticuerpo humano. El elemento de unión comprende un dominio VH y/o VL de anticuerpo. Los dominios VH de los elementos de unión también se describen en el presente documento. Dentro de cada uno de los dominios VH y VL hay regiones determinantes de la complementariedad ("CDR") y regiones de entramado ("FR"). Un dominio VH comprende un conjunto de HCDR y un dominio VL comprende un conjunto de LCDR. Una molécula de anticuerpo puede comprender un dominio VH de anticuerpo que comprende una CDR1, CDR2 y CDR3 y una región de entramado de VH. Puede comprender alternatively o también un dominio VL de anticuerpo que comprende una CDR1, CDR2 y CDR3 y una región de entramado de VL. Una región de entramado de dominio VH o VL comprende cuatro regiones de entramado, FR1, FR2, FR3 y FR4, intercaladas con CDR en la siguiente estructura:

FR1 – CDR1 – FR2 – CDR2 – FR3 – CDR3 – FR4.

Ejemplos de dominios VH y VL, FR y CDR de anticuerpo son tal como se indican en la lista de secuencias adjunta que forma parte de la presente descripción. Tal como se describe en el presente documento, a "conjunto de CDR" comprende CDR1, CDR2 y CDR3. Por tanto, un conjunto de HCDR se refiere a HCDR1, HCDR2 y HCDR3, y un conjunto de LCDR se refiere a LCDR1, LCDR2 y LCDR3. A menos que se indique otra cosa, un "conjunto completo de CDR" incluye HCDR y LCDR. Normalmente, los elementos de unión de la invención son anticuerpos monoclonales.

Un aspecto adicional es una molécula de anticuerpo que comprende un dominio VH que tiene al menos una identidad de secuencia de aminoácidos del 75, 80, 85, 90, 95, 98 o 99% con un dominio VH de cualquiera de los anticuerpos 1 a 42 mostrados en la lista de secuencias adjunta, y/o que comprende un dominio VL que tiene una identidad de secuencia de aminoácidos de al menos el 75, 80, 85, 90, 95, 98 o 99% con un dominio VL de cualquiera de los anticuerpos 1 a 42 mostrados en la lista de secuencias adjunta. Puede usarse el programa "MacVector[™]" de Accelrys para calcular el % de identidad de dos secuencias de aminoácidos.

Un elemento de unión puede comprender un sitio de unión a antígeno dentro de una molécula distinta de anticuerpo, normalmente proporcionado por una o más CDR por ejemplo una HCDR3 y/o LCDR3, o un conjunto de CDR, en un andamiaje proteico distinto de anticuerpo, tal como se comenta adicionalmente a continuación.

Tal como se describe en más detalle en la sección experimental, los inventores aislaron una molécula de anticuerpo original (anticuerpo 1) con un conjunto de secuencias de CDR tal como se muestra en las figuras 1 (dominio VH) y 2 (dominio VL). A través de un procedimiento de optimización, generaron un panel de clones de anticuerpos, incluyendo los numerados del 2 a 20, con secuencias de CDR3 derivadas de las secuencias de CDR3 originales y que tienen sustituciones en las posiciones indicadas en la figura 1 (dominio VH) y la figura 2 (dominio VL). Por tanto, por ejemplo, puede observarse a partir de la figura 1 (a y b), que el anticuerpo 2 tiene las secuencias de HCDR1, HCDR2, LCDR1 y LCDR2 originales y tiene la secuencia de LCDR3 original en la que el residuo de Kabat 95 está sustituido por Q, los residuos de Kabat 95A, 95B y 96 están cada uno sustituidos por P y el residuo de Kabat 97 está sustituido por L; y tiene la secuencia de HCDR3 original en la que el residuo de Kabat 101 está sustituido por Y y el residuo de Kabat 102 está sustituido por N.

La molécula de anticuerpo original y las moléculas de anticuerpo 2 a 20, tal como se describe en el presente documento, se refieren respectivamente a moléculas de anticuerpo con CDR de la molécula de anticuerpo original y a moléculas de anticuerpo con CDR de las moléculas de anticuerpo 2 a 20. A través de un procedimiento de optimización adicional, los inventores generaron un panel de clones de anticuerpos numerados 21-42, con sustituciones adicionales a lo largo de los dominios VH y VL. Por tanto, por ejemplo, el anticuerpo 21 tiene las

mismas LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1 y HCDR3 que el anticuerpo 20; tiene la secuencia de HCDR2 original del anticuerpo 20 pero con el residuo de Kabat 57 sustituido por A; y tiene los residuos de Kabat 85 y 87 (en LFW3) sustituidos por V y F, respectivamente.

- 5 En el presente documento se describe un elemento de unión de referencia que comprende el conjunto de CDR del anticuerpo 20 tal como se muestra en las figuras 3 (VH) y 4 (VL), en el que HCDR1 es SEQ ID NO: 193 (los residuos de Kabat 31-35), HCDR2 es SEQ ID NO: 194 (los residuos de Kabat 50-65), HCDR3 es SEQ ID NO: 195 (los residuos de Kabat 95-102), LCDR1 es SEQ ID NO: 198 (los residuos de Kabat 24-34), LCDR2 es SEQ ID NO: 199 (los residuos de Kabat 50-56) y LCDR3 es SEQ ID NO: 200 (los residuos de Kabat 89-97). Pueden describirse
10 elementos de unión adicionales con referencia a la secuencia en el elemento de unión de referencia.

- Un elemento de unión puede comprender una o más CDR (es decir al menos una, al menos 2, al menos 3, al menos 4 al menos 5 y al menos 6) tal como se describe en el presente documento, por ejemplo una CDR3, y opcionalmente también una CDR1 y una CDR2 para formar un conjunto de CDR. La CDR o el conjunto de CDR pueden ser una
15 CDR original o un conjunto original de CDR, o pueden ser una CDR o un conjunto de CDR de cualquiera de los anticuerpos 2 a 42, o pueden ser una variante de las mismas tal como se describe en el presente documento.

- Por ejemplo, un elemento de unión o un dominio VL puede comprender la LCDR3 de referencia con uno o más de los residuos de Kabat 92 - 97 sustituidos por otro aminoácido. Las sustituciones a modo de ejemplo incluyen:

- 20 el residuo de Kabat 92 sustituido por Phe (F), Val (V) o Ala (A);

el residuo de Kabat 93 sustituido por Gly (G) o Ser (S);

- 25 el residuo de Kabat 94 sustituido por Thr (T);

el residuo de Kabat 95 sustituido por Leu (L), Gln (Q), Pro (P) o Ser (S);

- 30 el residuo de Kabat 95a sustituido por Ser (S), Prol (P), Ala (A), Thr (T), His (H) o Gly (G);

el residuo de Kabat 95b sustituido por Ala (A), Pro (P), Ser (S), Tyr (Y), Met (M), Leu (L), Thr (T), Arg (R) o Asp (D);

el residuo de Kabat 95c sustituido por Asn (N), Gln (Q), His (H), Tyr (Y), Thr (T), Ile (I), Lys (K), Arg (R) o Met (M);

- 35 el residuo de Kabat 96 sustituido por Tyr (Y) o Pro (P);

el residuo de Kabat 97 sustituido por Val (V), Leu (L) o Ile (I).

- Un elemento de unión o un dominio VH puede comprender la HCDR3 de referencia con uno o más de los residuos de Kabat 97 - 102 sustituidos por otro aminoácido. Las sustituciones a modo de ejemplo incluyen:

el residuo de Kabat 97 sustituido por Trp (W) o Leu (L);

- 45 el residuo de Kabat 98 sustituido por Leu (L);

el residuo de Kabat 99 sustituido por Leu (L), Lys (K), Phe (F) o Trp (W);

el residuo de Kabat 101 sustituido por Asp (D), Asn (N) o Gln (Q);

- 50 el residuo de Kabat 102 sustituido por Tyr (Y), Asn (N), Pro (P) o His (H).

- Los elementos de unión pueden comprender una HCDR1, HCDR2 y/o HCDR3 de cualquiera de los anticuerpos 1 a 42 y/o una LCDR1, LCDR2 y/o LCDR3 de cualquiera de los anticuerpos 1 a 42, por ejemplo un conjunto de CDR de cualquiera de los anticuerpos 1 a 42 mostrados en las figuras 1 ó 2. Un elemento de unión puede comprender un
55 conjunto de CDR de VH de uno de estos anticuerpos. Opcionalmente, también pueden comprender un conjunto de CDR de VL de uno de estos anticuerpos, y las CDR de VL pueden proceder del mismo o de un anticuerpo diferente que las CDR de VH. También se conciben un dominio VH que comprende un conjunto de HCDR de cualquiera de los anticuerpos 1 a 42 y/o un dominio VL que comprende un conjunto de LCDR de cualquiera de los anticuerpos 1 a 42.

- 60 Normalmente, un dominio VH se empareja con un dominio VL para proporcionar un sitio de unión a antígeno del anticuerpo, aunque tal como se comenta adicionalmente a continuación puede usarse un dominio VH o VL solo para unirse al antígeno. En una realización, el dominio VH del anticuerpo 1 se empareja con el dominio VL del anticuerpo 1, de modo que se forma un sitio de unión a antígeno del anticuerpo que comprende tanto el dominio VH como el VL del anticuerpo 1. Se proporcionan realizaciones análogas para los otros dominios VH y VL dados a conocer en el presente documento. En otras realizaciones, VH del anticuerpo 1 se empareja con un dominio VL distinto de VL del

anticuerpo 1. La promiscuidad de la cadena ligera está bien establecida en la técnica. De nuevo, se proporcionan realizaciones análogas para los otros dominios VH y VL dados a conocer en el presente documento. Por tanto, VH del anticuerpo original (anticuerpo 1) o de cualquiera de los anticuerpos 2 a 42 puede emparejarse con VL del anticuerpo original o de cualquiera de los anticuerpos 2 a 42.

5 Un aspecto es un anticuerpo que comprende un dominio VH y VL en el que el dominio VH comprende una secuencia dada a conocer en la figura 1 ó 3.

10 Otro aspecto es un anticuerpo que comprende un dominio VH y VL en el que el dominio VL comprende una secuencia dada a conocer en la figura 2 ó 4.

Otro aspecto es una molécula de anticuerpo aislado que comprende un dominio VH, mostrándose la secuencia de aminoácidos del dominio VH en SEQ ID NO: 362, 442, 232, 422 ó 432, y un dominio VL, mostrándose la secuencia de aminoácidos del dominio VL en SEQ ID NO: 367, 237, 447, 437 ó 427.

15 Un elemento de unión puede comprender un conjunto de CDR de H y/o L del anticuerpo original o cualquiera de los anticuerpos 2 a 42 con doce o diez o nueve o menos, por ejemplo una, dos, tres, cuatro o cinco sustituciones dentro del conjunto de CDR de H y/o L dado a conocer. Por ejemplo, un elemento de unión puede comprender el conjunto de CDR de H y/o L del anticuerpo 16 o del anticuerpo 20 con 12 o menos sustituciones, por ejemplo siete o menos sustituciones, por ejemplo cero, una, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituciones. Las sustituciones pueden realizarse posiblemente en cualquier residuo dentro del conjunto de CDR, y pueden estar dentro de CDR1, CDR2 y/o CDR3.

25 Por tanto, se proporciona un elemento de unión aislado para el receptor alfa de interleucina-4 humano (hIL-4R α), que comprende un conjunto de CDR: HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3, en el que el conjunto de CDR tiene 12 o menos alteraciones de aminoácido con respecto a un conjunto de CDR de referencia en el que:

HCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 153;

30 HCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 154;

HCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 155;

35 LCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 158;

LCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 159; y

LCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 160.

40 El anticuerpo de referencia en este caso es el anticuerpo 16.

El elemento de unión aislado puede tener 10 o menos, 8 o menos, 7 o menos, por ejemplo 6, 5, 4, 3, 2, 1 ó 0 alteraciones de aminoácido con respecto al conjunto de CDR de referencia. Alteraciones particulares son sustituciones de aminoácido.

45 Según un aspecto de la invención se proporciona un anticuerpo aislado o fragmento de unión del mismo para el receptor alfa de interleucina-4 humano (hIL-4R α), elemento de unión que también puede unirse al receptor alfa de interleucina-4 de mono cynomolgus (cylL-4R α), que comprende un conjunto de CDR: HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 en el que:

50 HCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 193;

HCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 194;

55 HCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 195;

LCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 198;

60 LCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 199; y

LCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 200.

Por ejemplo, el anticuerpo 20.

65 Según otro aspecto de la invención se proporciona un anticuerpo aislado o fragmento de unión del mismo para el receptor alfa de interleucina-4 humano (hIL-4R α), elemento de unión que también puede unirse al receptor alfa de

interleucina-4 de mono cynomolgus (cyLL-4R α), que comprende un conjunto de CDR: HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 en el que:

HCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 363;

HCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 364;

HCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 365;

LCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 368;

LCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 369; y

LCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 370.

Por ejemplo, el anticuerpo 37.

Las sustituciones pueden estar dentro de CDR3, por ejemplo en las posiciones sustituidas en cualquiera de los anticuerpos 2 a 42, tal como se muestra en las figuras 1 ó 3 (dominio VH) y 2 ó 4 (dominio VL). Por tanto, la una o más sustituciones pueden comprender una o más sustituciones en los siguientes residuos:

el residuo de Kabat 97, 98, 99, 101 ó 102 en HCDR3; o

el residuo de Kabat 92, 93, 94, 95, 95A, 95B, 95C, 96 ó 97 en LCDR3.

Por tanto, una CDR3 puede ser por ejemplo una LCDR3 de referencia que tiene una o más sustituciones en los residuos de Kabat 92, 93, 94, 95, 95A, 95B, 95C, 96 ó 97.

Se describen ejemplos de sustituciones en CDR originales/de referencia en otra parte en el presente documento. Tal como se describe, las sustituciones pueden comprender una o más sustituciones tal como se muestra en las figuras 1 a 4.

Un elemento de unión puede comprender las HCDR1, HCDR2 y/o HCDR3 del anticuerpo de referencia 20, o con una o más de las siguientes sustituciones:

HCDR2 en la que el residuo de Kabat 53 es Arg (R);

HCDR2 en la que el residuo de Kabat 57 es Ala (A);

HCDR3 en la que el residuo de Kabat 97 es Trp (W) o Leu (L); el residuo de Kabat 98 es Leu; el residuo de Kabat 99 es Leu (L), Lys (K) o Trp (W); el residuo de Kabat 101 es Asn (N) o Gln (Q); y/o el residuo de Kabat 102 es Tyr (Y), Asn (N), Pro (P) o His (H).

Un elemento de unión puede comprender una LCDR1, LCDR2 y/o LCDR3 del anticuerpo de referencia 20, o con una o más de las siguientes sustituciones:

LCDR1 en la que el residuo de Kabat 27 es Gly (G);

el residuo de Kabat 27A es Thr (T);

el residuo de Kabat 27B es Ser (S);

el residuo de Kabat 31 es Asn (N);

LCDR2 en la que el residuo de Kabat 56 es Pro (P);

LCDR3 en la que el residuo de Kabat 92 es Phe (F), Val (V) o Ala (A);

el residuo de Kabat 93 es Gly (G) o Ser (S);

el residuo de Kabat 94 es Thr (T);

el residuo de Kabat 95 es Leu (L), Gln (Q), Pro (P) o Ser (S);

el residuo de Kabat 95A es Ser (S), Pro (P), Ala (A), Thr (T), His (H) o Gly (G);

el residuo de Kabat 95B es Ala (A), Pro (P), Ser (S), Tyr (Y), Met (M), Leu (L), Thr (T), Asp (D) o Arg (R);

el residuo de Kabat 95C es Asn (N), Gln (Q), His (H), Tyr (Y), Ile (I), Lys (K), Arg (R), Thr (T) o Met (M);

5 el residuo de Kabat 96 es Tyr (Y) o Pro (P);

y/o el residuo de Kabat 97 es Val (V), Leu (L) o Ile (I).

10 En una realización particular, con referencia a la secuencia del anticuerpo 20, el residuo de Kabat 53 en HCDR2 está sustituido por Arg (R);

y/o el residuo de Kabat 57 en HCDR2 está sustituido por Ala (A);

15 y/o el residuo de Kabat 27 en LCDR1 está sustituido por Gly (G);

y/o el residuo de Kabat 27B en LCDR1 está sustituido por Ser (S);

y/o el residuo de Kabat 95 en LCDR3 está sustituido por Pro (P).

20 Según otro aspecto particular de la invención se proporciona un anticuerpo aislado o fragmento del mismo para el receptor alfa de interleucina-4 humano (hIL-4R α), elemento de unión que también puede unirse al receptor alfa de interleucina-4 de mono cynomolgus (cyIL-4R α), en el que el elemento de unión aislado comprende un conjunto de CDR: HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, LCDR3, en el que:

25 la HCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 233;

la HCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 234;

30 la HCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 235;

la LCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 238;

la LCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 239; y

35 la LCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 240;

En un elemento de unión:

40 HCDR1 puede tener 5 aminoácidos de longitud, consistiendo en los residuos de Kabat 31-35;

HCDR2 puede tener 17 aminoácidos de longitud, consistiendo en los residuos de Kabat 50-65;

HCDR3 puede tener 9 aminoácidos de longitud, consistiendo en los residuos de Kabat 95-102;

45 LCDR1 puede tener 13 aminoácidos de longitud, consistiendo en los residuos de Kabat 24-34;

LCDR2 puede tener 7 aminoácidos de longitud, consistiendo en los residuos de Kabat 50-56; y/o,

50 LCDR3 puede tener 9 aminoácidos de longitud, consistiendo en los residuos de Kabat 89-97.

La numeración de Kabat de un conjunto de HCDR y LCDR, en el que HCDR1 tiene los residuos de Kabat 31-35, HCDR2 tiene los residuos de Kabat 50-65, HCDR3 tiene los residuos de Kabat 95-102 se muestra en las figuras 1 y 3; LCDR1 tiene los residuos de Kabat 24-34, LCDR2 tiene los residuos de Kabat 50-56 y LCDR3 tiene los residuos de Kabat 89-97, se muestra en las figuras 2 y 4.

55 Según otro aspecto se proporciona un elemento de unión aislado para el receptor alfa de interleucina-4 humano (hIL-4R α), que comprende un conjunto de CDR: HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3, en el que el conjunto de CDR tiene 6 o menos alteraciones de aminoácido con respecto al conjunto de CDR de referencia presente en el clon depositado en NCIMB el 9 de diciembre de 2008 con número de registro: NCIMB 41600.

60 Según otro aspecto se proporciona un elemento de unión aislado para el receptor alfa de interleucina-4 humano (hIL-4R α), que comprende una secuencia de VH tal como se encuentra en el clon depositado en NCIMB el 9 de diciembre de 2008 con número de registro: NCIMB 41600.

65 Según otro aspecto se proporciona un elemento de unión aislado para el receptor alfa de interleucina-4 humano

(hIL-4R α), que comprende una secuencia de VL tal como se encuentra en el clon depositado en NCIMB el 9 de diciembre de 2008 con número de registro: NCIMB 41600.

Según otro aspecto se proporciona un elemento de unión aislado para el receptor alfa de interleucina-4 humano (hIL-4R α), que comprende una secuencia de VH y VL tal como se encuentra en el clon depositado en NCIMB el 9 de diciembre de 2008 con número de registro: NCIMB 41600.

Según otro aspecto se proporciona un anticuerpo aislado o fragmento de un anticuerpo, en el que el anticuerpo o el fragmento se une de manera inespecífica al receptor alfa de interleucina-4 humano y comprende:

(a) una CDR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos idéntica a, o que comprende 1, 2 ó 3 sustituciones de residuos de aminoácido en relación con, la CDR1 de VH presente en el clon depositado en NCIMB el 9 de diciembre de 2008 con número de registro: NCIMB 41600;

(b) una CDR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos idéntica a, o que comprende 1, 2 ó 3 sustituciones de residuos de aminoácido en relación con, la CDR2 de VH presente en el clon depositado en NCIMB el 9 de diciembre de 2008 con número de registro: NCIMB 41600;

(c) una CDR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos idéntica a, o que comprende 1, 2 ó 3 sustituciones de residuos de aminoácido en relación con, la CDR3 de VH presente en el clon depositado en NCIMB el 9 de diciembre de 2008 con número de registro: NCIMB 41600;

(d) una CDR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos idéntica a, o que comprende 1, 2 ó 3 sustituciones de residuos de aminoácido en relación con la CDR1 de VL presente en el clon depositado en NCIMB el 9 de diciembre de 2008 con número de registro: NCIMB 41600;

(e) una CDR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos idéntica a, o que comprende 1, 2 ó 3 sustituciones de residuos de aminoácido en relación con, la CDR2 de VL presente en el clon depositado en NCIMB el 9 de diciembre de 2008 con número de registro: NCIMB 41600; y

(f) una CDR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos idéntica a, o que comprende 1, 2 ó 3 sustituciones de residuos de aminoácido en relación con, la CDR3 de VL presente en el clon depositado en NCIMB el 9 de diciembre de 2008 con número de registro: NCIMB 41600.

Según otro aspecto se proporciona un anticuerpo aislado o fragmento de un anticuerpo, en el que el anticuerpo o el fragmento se une de manera inespecífica al receptor alfa de interleucina-4 humano y comprende:

(a) una secuencia de VH que tiene una secuencia de aminoácidos idéntica a, o que comprende 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituciones de residuos de aminoácido en relación con, la secuencia de VH presente en el clon depositado en NCIMB el 9 de diciembre de 2008 con número de registro: NCIMB 41600;

(b) una secuencia de VL que tiene una secuencia de aminoácidos idéntica a, o que comprende 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituciones de residuos de aminoácido en relación con, la secuencia de VL presente en el clon depositado en NCIMB el 9 de diciembre de 2008 con número de registro: NCIMB 41600.

Un elemento de unión puede comprender una molécula de anticuerpo que tiene una o más CDR, por ejemplo un conjunto de CDR, dentro de una región de entramado de anticuerpo. Por ejemplo, una o más CDR o un conjunto de CDR de un anticuerpo pueden injertarse en una región de entramado (por ejemplo, región de entramado humana) para proporcionar una molécula de anticuerpo. Las regiones de entramado pueden comprender secuencias de segmento génico de línea germinal humana. Por tanto, puede obtenerse la línea germinal de la región de entramado, mediante lo cual uno o más residuos dentro de la región de entramado se cambian para coincidir con los residuos en la posición equivalente en la región de entramado de línea germinal humana más similar. El experto puede seleccionar un segmento de línea germinal que tiene la secuencia más próxima a la secuencia de la región de entramado del anticuerpo antes de obtener la línea germinal y someter a prueba la afinidad o la actividad de los anticuerpos para confirmar que la obtención de la línea germinal no reduce significativamente la potencia o la unión a antígenos en ensayos descritos en el presente documento. Los expertos en la técnica conocen secuencias de segmento génico de línea germinal humana y puede accederse a ellas por ejemplo a partir de la compilación VBase (véase Tomlinson. *Journal of Molecular Biology*. 224. 487-499, 1997).

En una realización de la invención, una molécula de anticuerpo humano aislado tiene un dominio VH que comprende un conjunto de HCDR en una región de entramado de línea germinal humana, por ejemplo Vh1_DP-7_(1-46). Por tanto, las regiones de entramado del dominio VH, FR1, FR2 y/o FR3, pueden comprender regiones de entramado del segmento génico de línea germinal humana Vh1_DP-7_(1-46). FR4 puede comprender una región de entramado del segmento j del línea germinal humana JH1, JH4 o JH5 (estos segmentos j tienen secuencias de aminoácidos idénticas) o puede comprender una región de entramado del segmento j de línea germinal humana JH3. La secuencia de aminoácidos de FR1 de VH puede ser SEQ ID NO: 442 (residuos 1-30). La secuencia de aminoácidos

de FR2 de VH puede ser SEQ ID NO: 442 (residuos 36-49). La secuencia de aminoácidos de FR3 de VH puede ser SEQ ID NO: 442 (residuos 66-94). La secuencia de aminoácidos de FR4 de VH puede ser SEQ ID NO: 442 (103-113). Normalmente el elemento de unión también tiene un dominio VL que comprende un conjunto de LCDR, por ejemplo en una región de entramado de línea germinal humana, por ejemplo V λ 1_DPL5. Por tanto, las regiones de entramado del dominio VL, FR1, FR2 y/o FR3, pueden comprender regiones de entramado del segmento génico de línea germinal humana V λ 1_DPL5. FR4 puede comprender una región de entramado del segmento j de línea germinal humana JL2 o JL3 (estos segmentos j tienen secuencias de aminoácidos idénticas). La secuencia de aminoácidos de FR1 de VL puede ser SEQ ID NO: 447 (residuos 1-23). La secuencia de aminoácidos de FR2 de VL puede ser SEQ ID NO: 447 (residuos 35-49). La secuencia de aminoácidos de FR3 de VL puede ser SEQ ID NO: 447 (residuos 57-88). La secuencia de aminoácidos de FR4 de VL puede ser SEQ ID NO: 447 (residuos 98-107). Puede obtenerse o no la línea germinal de un dominio VH o VL con línea germinal obtenida en uno o más residuos Vernier, pero normalmente no.

Una molécula de anticuerpo o dominio VH puede comprender el siguiente conjunto de regiones de entramado de cadena pesada:

FR1 SEQ ID NO: 442 (residuos 1-30);

FR2 SEQ ID NO: 442 (residuos 36-49);

FR3 SEQ ID NO: 442 (residuos 66-94);

FR4 SEQ ID NO: 442 (residuos 103-113); o puede comprender dicho conjunto de regiones de entramado de cadena pesada con una, dos, tres, cuatro, cinco o seis alteraciones de aminoácido, por ejemplo sustituciones.

Una molécula de anticuerpo o dominio VL puede comprender el siguiente conjunto de regiones de entramado de cadena ligera:

FR1 SEQ ID NO: 447 (residuos 1-23);

FR2 SEQ ID NO: 447 (residuos 35-49);

FR3 SEQ ID NO: 447 (residuos 57-88);

FR4 SEQ ID NO: 447 (residuos 98-107); o puede comprender dicho conjunto de regiones de entramado de cadena pesada con una, dos, tres, cuatro, cinco o seis alteraciones de aminoácido, por ejemplo sustituciones.

Una alteración de aminoácido puede ser una sustitución, una inserción (adición) o una delección. Es probable que la alteración más común sea una sustitución. Por ejemplo, una molécula de anticuerpo puede comprender un conjunto de regiones de entramado de cadena pesada y ligera, en el que:

FR1 de cadena pesada es SEQ ID NO: 192 (residuos 1-30);

FR2 de cadena pesada es SEQ ID NO: 192 (residuos 36-49);

FR3 de cadena pesada es SEQ ID NO: 192 (residuos 66-94);

FR4 de cadena pesada es SEQ ID NO: 192 (residuos 103-113);

FR1 de cadena ligera es SEQ ID NO: 197 (residuos 1-23);

FR2 de cadena ligera es SEQ ID NO: 197 (residuos 35-49);

FR3 de cadena ligera es SEQ ID NO: 197 (residuos 57-88);

FR4 de cadena ligera es SEQ ID NO: 197 (residuos 98-107); o puede comprender dicho conjunto de regiones de entramado de cadena pesada y ligera con siete o menos, por ejemplo seis o menos, alteraciones de aminoácido, por ejemplo sustituciones. Por ejemplo puede haber una o dos sustituciones de aminoácido en dicho conjunto de regiones de entramado de cadena pesada y ligera.

Tal como se indica en el ejemplo 4.2, los anticuerpos 21 - 42 se basan en el anticuerpo 20, pero con determinadas alteraciones adicionales dentro de las CDR y las regiones de entramado. Al igual que el anticuerpo 20, los anticuerpos 21-42 se unen a hIL-4R α y c γ L-4R α . Tales sustituciones en CDR y/o la región de entramado pueden considerarse por tanto sustituciones opcionales o adicionales que generan elementos de unión con unión potencialmente mayor.

Por tanto, además de las sustituciones dentro de cualquiera de las 6 regiones CDR de los dominios VH y VL, los elementos de unión también pueden comprender una o más sustituciones de aminoácido en los siguientes residuos dentro de las regiones de entramado, usando la numeración de Kabat convencional:

- 5 11, 12 en HFW1;
37,48 en HFW2;
68, 84, 85 en HFW3;
10 105, 108, 113 en HFW4;
1, 2, 3, 9 en LFW1;
15 38,42 en LFW2; o
58, 65, 66, 70, 74, 85, 87 en LFW3.

20 En las figuras 1 a 4 se muestran sustituciones en la región de entramado adecuadas. Y un elemento de unión de la presente invención puede comprender una o más de las sustituciones específicas mostradas en las figuras 1 a 4.

25 Una molécula de anticuerpo o dominio VH puede comprender una FR1 de VH en la que el residuo de Kabat 11 es Val o Glu y/o el residuo de Kabat 12 es Lys o Arg. Una molécula de anticuerpo o dominio VH puede comprender una FR2 de VH en la que el residuo de Kabat 37 es Ala o Val y/o el residuo de Kabat 48 es Met o Val. Una molécula de anticuerpo o dominio VH puede comprender una FR3 de VH en la que el residuo de Kabat 68 es Ser, Ala o Thr y/o el residuo de Kabat 84 es Ser o Pro y/o el residuo de Kabat 85 es Glu o Gly. Una molécula de anticuerpo o dominio VH puede comprender una FR4 de VH en la que el residuo de Kabat 105 es Lys o Asn y/o el residuo de Kabat 108 es Gln, Arg o Leu y/o el residuo de Kabat 113 es Ser o Gly.

30 Una molécula de anticuerpo o dominio VL puede comprender una FR1 de VL en la que el residuo de Kabat 1 es Gln o Leu y/o el residuo de Kabat 2 es Ser o Pro o Ala y/o el residuo de Kabat 3 es Val o Ala y/o el residuo de Kabat 9 es Ser o Leu. Una molécula de anticuerpo o dominio VL puede comprender una FR2 de VL en la que el residuo de Kabat 38 es Gln o Arg y/o el residuo de Kabat 42 es Thr o Ala. Una molécula de anticuerpo o dominio VL puede comprender una FR3 de VL en la que el residuo de Kabat 58 es Ile o Val y/o el residuo de Kabat 65 es Ser o Phe y/o el residuo de Kabat 66 es Lys o Arg y/o el residuo de Kabat 70 es Ser o Thr y/o el residuo de Kabat 74 es Ala o Gly y/o el residuo de Kabat 85 es Asp o Val y/o el residuo de Kabat 87 es Tyr o Phe.

40 Un anticuerpo sin línea germinal obtenida tiene las mismas CDR, pero diferentes regiones de entramado, en comparación con un anticuerpo con línea germinal obtenida. De las secuencias de anticuerpo mostradas en el presente documento, los dominios VH y VL de los anticuerpos 24PGL y 37GL presentan línea germinal obtenida.

45 Las figuras 5, 6 y 7 representan la identidad de secuencia compuesta que tienen cada uno de los anticuerpos 1-42 entre sí. La secuencia compuesta es una alineación artificial de regiones CDR clave. Por tanto, para la figura 5, se han alineado los 6 dominios CDR (LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2, HCDR3; 6xCDR) de manera que el último codón de LCDR1 es adyacente al primer codón de LCDR2, el último codón de LCDR2 es adyacente al primer codón de LCDR3, etc. De esta manera, se crea una secuencia que carece de las regiones de entramado intermedias. La secuencia compuesta puede ser de todas las regiones CDR, como en la figura 5, o sólo las secuencias de CDR de la cadena pesada y ligera (como en las figuras 6 y 7, respectivamente). Entonces puede generarse la alineación de secuencias de cada secuencia compuesta de anticuerpo con cada una de las otras secuencias compuestas de anticuerpo y la puntuación de identidad se representa en los diagramas de las figuras 5, 6 y 7. Tal como puede observarse a partir de la figura 5, con respecto a las 6 regiones CDR, el menor grado de identidad de secuencia que tiene cualquiera de los anticuerpos 1 - 42 con otro es del 73% (correspondiendo esto al anticuerpo 3 en comparación con los anticuerpos 23, 25, 37, 37GL y 41); si se excluye el anticuerpo 3, el grado de identidad de secuencia es del 78%. El menor grado de identidad de secuencia comparando sólo las tres regiones CDR de cadena pesada (3xHCDR) es del 75% y del 79% si se excluye el anticuerpo 3. El menor grado de identidad de secuencia comparando sólo las tres regiones CDR de cadena ligera (3xLCDR) es del 65%; y, del 75% si se excluye el anticuerpo 3.

60 En una realización particular, el elemento de unión aislado tiene una identidad de secuencia de aminoácidos de al menos el 73% con la puntuación compuesta de 6xCDR de cualquiera de los anticuerpos 1 - 42.

65 Según un aspecto adicional, se proporciona un elemento de unión aislado para el receptor alfa de interleucina-4 humano (hIL-4R α), que comprende un conjunto de CDR: HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3, elemento de unión que tiene una identidad de secuencia de aminoácidos de al menos el 73% con la secuencia compuesta de HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 en la secuencia lineal sin ninguna secuencia de región de entramado intermedia, de cualquiera de los anticuerpos 1 - 42. En una realización particular, el elemento

de unión aislado tiene una identidad de secuencia de aminoácidos de al menos el 78% con la puntuación compuesta de cualquiera de los anticuerpos 1 - 42.

5 Según un aspecto adicional, se proporciona un elemento de unión aislado para el receptor alfa de interleucina-4 humano (hIL-4R α), que comprende un conjunto de CDR: HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3, elemento de unión que tiene una identidad de secuencia de aminoácidos de al menos el 75% con la secuencia compuesta de HCDR1, HCDR2 y HCDR3 de cualquiera de los anticuerpos 1 - 42.

10 Según un aspecto adicional, se proporciona un elemento de unión aislado para el receptor alfa de interleucina-4 humano (hIL-4R α), que comprende un conjunto de CDR: HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3, elemento de unión que tiene una identidad de secuencia de aminoácidos de al menos el 65% con la secuencia compuesta de LCDR1, LCDR2 y LCDR3 de cualquiera de los anticuerpos 1 - 42.

15 Un elemento de unión puede ser uno que compite por la unión a IL-4R α con cualquiera elemento de unión que tanto se une a IL-4R α como que comprende un elemento de unión, un dominio VH y/o VL, CDR por ejemplo HCDR3, y/o un conjunto de CDR dado a conocer en el presente documento. La competencia entre elementos de unión puede someterse a ensayo fácilmente *in vitro*, por ejemplo usando ELISA y/o marcando un elemento de unión con una molécula indicadora específica que puede detectarse en presencia de uno o más de otros elementos de unión no marcados, para permitir la identificación de elementos de unión que se unen al mismo epítipo o a un epítipo solapante. La competencia puede determinarse por ejemplo usando ELISA en el que se inmoviliza IL-4R α en una placa y se añade un primer elemento de unión marcado junto con uno o más de otros elementos de unión no marcados a la placa. Se observa la presencia de un elemento de unión no marcado que compite con el elemento de unión marcado mediante una disminución en la señal emitida por el elemento de unión marcado. Tales métodos los conoce fácilmente un experto habitual en la técnica, y se describen en más detalle en el presente documento. En una realización, se somete a ensayo la unión competitiva usando un ensayo de competencia de epítopos tal como se describe en el presente documento. Un elemento de unión puede comprender un sitio de unión a antígeno del anticuerpo que compite con una molécula de anticuerpo, por ejemplo especialmente una molécula de anticuerpo que comprende un dominio VH y/o VL, CDR por ejemplo HCDR3 o un conjunto de CDR del anticuerpo original o cualquiera de los anticuerpos 2 a 42 para unirse a IL-4R α . Los aspectos descritos en el presente documento proporcionan elementos de unión que compiten por la unión a IL-4R α con cualquiera elemento de unión definido en el presente documento, por ejemplo compiten con el anticuerpo original o cualquiera de los anticuerpos 2 a 42, por ejemplo en formato scFv o IgG1 o IgG2. Un elemento de unión que compite por la unión a IL-4R α con cualquier elemento de unión definido en el presente documento puede tener una cualquiera o más de las propiedades estructurales y/o funcionales dadas a conocer en el presente documento.

35 En aspectos adicionales, la invención proporciona un ácido nucleico aislado que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica para un anticuerpo o fragmento del mismo, o un dominio VH o dominio VL aislado según la presente invención. Los métodos de preparación de un elemento de unión, tal como un dominio VH y/o un dominio VL, comprenden expresar dicho ácido nucleico en condiciones para provocar la producción de dicho elemento de unión, tal como un dominio VH y/o dominio VL y/o anticuerpo, y recuperarlo.

Otro aspecto proporciona ácido nucleico, generalmente aislado, que codifica para una secuencia de CDR de VH o de CDR de VL dada a conocer en el presente documento.

45 Un aspecto adicional de la invención proporciona una célula huésped que contiene o se transforma con ácido nucleico de la invención.

Aspectos adicionales de la presente invención proporcionan composiciones que contienen un anticuerpo aislado o fragmento del mismo de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

50 Las composiciones según la invención pueden ser para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con IL-4R α , en las que el trastorno es uno o más de alergia, asma, bronquitis, EPOC, enfermedad inflamatoria del intestino, estados fibróticos, alergia, rechazo de trasplante, reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado o hipersensibilidad por contacto.

55 Éstos y otros aspectos de la invención se describen en más detalle a continuación.

Terminología

60 Es conveniente señalar aquí que "y/o" cuando se usa en el presente documento debe considerarse como una descripción específica de cada uno de los dos componentes o características especificados con o sin el otro. Por ejemplo "A y/o B" debe considerarse como una descripción específica de cada uno de (i) A, (ii) B y (iii) A y B, como si cada una se expusiera individualmente en el presente documento.

65 IL-4R α

IL-4R α , es el receptor alfa de interleucina-4. Las referencias a IL-4R α son normalmente a IL-4R α humano a menos que se indique otra cosa. Una secuencia de IL-4R α humano maduro de tipo natural está depositada con el número de registro P24394 (Swiss-Prot), que muestra el IL-4R α de longitud completa incluyendo el péptido señal.

Se secuenció IL-4R α de cynomolgus internamente, la secuencia de ADNc de IL-4R α de cynomolgus se muestra como SEQ ID NO: 455.

Tal como se describe en otra parte en el presente documento, IL-4R α puede ser recombinante, y/o puede estar o bien glicosilado o bien no glicosilado. IL-4R α se expresa de manera natural *in vivo* en forma glicosilada unida en N. IL-4R α glicosilado también puede expresarse en sistemas recombinantes, por ejemplo en células HEK-EBNA. IL-4R α también puede expresarse en forma no glicosilada en células de *E. coli*.

Elemento de unión

Esto describe un elemento de un par de moléculas que se unen entre sí. Los elementos de un par de unión pueden derivarse de manera natural o producirse de manera completa o parcialmente sintética. Un elemento del par de moléculas tiene un área en su superficie, o una cavidad, que se une a, y por tanto es complementaria a, una organización espacial y polar particular del otro elemento del par de moléculas. Ejemplos de tipos de pares de unión son antígeno-anticuerpo, biotina-avidina, hormona-receptor de hormona, receptor-ligando, enzima-sustrato. La presente invención se refiere a reacciones de tipo antígeno-anticuerpo.

Un elemento de unión comprende normalmente una molécula que tiene un sitio de unión a antígeno. Por ejemplo, un elemento de unión puede ser una molécula de anticuerpo o una proteína distinta de anticuerpo que comprende un sitio de unión a antígeno.

Puede proporcionarse un sitio de unión a antígeno por medio de la disposición de CDR en andamiajes proteicos distintos de anticuerpo tales como fibronectina o citocromo B, etc. (Haan & Maggos, BioCentury, 12(5):A1-A6, 2004; Koide, Journal of Molecular Biology, 284:1141-1151, 1998; Nygren *et al.*, Current Opinion in Structural Biology, 7:463-469, 1997), o mediante aleatorización o mutación de residuos de aminoácido de un bucle dentro de un andamiaje proteico para conferir especificidad de unión para una diana deseada. Los andamiajes para obtener mediante ingeniería sitios de unión novedosos en proteínas se han revisado en detalle por Nygren *et al.* (citado anteriormente). Se dan a conocer andamiajes proteicos para miméticos de anticuerpo en el documento WO 00/34784, en el que los inventores describen proteínas (miméticos de anticuerpo) que incluyen un dominio de fibronectina tipo III que tiene al menos un bucle aleatorizado. Puede proporcionarse un andamiaje adecuado en el que injertar una o más CDR, por ejemplo, un conjunto de HCDR o una HCDR y/o LCDR3, por cualquier dominio miembro de la superfamilia de genes de inmunoglobulina. El andamiaje puede ser una proteína humana o no humana. Una ventaja de un andamiaje proteico distinto de anticuerpo es que puede proporcionar un sitio de unión a antígeno en una molécula de andamiaje que es más pequeña y/o más fácil de obtener que al menos algunas moléculas de anticuerpo. El tamaño pequeño de un elemento de unión puede conferir propiedades fisiológicas útiles tales como capacidad para entrar en células, para penetrar profundamente en tejidos o para alcanzar dianas dentro de otras estructuras, o para unirse dentro de cavidades proteicas del antígeno diana. El uso de sitios de unión a antígeno en andamiajes proteicos distintos de anticuerpo se revisa en Wess, 2004. Son típicas las proteínas que tienen una estructura principal estable y uno o más bucles variables, en las que la secuencia de aminoácidos del bucle o los bucles se muta específicamente o al azar para crear un sitio de unión a antígeno que se une al antígeno diana. Tales proteínas incluyen los dominios de unión a IgG de la proteína A de *S. aureus*, transferrina, tetranectina, fibronectina (por ejemplo el 10º dominio de fibronectina tipo III) y lipocalinas. Otros enfoques incluyen "microcuerpos" sintéticos (Selecore GmbH), que se basan en ciclótidas: pequeñas proteínas que tienen puentes disulfuro intramoleculares.

Además de las secuencias de anticuerpo y/o un sitio de unión a antígeno, un elemento de unión puede comprender otros aminoácidos, formando por ejemplo un péptido o polipéptido, tal como un dominio plegado, o para conferir a la molécula otra característica funcional además de la capacidad para unirse al antígeno. Los elementos de unión pueden portar un marcador detectable, o puede conjugarse con una toxina o con un resto de direccionamiento o enzima (por ejemplo a través de un enlace peptídico o ligador). Por ejemplo, un elemento de unión puede comprender un sitio catalítico (por ejemplo en un dominio enzimático) así como un sitio de unión a antígeno, en el que el sitio de unión a antígeno se une al antígeno y así dirige el sitio catalítico al antígeno. El sitio catalítico puede inhibir la función biológica del antígeno, por ejemplo mediante escisión.

Aunque, tal como se observa, las CDR pueden portarse por andamiajes distintos de anticuerpo, la estructura para portar una CDR, por ejemplo CDR3, o un conjunto de CDR será generalmente una secuencia de cadena pesada o ligera de anticuerpo o parte sustancial de la misma en la que se ubican la CDR o conjunto de CDR en una ubicación correspondiente a las CDR o conjunto de CDR de dominios variables de anticuerpo VH y VL que se producen de manera natural codificados por genes de inmunoglobulina reordenados. Las estructuras y ubicaciones de los dominios variables de inmunoglobulina variable pueden determinarse haciendo referencia a Kabat (Sequences of

Proteins of Immunological Interest, 4ª Edición. US Department of Health and Human Services, 1987), y a actualizaciones del mismo, tal como la 5ª Edición (Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5ª Edición. US Department of Health and Human Services, Public Service, NIH, Washington, 1991).

- 5 A menos que se indique otra cosa, las ubicaciones de residuos particulares, así como CDR y regiones de entramado, a las que se hace referencia en el presente documento usan el sistema de numeración de Kabat.

Mediante región CDR o CDR, se pretende indicar las regiones hipervariables de las cadenas pesada y ligera de la inmunoglobulina tal como se define por Kabat *et al.*, (citado anteriormente). Un anticuerpo contiene normalmente 3 CDR de cadena pesada y 3 CDR de cadena ligera. El término CDR se usa en el presente documento con el fin de indicar, según el caso, una de estas regiones o varias, o incluso la totalidad, de estas regiones que contienen la mayoría de los residuos de aminoácido responsables de la unión mediante la afinidad del anticuerpo por el antígeno o el epítipo que reconoce.

15 Entre las seis secuencias cortas de CDR, la tercera CDR de la cadena pesada (HCDR3) tiene mayor variabilidad de tamaño (mayor diversidad esencialmente debido a los mecanismos de ordenamiento de genes que dan lugar a la misma). Puede ser de tan sólo 2 aminoácidos aunque el mayor tamaño conocido es 26. Desde el punto de vista funcional, HCDR3 desempeña un papel en parte en la determinación de la especificidad del anticuerpo (Segal *et al.* PNAS, 71:4298-4302, 1974; Amit *et al.*, Science, 233:747-753, 1986; Chothia *et al.* J. Mol. Biol., 196:901-917, 1987; Chothia *et al.* Nature, 342:877-883, 1989; *et al.* J. Immunol., 144:1965-1968, 1990; Sharon *et al.* PNAS, 87:4814-4817, 1990(a); Sharon *et al.* J. Immunol., 144:4863-4869, 1990; Kabat *et al.*, *et al.*, J. Immunol., 147:1709-1719, 1991b).

HCDR1 puede tener 5 aminoácidos de longitud, consistiendo en los residuos de Kabat 31-35.

25 HCDR2 puede tener 17 aminoácidos de longitud, consistiendo en los residuos de Kabat 50-65.

HCDR3 puede tener 7 aminoácidos de longitud, consistiendo en los residuos de Kabat 95-102.

30 LCDR1 puede tener 13 aminoácidos de longitud, consistiendo en los residuos de Kabat 24-34.

LCDR2 puede tener 7 aminoácidos de longitud, consistiendo en los residuos de Kabat 50-56.

LCDR3 puede tener 12 aminoácidos de longitud, consistiendo en los residuos de Kabat 89-97.

35 *Molécula de anticuerpo*

Esto describe una inmunoglobulina ya se produzca de manera natural o de manera parcial o completamente sintética. El término también cubre cualquier polipéptido o proteína que comprende un sitio de unión a antígeno del anticuerpo. Debe entenderse en este caso que la invención no se refiere a los anticuerpos en forma natural, es decir, no están en su entorno natural sino que ha sido posible aislarlos u obtenerlos mediante purificación a partir de fuentes naturales, o si no obtenerlos mediante recombinación genética, o mediante síntesis química, y que pueden contener entonces aminoácidos no naturales tal como se describirá más adelante. Los fragmentos de anticuerpo que comprenden un sitio de unión a antígeno del anticuerpo incluyen, pero no se limitan a, moléculas tales como Fab, Fab', Fab'-SH, scFv, Fv, dAb, Fd; y diacuerpos.

Las moléculas de anticuerpo pueden ser IgG, por ejemplo IgG1, IgG4, IgG2 o aglicosil-IgG2.

50 Es posible tomar anticuerpos monoclonales y otros y usar técnicas de tecnología de ADN recombinante para producir otros anticuerpos o moléculas quiméricas que se unen al antígeno diana. Tales técnicas pueden implicar introducir ADN que codifica para región variable de inmunoglobulina, o las CDR, de un anticuerpo en las regiones constantes, o regiones constantes más regiones de entramado, de una inmunoglobulina diferente. Véanse, por ejemplo, los documentos EP-A-184187, GB 2188638A o EP-A-239400, y una gran cantidad de bibliografía posterior. Un hibridoma u otra célula que produce un anticuerpo puede someterse a mutación genética o a otros cambios, que 55 pueden alterar o no la especificidad de unión de los anticuerpos producidos.

Dado que los anticuerpos pueden modificarse de diversas formas, debe interpretarse que el término "molécula de anticuerpo" cubre cualquier elemento de unión o sustancia que tiene un sitio de unión a antígeno del anticuerpo con la especificidad y/o unión requerida al antígeno. Por tanto, este término cubre fragmentos y derivados de anticuerpo, incluyendo cualquier polipéptido que comprende un sitio de unión a antígeno del anticuerpo, ya sea natural o completa o parcialmente sintético. Por tanto, se incluyen moléculas quiméricas que comprenden un sitio de unión a antígeno del anticuerpo, o equivalente, fusionado a otro polipéptido (por ejemplo derivado de otra especie o que pertenece a otra clase o subclase de anticuerpo). La clonación y expresión de anticuerpos quiméricos se describen en los documentos EP-A-0120694 y EP-A-0125023, y una gran cantidad de bibliografía posterior.

65 Técnicas adicionales disponibles en la técnica de obtención de anticuerpos mediante ingeniería han hecho posible

aislar anticuerpos humanos y humanizados. Por ejemplo, pueden obtenerse hibridomas humanos tal como se describe por Kontermann & Dubel (Antibody Engineering, Springer-Verlag Nueva York, LLC; 2001, ISBN: 3540413545). La presentación en fagos, otra técnica establecida para generar elementos de unión, se ha descrito en detalle en muchas publicaciones tales como el documento WO92/01047 (comentado adicionalmente a continuación) y las patentes estadounidenses US 5969108, US 5565332, US 5733743, US 5858657, US 5871907, US 5872215, US 5885793, US 5962255, US 6140471, US 6172197, US 6225447, US 6291650, US 6492160, US 6521404 y Kontermann & Dubel (citado anteriormente). Pueden usarse ratones transgénicos en los que los genes de anticuerpo de ratón se inactivan y se sustituyen funcionalmente por genes de anticuerpo humano mientras se dejan intactos otros componentes del sistema inmunitario del ratón, para aislar anticuerpo humanos (Mendez *et al.* Nature Genet, 15(2):146-156, 1997).

Pueden crearse moléculas de anticuerpo sintético mediante la expresión a partir de genes generados por medio de oligonucleótidos sintetizados y unidos dentro de vectores de expresión adecuados, por ejemplo tal como se describe por Knappik *et al.* (J. Mol. Biol. 296, 57-86, 2000) o Krebs *et al.* (Journal of Immunological Methods, 254:67-84, 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 único anticuerpo; (iv) el fragmento dAb (Ward *et al.*, Nature 341:544-546, 1989; McCafferty *et al.* Nature, 348:552-554, 1990; Holt *et al.* Trends in Biotechnology 21, 484-490, 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 unidos; (vii) moléculas de Fv de cadena sencilla (scFv), en las que un dominio VH y un dominio VL se unen mediante un ligador peptídico que permite que los dos dominios se asocien para formar un sitio de unión a antígeno (Bird *et al.* Science, 242, 423-426, 1988; Huston PNAS EE.UU., 85, 5879-5883, 1988); (viii) dímeros de Fv de cadena sencilla biespecíficos (documento PCT/US 92/09965) y (ix) "diacuerpos", fragmentos multivalentes o multiespecíficos contruidos mediante fusión génica (documento WO94/13804; Holliger *et al.*, PNAS EE.UU. 90:6444-6448, 1993a). Las moléculas de Fv, scFv o diacuerpo pueden estabilizarse mediante la incorporación de puentes disulfuro que unen los dominios VH y VL (Reiter *et al.*, Nature Biotech, 14:1239-1245, 1996). También pueden obtenerse minicuerpos que comprenden un fragmento scFv unido a un dominio CH3 (Hu *et al.*, Cancer Res., 56, 3055-3061, 1996). Otros ejemplos de fragmentos de unión son Fab', que difiere de los fragmentos Fab por la adición de algunos residuos en el extremo carboxilo terminal del dominio CH1 de la cadena pesada, incluyendo una o más cisteínas de la región bisagra del anticuerpo, y Fab'-SH, que es un fragmento Fab' en el que el/los residuo(s) de cisteína de los dominios constantes porta(n) un grupo tiol libre.

Pueden obtenerse fragmentos de anticuerpo partiendo de cualquiera de las moléculas de anticuerpo descritas en el presente documento, por ejemplo moléculas de anticuerpo que comprenden los dominios VH y/o VL o CDR de cualquiera de los anticuerpos 1 a 42, mediante métodos tales como digestión mediante enzimas, tales como pepsina o papaína y/o mediante escisión de los puentes disulfuro mediante reducción química. De otra manera, pueden obtenerse fragmentos de anticuerpo mediante técnicas de recombinación genética también bien conocidas por el experto en la técnica o si no mediante síntesis de péptidos por medio de, por ejemplos, sintetizadores automáticos de péptidos tales como los suministrados por la empresa Applied Biosystems, etc., o mediante síntesis y expresión de ácidos nucleicos.

Los fragmentos funcionales de anticuerpo incluyen cualquier fragmento funcional cuya semivida se aumenta mediante una modificación química, especialmente mediante PEGilación, o mediante su incorporación en un liposoma.

Un dAb (dominio de anticuerpo) es un pequeño fragmento de unión a antígeno monomérico de un anticuerpo, concretamente la región variable de la cadena pesada o ligera de un anticuerpo (Holt *et al.* Trends in Biotechnology 21, 484-490, 2003). Los dAb de VH se producen de manera natural en camélidos (por ejemplo, camello, llama) y pueden producirse inmunizando un camélido con un antígeno diana, aislando células B específicas de antígeno y clonando directamente genes de dAb a partir de células B individuales. Los dAb también pueden producirse en cultivos celulares. Su pequeño tamaño, buena solubilidad y estabilidad a la temperatura los convierten en particularmente útiles desde el punto de vista fisiológico y adecuados para la maduración por afinidad y selección. Un elemento de unión puede ser un dAb que comprende un dominio VH o VL sustancialmente tal como se expone en el presente documento, o un dominio VH o VL que comprende un conjunto de CDR sustancialmente tal como se expone en el presente documento.

Tal como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente tal como se expone" se refiere a la(s) característica(s) de las CDR relevantes del dominio VH o VL de los elementos de unión descritos en el presente documento que será(n) o bien idéntica(s) o bien altamente similar(es) a las regiones especificadas cuya secuencia se expone en el presente documento. Tal como se describe en el presente documento, con el término "altamente similar" con respecto a la(s) región/regiones especificada(s) de uno o más dominios variables, se contempla que pueden realizarse desde 1 hasta aproximadamente 12, por ejemplo desde 1 hasta 8, incluyendo de 1 a 7, de 1 a 6, de 1 a 5, de 1 a 4, de 1 a 3, o 1 ó 2, sustituciones de aminoácido en las CDR del dominio VH y/o VL.

Los anticuerpos incluyen anticuerpos biespecíficos. Los anticuerpos biespecíficos o bifuncionales constituyen una segunda generación de anticuerpos monoclonales en los que se combinan dos regiones variables diferentes en la misma molécula (Holliger, P. & Winter, G. 1999 *Cancer and metastasis rev.* 18:411-419, 1999). Se ha demostrado su uso tanto en el campo diagnóstico como en el campo de terapia a partir de su capacidad para atraer nuevas funciones efectoras o para seleccionar como diana varias moléculas en la superficie de células tumorales. Cuando van a usarse anticuerpos biespecíficos, éstos pueden ser anticuerpos biespecíficos convencionales, que pueden fabricarse en una variedad de formas (Holliger *et al.*, PNAS EE.UU. 90:6444-6448, 1993), por ejemplo pueden prepararse químicamente o a partir de hibridomas híbridos, o pueden ser cualquiera de los fragmentos de anticuerpo biespecífico mencionados anteriormente. Estos anticuerpos pueden obtenerse mediante métodos químicos (Glennie *et al.*, 1987 *J. Immunol.* 139, 2367-2375; Repp *et al.*, *J. Hemat.* 377-382, 1995) o métodos somáticos (Staerz U. D. y Bevan M. J. PNAS 83, 1986; *et al.*, *Method Enzymol.* 121:210-228, 1986) pero también mediante técnicas de ingeniería genética que permiten que se fuerce la heterodimerización y facilitar así el procedimiento de purificación del anticuerpo buscado (Merchand *et al.* *Nature Biotech.* 16:677-681, 1998). Los ejemplos de anticuerpos biespecíficos incluye los de la tecnología BiTE™ en la que pueden usarse los dominios de unión de dos anticuerpos con diferente especificidad y unirse directamente a través de péptidos flexibles cortos. Esto combina dos anticuerpos en una única cadena polipeptídica corta. Los diacuerpos y scFv pueden construirse sin una región Fc, usando sólo dominios variables, lo que reduce potencialmente los efectos de una reacción anti-idiotípica.

Pueden construirse anticuerpos biespecíficos como una IgG entera, como Fab'2 biespecífico, como Fab'PEG, como diacuerpos o si no como scFv biespecífico. Además, pueden unirse dos anticuerpos biespecíficos usando métodos de rutina conocidos en la técnica para formar anticuerpos tetravalentes.

Los diacuerpos biespecíficos, en contraposición a los anticuerpos completos biespecíficos, también pueden ser particularmente útiles porque pueden construirse y expresarse fácilmente en *E. coli*. Los diacuerpos (y muchos otros polipéptidos tales como fragmentos de anticuerpos) de especificidades de unión apropiadas pueden seleccionarse fácilmente usando presentación en fagos (documento WO94/13804) a partir de bibliotecas. Si un brazo del diacuerpo va a mantenerse constante, por ejemplo, con una especificidad dirigida contra IL-4R α , entonces puede obtenerse una biblioteca en la que se varía el otro brazo y se selecciona un anticuerpo de especificidad apropiada. Pueden obtenerse anticuerpos biespecíficos completos mediante métodos alternativos de ingeniería tal como se describe en Ridgeway *et al.*, (*Protein Eng.*, 9:616-621, 1996).

Se dispone en la técnica de diversos métodos para obtener anticuerpos contra IL-4R α . Los anticuerpos pueden ser anticuerpos monoclonales, especialmente de origen humano, murino, quimérico o humanizado, que pueden obtenerse según los métodos convencionales bien conocidos por el experto en la técnica.

En general, para la preparación de anticuerpos monoclonales o sus fragmentos funcionales, especialmente de origen murino, es posible hacer referencia a técnicas que se describen en particular en el manual "Antibodies" (Harlow y Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor N.Y., págs. 726, 1988) o a la técnica de preparación a partir de hibridomas descrita por Kohler y Milstein (*Nature*, 256:495-497, 1975).

Pueden obtenerse anticuerpos monoclonales, por ejemplo, a partir de una célula de animal inmunizada contra IL-4R α , o uno de sus fragmentos que contienen el epítipo reconocido por dichos anticuerpos monoclonales. El IL-4R α , o uno de sus fragmentos, puede producirse especialmente según los métodos de trabajo habituales, mediante recombinación genética partiendo de una secuencia de ácido nucleico contenida en la secuencia de ADNc que codifica para IL-4R α o fragmento del mismo, mediante síntesis de péptidos partiendo de una secuencia de aminoácidos comprendida en la secuencia peptídica del IL-4R α y/o fragmento del mismo. Los anticuerpos monoclonales pueden purificarse, por ejemplo, sobre una columna de afinidad en la que se ha inmovilizado previamente IL-4R α o uno de sus fragmentos que contiene el epítipo reconocido por dichos anticuerpos monoclonales. Más particularmente, los anticuerpos monoclonales pueden purificarse mediante cromatografía en proteína A y/o G, seguido o no seguido por cromatografía de intercambio iónico que tiene como objetivo eliminar los contaminantes proteicos residuales así como el ADN y los LPS, en sí mismos, seguido o no seguido por cromatografía de exclusión en gel de Sepharose con el fin de eliminar los posibles agregados debidos a la presencia de dímeros o de otros multímeros. Estas técnicas pueden usarse simultánea o sucesivamente.

Sitio de unión a antígeno

Esto describe la parte de una molécula que se une a o que es complementaria a la totalidad 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 y es complementario a la totalidad o parte del antígeno diana. Cuando un antígeno es grande, un anticuerpo puede unirse sólo a una parte particular del antígeno, parte que se denomina epítipo. Puede proporcionarse un sitio de unión a antígeno del anticuerpo mediante uno o más dominios variables del anticuerpo. Un sitio de unión a antígeno del anticuerpo puede comprender una región variable de cadena ligera (VL) del anticuerpo y una región variable de cadena pesada (VH) del anticuerpo.

Aislado

Esto se refiere al estado en el que estará generalmente el anticuerpo o fragmentos del mismo, o ácido nucleico que codifica para los mismos, según la presente invención. Por tanto, pueden proporcionarse elementos de unión, incluyendo dominios VH y/o VL, y vectores y moléculas de ácido nucleico codificantes aislados y/o purificados, por ejemplo de su entorno natural, en forma sustancialmente pura u homogénea, o en el caso del ácido nucleico, libre o sustancialmente libre de ácido nucleico o genes de origen distinto de la secuencia que codifica para un polipéptido con la función requerida. Los elementos aislados y el ácido nucleico aislado estarán libres o sustancialmente libres de material con el que se asocian de manera natural tal como otros polipéptidos o ácidos nucleicos con los que se encuentran en su entorno natural, o en el entorno en el que se preparan (por ejemplo, cultivo celular) cuando tal preparación es mediante tecnología de ADN recombinante puesta en práctica *in vitro* o *in vivo*. Los elementos y el ácido nucleico pueden formularse con diluyentes o adyuvantes y todavía con fines prácticos pueden aislarse, por ejemplo, los elementos se mezclarán normalmente con gelatina u otros portadores si se usan para recubrir placas de microtitulación para su uso en inmunoensayos, o se mezclarán con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables cuando se usan en diagnóstico o terapia. Los elementos de unión pueden estar glicosilados, o bien de manera natural o bien mediante sistemas de células eucariotas heterólogas (por ejemplo células CHO o NS0 (ECACC 85110503)), o pueden estar no glicosilados (por ejemplo si se producen mediante la expresión en una célula procarionte).

Las preparaciones heterólogas que comprenden moléculas de anticuerpo anti-IL-4R α pueden ser mezclas de anticuerpos con cadena pesadas de longitud completa y cadena pesadas que carecen de la lisina C-terminal, con diversos grados de glicosilación y/o con aminoácidos derivatizados, tales como ciclación de un ácido glutámico N-terminal para formar un residuo de ácido piroglutámico.

Tal como se indicó anteriormente, un elemento de unión descrito en el presente documento modula y puede neutralizar una actividad biológica de IL-4R α . Tal como se describe en el presente documento, los elementos de unión a IL-4R α pueden optimizarse en cuanto a su potencia neutralizante. Generalmente, la optimización de la potencia implica mutar la secuencia de un elemento de unión seleccionado (normalmente, la secuencia del dominio variable de un anticuerpo) para generar una biblioteca de elementos de unión, que entonces se someten a ensayo para determinar la potencia y se seleccionan los elementos de unión más potentes. Por tanto, los elementos de unión "de potencia optimizada" seleccionados tienden a tener una potencia superior a la del elemento de unión a partir del cual se generó la biblioteca. No obstante, también pueden obtenerse elementos de unión de alta potencia sin optimización, por ejemplo puede obtenerse un elemento de unión de alta potencia directamente de un examen inicial por ejemplo un ensayo de neutralización bioquímica. Un elemento de unión "de potencia optimizada" se refiere a un elemento de unión con optimización de una potencia de unión o neutralización de una actividad particular o la función posterior de IL-4R α . Los ensayos y las potencias se describen en más detalle en otra parte en el presente documento. En el presente documento se describen elementos de unión tanto de potencia optimizada como de potencia no optimizada, así como métodos para la optimización de potencia de un elemento de unión seleccionado. La presente descripción permite por tanto que el experto genere elementos de unión que tienen alta potencia.

Aunque puede usarse la optimización de potencia para generar elementos de unión de potencia superior a partir de un elemento de unión dado, también se observa que pueden obtenerse elementos de unión de alta potencia incluso sin optimización de potencia.

En un aspecto adicional, se describe un método de obtención de uno o más elementos de unión que pueden unirse al antígeno, incluyendo el método poner en contacto una biblioteca de elementos de unión descritos en el presente documento y dicho antígeno, y seleccionar uno o más elementos de unión de la biblioteca que pueden unirse a dicho antígeno.

La biblioteca puede ser presentarse en partículas o complejos moleculares, por ejemplo paquetes genéticos que pueden replicarse tales como partículas de levaduras, bacterias o bacteriófagos (por ejemplo T7), virus, células o sistemas de presentación *in vitro* covalentes, ribosómicos u otros, conteniendo cada partícula o complejo molecular ácido nucleico que codifica para el dominio variable VH del anticuerpo presentado en el mismo y también opcionalmente un dominio VL presentado si está presente. La presentación en fagos se describe en el documento WO92/01047 y por ejemplo en las patentes estadounidenses US 5969108, US 5565332, US 5733743, US 5858657, US 5871907, US 5872215, US 5885793, US 5962255, US 6140471, US 6172197, US 6225447, US 6291650, US 6492160 y US 6521404.

Tras seleccionar los elementos de unión que pueden unirse al antígeno y presentarse en bacteriófagos u otras partículas o complejos moleculares de la biblioteca, puede extraerse el ácido nucleico de un bacteriófago u otra partícula o complejo molecular que presenta dicho elemento de unión seleccionado. Tal ácido nucleico puede usarse en la producción posterior de un elemento de unión o el dominio variable VH o VL de un anticuerpo mediante la expresión a partir de ácido nucleico con la secuencia de ácido nucleico extraída de un bacteriófago u otra partícula o complejo molecular que presenta dicho elemento de unión seleccionado.

Un dominio VH de anticuerpo con la secuencia de aminoácidos de un dominio VH de anticuerpo de dicho elemento de unión seleccionado puede proporcionarse en forma aislada, al igual que un elemento de unión que comprende tal dominio VH.

Puede someterse a prueba adicionalmente la capacidad para unirse a IL-4R α y/o la capacidad para competir con, por ejemplo, una molécula de anticuerpo original (por ejemplo el anticuerpo 1) o una molécula de anticuerpo optimizado, los anticuerpos 2 a 42 (por ejemplo en formato scFv y/o formato IgG, por ejemplo IgG 1, IgG2 o IgG4) para unirse a IL-4R α . Puede someterse a prueba la capacidad para neutralizar IL-4R α , tal como se comenta adicionalmente en otra parte en el presente documento.

Un elemento de unión puede unirse a IL-4R α con la afinidad de uno de los anticuerpos 1 a 42, por ejemplo en formato scFv o IgG 1 o IgG2 o IgG4, o con una afinidad que es mejor.

Un elemento de unión puede neutralizar una actividad biológica de IL-4R α con la potencia de uno de los anticuerpos 1 a 42 por ejemplo en formato scFv o IgG 1 o IgG2 o IgG4, o con una potencia que es mejor.

Puede compararse la afinidad de unión y la potencia de neutralización de diferentes elementos de unión en condiciones apropiadas.

Pueden producirse y usarse variantes de las moléculas de anticuerpo dadas a conocer en el presente documento. Siguiendo la química computacional y de líder en la aplicación de técnicas de análisis de datos de múltiples variables a las relaciones de estructura/propiedad-actividad (Wold *et al.* Multivariate data analysis in chemistry. Chemometrics -Mathematics and Statistics in Chemistry (Ed.: B. Kowalski), D. Reidel Publishing Company, Dordrecht, Holanda, 1984 (ISBN 90-277-1846-6)) pueden derivarse relaciones cuantitativas de actividad-propiedad de anticuerpos usando técnicas matemáticas bien conocidas tales como regresión estadística, reconocimiento de patrones y clasificación (Norman *et al.* Applied Regression Analysis. Wiley-Interscience; 3ª edición (abril de 1998) ISBN: 0471170828; Kandel, Abraham & Backer, Computer-Assisted Reasoning in Cluster Analysis. Prentice Hall PTR, (11 de mayo de 1995), ISBN: 0133418847; Principles of Multivariate Analysis: A User's Perspective (Oxford Statistical Science Series, N.º 22 (artículo)). Oxford University Press; (diciembre de 2000), ISBN: 0198507089; Witten & Frank Data Mining: Practical Machine Learning Tools and Techniques with Java Implementations. Morgan Kaufmann; (11 de octubre de 1999), ISBN: 1558605525; Denison DGT. (Editor), Holmes, CC. *et al.* Bayesian Methods for Nonlinear Classification and Regression (Wiley Series in Probability and Statistics). John Wiley & Sons; (julio de 2002), ISBN: 0471490369; Ghose, AK. & Viswanadhan, VN. Combinatorial Library Design and Evaluation Principles, Software, Tools, and Applications with Drug Discovery. ISBN: 0-8247-0487-8). Las propiedades de los anticuerpos pueden derivarse a partir de modelos empíricos y teóricos (por ejemplo, análisis de posibles residuos de contacto o propiedad fisicoquímica calculada) de la secuencia, las estructuras funcional y tridimensional de los anticuerpos, y estas propiedades pueden considerarse individualmente y en combinación.

Un sitio de unión a antígeno del anticuerpo compuesto por un dominio VH y un dominio VL normalmente está formado por seis bucles de polipéptido: tres del dominio variable de cadena ligera (VL) y tres del dominio variable de cadena pesada (VH). El análisis de anticuerpos de estructura atómica conocida ha aclarado las relaciones entre la secuencia y la estructura tridimensional de los sitios de combinación del anticuerpo (Chothia *et al.* Journal Molecular Biology 1992227, 799-817, 1992; Al-Lazikani *et al.* Journal Molecular Biology 273(4):927-948, 1997). Estas relaciones implican que, a excepción de la tercera región (bucle) en los dominios VH, los bucles del sitio de unión tienen una de un pequeño número de conformaciones de cadena principal: estructuras canónicas. Se ha mostrado que la estructura canónica formada en un bucle particular está determinada por su tamaño y por la presencia de determinados residuos en sitios claves tanto en el bucle como en las regiones de entramado (Chothia *et al.* Journal Molecular Biology 1992227, 799-817, 1992; Al-Lazikani, citado anteriormente).

Este estudio de la relación secuencia-estructura puede usarse para la predicción de estos residuos en un anticuerpo de secuencia conocida, pero de una estructura tridimensional desconocida, que son importantes en mantener la estructura tridimensional de sus bucles de CDR y por tanto de mantener la especificidad de unión. Estas predicciones pueden respaldarse por la comparación de las predicciones con el resultado de los experimentos de optimización de líder. En un enfoque estructural, puede crearse un modelo de la molécula de anticuerpo (Chothia *et al.* Science, 223:755-758, 1986) usando cualquier paquete comercial y disponible libremente tal como WAM (Whitelegg & Rees, Prot. Eng., 12:815-824, 2000). Entonces puede usarse un paquete de software de visualización y análisis de proteínas tal como Insight II (Accelrys, Inc.) o Deep View (Guex & Peitsch, Electrophoresis (1997) 18, 2714-2723) para evaluar las posibles sustituciones en cada posición en las CDR. Esta información puede usarse entonces para obtener sustituciones que es probable que tengan un efecto mínimo o beneficioso sobre la actividad.

Las técnicas requeridas para obtener sustituciones dentro de secuencias de aminoácidos de CDR, dominios VH o VL de anticuerpo y elementos de unión están disponibles generalmente en la técnica. Pueden obtenerse secuencias variantes, con sustituciones que puede predecirse o no que tienen un efecto mínimo o beneficioso sobre la actividad, y someterse a prueba para determinar su capacidad para unirse a y/o neutralizar IL-4R α y/o para cualquier otra propiedad deseada.

Pueden emplearse variantes de secuencia de aminoácidos de dominio variable de cualquiera de los dominios VH y VL cuyas secuencias se dan a conocer específicamente en el presente documento, tal como se comenta. Las variantes particulares pueden incluir una o más alteraciones de secuencia de aminoácidos (adicción, delección, sustitución y/o inserción de un residuo de aminoácido), pueden ser menos de aproximadamente 20 alteraciones, menos de aproximadamente 15 alteraciones, menos de aproximadamente 12 alteraciones, menos de aproximadamente 10 alteraciones, o menos de aproximadamente 6 alteraciones, quizás 5, 4, 3, 2 ó 1. Las alteraciones pueden obtenerse en una o más regiones de entramado y/o una o más CDR. Las alteraciones normalmente no dan como resultado la pérdida de función, por lo que un elemento de unión que comprende una secuencia de aminoácidos alterada de ese modo puede conservar la capacidad de unirse a y/o neutralizar IL-4R α . Por ejemplo, puede conservar la misma capacidad cuantitativa de unión y/o neutralización que un elemento de unión en el que no se realiza la alteración, por ejemplo tal como se mide en un ensayo descrito en el presente documento. El elemento de unión que comprende una secuencia de aminoácidos alterada de ese modo puede tener una capacidad mejorada para unirse a y/o neutralizar IL-4R α . De hecho, los anticuerpos 21 a 42, generados a partir de mutagénesis al azar del anticuerpo 20, presentan sustituciones en relación con el anticuerpo 20, principalmente dentro de las diversas regiones de entramado y cada uno de ellos todavía se une a y/o neutraliza IL-4R α , de hecho algunos muestran capacidad mejorada para unirse a y/o neutralizar IL-4R α .

La alteración puede comprender sustituir uno o más residuos de aminoácido por un aminoácido que no se produce de manera natural o no convencional, modificar uno o más residuos de aminoácido dando lugar a una forma que no se produce de manera natural o no convencional, o insertar uno o más aminoácidos que se producen de manera natural o no convencionales en la secuencia. En otra parte en el presente documento se describen números y ubicaciones de ejemplo de alteraciones en secuencias de la invención. Los aminoácidos que se producen de manera natural incluyen los 20 L-aminoácidos "convencionales" identificados como G, A, V, L, I, M, P, F, W, S, T, N, Q, Y, C, K, R, H, D, E por sus códigos convencionales de una letra. Los aminoácidos no convencionales incluyen cualquier otro residuo que puede incorporarse en una estructura principal polipeptídica o que resulta de la modificación de un residuo de aminoácido existente. Los aminoácidos no convencionales pueden producirse de manera natural o pueden producirse de manera no natural. Se conocen en la técnica varios aminoácidos no convencionales que se producen de manera natural, tales como 4-hidroxiprolina, 5-hidroxilisina, 3-metilhistidina, N-acetilserina, etc. (Voet & Voet, Biochemistry, 2ª Edición, (Wiley) 1995). Estos residuos de aminoácido que están derivatizados en su posición de N-alfa sólo se ubicarán en el extremo N-terminal 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 dando lugar a, o sustituyéndolo por, un -aminoácido. También se conocen formas metiladas, aetiladas y/o fosforiladas de aminoácidos.

Las secuencias de aminoácidos en los elementos de unión y dominios de anticuerpo pueden comprender aminoácidos no naturales o no convencionales descritos anteriormente. Pueden incorporarse aminoácidos no convencionales (por ejemplo D-aminoácidos) en una secuencia de aminoácidos durante la síntesis, o los aminoácidos no convencionales pueden introducirse mediante modificación o sustitución de los aminoácidos convencionales "originales" tras la síntesis de la secuencia de aminoácidos.

El uso de aminoácidos no convencionales y/o que no se producen en la naturaleza aumenta la diversidad estructural y funcional, y por tanto puede aumentar la posibilidad de lograr las propiedades de unión y neutralización de IL-4R α deseadas en un elemento de unión. Adicionalmente, se ha mostrado que -aminoácidos y análogos tienen mejores perfiles farmacocinéticos en comparación con los L-aminoácidos convencionales, debido a la degradación *in vivo* de polipéptidos que tienen L-aminoácidos tras la administración a un animal, por ejemplo un ser humano.

Pueden generarse secuencias derivadas de CDR que portan regiones VH o VL novedosas usando mutagénesis al azar de uno o más genes de VH y/o VL seleccionados para generar mutaciones dentro de todo el dominio variable. Una técnica de este tipo se describe por Gram *et al.* (Proc. Natl. Acad. Sci., EE.UU., 89:3576-3580, 1992), que usó PCR propensa a errores. En algunas realizaciones, se obtienen una o dos sustituciones de aminoácido dentro de un conjunto de CDR o dominio variable entero. Otro método que puede usarse es dirigir mutagénesis a regiones CDR de genes de VH o VL. Tales técnicas se dan a conocer por Barbas *et al.* (Proc. Natl. Acad. Sci., 91:3809-3813, 1994) y Schier *et al.* (J. Mol. Biol. 263:551-567, 1996).

Todas las técnicas descritas anteriormente se conocen como tales en la técnica y el experto podrá usar tales técnicas para proporcionar elementos de unión usando metodología de rutina en la técnica.

Un aspecto adicional, proporciona un método para obtener un sitio de unión a antígeno del anticuerpo para IL-4R α , comprendiendo el método proporcionar mediante adición, delección, sustitución o inserción de uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de un dominio VH expuesto en el presente documento un dominio VH que es una variante de secuencia de aminoácidos del dominio VH, combinar opcionalmente el dominio VH así proporcionado con uno o más dominios VL, y someter a prueba el dominio VH o la combinación o combinaciones de VH/VL para identificar un elemento de unión o un sitio de unión a antígeno del anticuerpo para IL-4R α y

opcionalmente con una o más propiedades funcionales, por ejemplo capacidad para neutralizar la actividad de IL-4R α . Dicho dominio VL puede tener una secuencia de aminoácidos que es sustancialmente tal como se expone en el presente documento. Puede emplearse un método análogo en el que se combinan una o más variantes de secuencia de un dominio VL dado a conocer en el presente documento con uno o más dominios VH.

Tal como se indicó anteriormente, una secuencia de aminoácidos de CDR sustancialmente tal como se expone en el presente documento puede portarse por una CDR en un dominio variable de anticuerpo humano o una parte sustancial del mismo. Las secuencias de HCDR3 sustancialmente tal como se exponen en el presente documento pueden portarse como HCDR3 en un dominio variable de cadena pesada humana o una parte sustancial del mismo.

Los dominios variables pueden obtenerse o derivarse de cualquier dominio variable humano de línea germinal o reordenado, o pueden ser un dominio variable sintético basado en secuencias consenso o reales de dominios variables humanos conocidos. Un dominio variable puede derivarse de un anticuerpo no humano. Puede introducirse una secuencia de CDR (por ejemplo CDR3) en un repertorio de dominios variables que carecen de una CDR (por ejemplo CDR3), usando tecnología de ADN recombinante. Por ejemplo, Marks *et al.* (Bio/Technology, 10:779-783, 1992) describen métodos de producción de repertorios de dominios variables de anticuerpo en los que se usan cebadores consenso dirigidos o adyacentes al extremo 5' de la zona de dominio variable conjuntamente con cebadores consenso para la tercera región de entramado de genes de VH humanos para proporcionar un repertorio de dominios variables VH que carecen de una CDR3. Marks *et al.* Describen adicionalmente cómo puede combinarse este repertorio con una CDR3 de un anticuerpo particular. Usando técnicas análogas, pueden realizarse transposiciones de las secuencias derivadas de CDR3 con repertorios de dominios VH o VL que carecen de una CDR3 y los dominios VH o VL completos obtenidos mediante transposición pueden combinarse con un dominio VL o VH relacionado para proporcionar elementos de unión. El repertorio puede presentarse entonces en un sistema huésped adecuado tal como el sistema de presentación en fagos del documento WO 92/01047, o cualquiera de una gran cantidad de bibliografía posterior, incluyendo Kay, Winter & McCafferty (Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual, San Diego: Academic Press, 1996), de modo que pueden seleccionarse elementos de unión adecuados. Un repertorio puede consistir en cualquier cantidad de desde 10⁴ elementos individuales en adelante, por ejemplo al menos 10⁵, al menos 10⁶, al menos 10⁷, al menos 10⁸, al menos 10⁹ o al menos 10¹⁰ elementos. Otros sistemas huésped adecuados incluyen, pero no se limitan a, presentación en levaduras, presentación en bacterias, presentación en T7, presentación en virus, presentación en células, presentación en ribosomas y presentación covalente.

También se dan a conocer técnicas análogas de combinación o transposición por Stemmer (Nature, 370:389-391, 1994), que describe la técnica en relación con gen de β -lactamasa pero observa que el enfoque puede usarse para la generación de anticuerpos.

Se describe un método de preparación de un elemento de unión para un antígeno de IL-4R α , comprendiendo el método:

(a) proporcionar un repertorio de partida de ácidos nucleicos que codifican para un dominio VH que o bien incluye una CDR3 que va a sustituirse o bien carece de una región codificante de CDR3;

(b) combinar dicho repertorio con un ácido nucleico donante que codifica para una secuencia de aminoácidos sustancialmente tal como se expone en el presente documento para una CDR3 de VH de manera que dicho ácido nucleico donante se inserta en la región CDR3 en el repertorio, para proporcionar un repertorio producto de ácidos nucleicos que codifican para un dominio VH;

(c) expresar los ácidos nucleicos de dicho repertorio producto;

(d) seleccionar un elemento de unión para IL-4R α ; y

(e) recuperar dicho elemento de unión o ácido nucleico que codifica para el mismo.

De nuevo, puede emplearse un método análogo en el que una CDR3 de VL se combina con un repertorio de ácidos nucleicos que codifican para un dominio VL que o bien incluye una CDR3 que va a sustituirse o bien carece de una región codificante de CDR3.

De manera similar, pueden emplearse otros dominios VH y VL, conjuntos de CDR y conjuntos de HCDR y/o conjuntos de LCDR dados a conocer en el presente documento.

De manera similar, una o más, o las tres CDR pueden injertarse en un repertorio de dominios VH o VL que entonces se examinan para obtener un elemento de unión o elementos de unión para IL-4R α .

Alternativamente, el ácido nucleico que codifica para los dominios VH y/o VL de cualquier elemento de unión descrito en el presente documento, por ejemplo los anticuerpos 1 - 42, puede someterse a mutagénesis (por ejemplo

dirigida o al azar) para generar uno o más ácidos nucleicos mutantes. Entonces pueden generarse elementos de unión codificados por estas secuencias.

Puede emplearse una o más de HCDR1, HCDR2 y HCDR3 de los anticuerpos 1 a 42 o un conjunto de HCDR de los anticuerpos 1 a 42, y/o puede emplearse una o más LCDR1, LCDR2 y LCDR3 de los anticuerpos 1 a 42 o un conjunto de LCDR de los anticuerpos 1 a 42.

Se describe un método para producir un elemento de unión que se une a IL-4R α , comprendiendo el método:

10 proporcionar ácido nucleico de partida que codifica para un dominio VH o un dominio VL, o un repertorio de partida de ácidos nucleicos que codifican cada uno para un dominio VH o VL, en el que los dominios VH o VL o bien comprenden una CDR1, CDR2 y/o CDR3 que va a sustituirse o bien carecen de una región codificante de CDR1, CDR2 y/o CDR3;

15 combinar dicho ácido nucleico de partida o repertorio de partida con ácido nucleico donante o ácidos nucleicos donantes que codifican para o se producen mediante mutación de la secuencia de aminoácidos de una CDR1, CDR2 y/o CDR3 de cualquiera de los anticuerpos 1 - 42, de manera que dicho ácido nucleico donante o ácidos nucleicos donantes se insertan en las regiones CDR1, CDR2 y/o CDR3 en el ácido nucleico de partida o repertorio de partida, para proporcionar un repertorio producto de ácidos nucleicos que codifican para los dominios VH o VL;

20 expresar los ácidos nucleicos de dicho repertorio producto para producir dominios VH o VL producto;

combinar opcionalmente dichos dominios VH o VL producto con uno o más dominios VL o VH compañeros;

25 seleccionar un elemento de unión para IL-4R α , elemento de unión que comprende un dominio VH o VL producto y opcionalmente un dominio VL o VH compañero; y

recuperar dicho elemento de unión o ácido nucleico que codifica para el mismo.

30 El ácido nucleico donante puede producirse mediante mutagénesis dirigida o al azar de los dominios VH o VL o cualquier región CDR en los mismos.

El dominio VH o VL producto puede unirse una región constante de un anticuerpo.

35 El dominio VH o VL producto y un VL o VH compañero, respectivamente, pueden estar comprendidos en una molécula de anticuerpo IgG, scFV o Fab.

La molécula de anticuerpo o elemento de unión recuperado puede someterse a prueba para determinar la capacidad para neutralizar IL-4R α .

40 La molécula de anticuerpo puede formularse en una composición que comprende al menos un componente adicional. Tal componente puede ser, por ejemplo, un excipiente o portador farmacéutico inerte.

45 Una parte sustancial de un dominio variable de inmunoglobulina comprenderá al menos las tres regiones CDR, junto con sus regiones de entramado intermedias. La parte también puede incluir al menos aproximadamente el 50% de cualquiera o ambas de las regiones de entramado primera y cuarta, siendo el 50% el 50% C-terminal de la primera región de entramado y el 50% N-terminal de la cuarta región de entramado. Residuos adicionales en el extremo N-terminal o C-terminal de la parte sustancial del dominio variable pueden ser aquellos no asociados normalmente con regiones de dominio variable que se producen de manera natural. Por ejemplo, la construcción de elementos de unión realizada mediante técnicas de ADN recombinante puede dar como resultado la introducción de residuos N- o C-terminales 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 a secuencias de proteína adicionales que incluyen regiones constantes de anticuerpo, otros dominios variables (por ejemplo en la producción de diacuerpos) o marcadores detectables/funcionales tal como se comenta en más detalle en otra parte en el presente documento.

55 Aunque en algunos aspectos, los elementos de unión comprenden un par de dominios VH y VL, dominios de unión individuales basados en las secuencias del dominio o bien VH o bien VL constituyen aspectos adicionales dados a conocer en el presente documento. Se conoce que dominios de inmunoglobulina individuales, especialmente dominios VH, pueden unirse a antígenos diana de manera específica. Por ejemplo, véase la discusión de dAb anteriormente.

En el caso de cualquiera de los dominios de unión individuales, estos dominios pueden usarse para seleccionar dominios complementarios que pueden formar un elemento de unión de dos dominios que puede unirse a IL-4R α . Esto puede lograrse mediante métodos de selección de presentación en fagos usando el denominado enfoque combinatorio dual jerárquico tal como se da a conocer en el documento WO 92/01047, en el que se usa una colonia

individual que contiene un clon de cadena o bien H o bien L para infectar una biblioteca completa de clones que codifican para la otra cadena (L o H) y se selecciona el elemento de unión de cadena doble resultante según técnicas de presentación en fagos tal como las descritas en esa referencia. Esta técnica también se da a conocer en Marks *et al.* (Bio/Technology, 10:779-783, 1992).

Los elementos de unión pueden comprender además regiones constantes de anticuerpo o partes de las mismas, por ejemplo, regiones constantes de anticuerpo humano o partes de las mismas. Por ejemplo, un dominio VL puede unirse en su extremo C-terminal a dominios constantes de cadena ligera de anticuerpo incluyendo las cadenas C κ o C λ humanas, por ejemplo las cadenas C λ . De manera similar, un elemento de unión basado en un dominio VH puede unirse en su extremo C-terminal a la totalidad o parte (por ejemplo un dominio CH1) de una cadena pesada de inmunoglobulina derivada de cualquier isotipo de anticuerpo, por ejemplo IgG, IgA, IgD, IgY, IgE e IgM y cualquiera de las subclases de isotipo (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2; particularmente IgG1 e IgG4). IgG1 es ventajosa, debido a su función efectora y facilidad de preparación. También es útil cualquier variante sintética u otra variante de región constante que tenga estas propiedades y establezca las regiones variables.

El término "isotipo" se refiere a la clasificación de una región constante de cadena pesada o cadena de anticuerpo. Los dominios constantes de anticuerpos no están implicados en la unión al antígeno, pero presentan varias funciones efectoras. Dependiendo de la secuencia de aminoácidos de la región constante de cadena pesada, puede asignarse una inmunoglobulina o anticuerpo humano dado a una de cinco clases principales de inmunoglobulinas: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. Varias de estas clases pueden dividirse adicionalmente en subclases (isotipos), por ejemplo, IgG1 (gamma 1), IgG2 (gamma 2), IgG3 (gamma 3) e IgG4 (gamma 4) e IgA1 e IgA2. Las regiones constantes de cadena pesada que corresponden a las diferentes clases de inmunoglobulinas se denominan α , δ , ϵ , γ y μ , respectivamente. Se conocen bien las estructuras y las configuraciones tridimensionales de las diferentes clases de inmunoglobulinas. De las diversas clases de inmunoglobulina humana, sólo IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 e IgM humanas se sabe que activan el complemento. Se sabe que IgG1 e IgG3 humanas median ADCC en seres humanos. Las regiones constantes de cadena ligera humana pueden clasificarse en dos clases principales, kappa y lambda.

Formato de anticuerpos

Los elementos de unión, y en particular los anticuerpos descritos en el presente documento, pueden tener dominios constantes de IgG modificados. Los anticuerpos de la clase de IgG humana pueden tener características funcionales tales como una larga semivida en suero y la capacidad para mediar diversas funciones efectoras (Monoclonal Antibodies: Principles and Applications, Wiley-Liss, Inc., capítulo 1 (1995)). Los anticuerpos de la clase de IgG humana se clasifican además en las siguientes 4 subclases: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. Hasta ahora se ha realizado un gran número de estudios para ADCC y CDC como funciones efectoras de los anticuerpos de la clase de IgG, y se ha notificado que entre los anticuerpos de la clase de IgG humana, la subclase IgG1 tiene la mayor actividad ADCC y actividad CDC en seres humanos (Chemical Immunology, 65, 88 (1997)).

"Citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos" y "ADCC" se refieren a una reacción mediada por células en la que células citotóxicas no específicas (por ejemplo, linfocitos citolíticos naturales (NK), neutrófilos y macrófagos) reconocen anticuerpo unido en una célula diana y posteriormente provocan la lisis de la célula diana. Tales células pueden ser células humanas. Sin desear limitarse a ningún mecanismo de acción particular, estas células citotóxicas que median la ADCC expresan generalmente receptores de Fc (FcR). Las células primarias para mediar ADCC, células NK, expresan Fc γ RIII, mientras que los monocitos expresan Fc γ RI, Fc γ RII, Fc γ RIII y/o Fc γ RIV. La expresión de FcR en células hematopoyéticas se resume en Ravetch y Kinet, Annu. Rev. Immunol., 9:457-92 (1991). Para evaluar la actividad ADCC de una molécula puede realizarse un ensayo de ADCC *in vitro*, tal como el descrito en la patente estadounidense n.º 5.500.362 ó 5.821.337. Las células efectoras útiles para tal ensayo incluyen células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y linfocitos citolíticos naturales (NK). De manera alternativa o adicional, puede evaluarse la actividad ADCC de las moléculas de interés *in vivo*, por ejemplo, en un modelo animal tal como el dado a conocer en Clynes *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. (US A), 95:652-656 (1998).

"Citotoxicidad dependiente del complemento" o "CDC" se refiere a la capacidad de una molécula para iniciar la activación del complemento y someter a lisis una diana en presencia de complemento. La ruta de activación del complemento se inicia mediante la unión del primer componente del sistema del complemento (C1q) a una molécula (por ejemplo, un anticuerpo) complejada con un antígeno relacionado. Para evaluar la activación del complemento, puede realizarse un ensayo de CDC, por ejemplo, tal como se describe en Gazzano-Santaro *et al.*, J. Immunol. Methods, 202:163 (1996).

La expresión de actividad ADCC y la actividad CDC de los anticuerpos de la subclase de IgG1 humana implica generalmente la unión de la región Fc del anticuerpo a un receptor para un anticuerpo (denominado a continuación en el presente documento "Fc γ R") que existe en la superficie de células efectoras tales como linfocitos citolíticos, linfocitos citolíticos naturales o macrófagos activados. Pueden unirse diversos componentes del complemento. Con respecto a la unión, se ha sugerido que diversos residuos de aminoácido en la región bisagra y el segundo dominio de la región C (denominado a continuación en el presente documento "dominio C γ 2") del anticuerpo son importantes

(Eur. J. Immunol., 23, 1098 (1993), Immunology, 86, 319 (1995), Chemical Immunology, 65, 88 (1997)) y que una cadena de azúcar en el dominio C γ 2 (Chemical Immunology, 65, 88 (1997)) también es importante.

“Células efectoras” son leucocitos que expresan uno o más FcR y realizan funciones efectoras. Las células expresan al menos Fc γ RI, Fc γ RII, Fc γ RIII y/o Fc γ RIV y llevan a cabo una función efectora ADCC. Los ejemplos de leucocitos humanos que median ADCC incluyen células mononucleares de sangre periférica (PBMC), linfocitos citolíticos naturales (NK), monocitos, células T citotóxicas y neutrófilos.

Los términos “receptor de Fc” o “FcR” se usan para describir un receptor que se une a la región Fc de un anticuerpo. El FcR puede ser un FcR humano de secuencia nativa. El FcR puede ser uno que se une a un anticuerpo IgG (un receptor gamma) e incluir receptores de las subclases Fc γ RI, Fc γ RII, Fc γ RIII, y Fc γ RIV, incluyendo variantes alélicas y alternativamente formas de corte y empalme de estos receptores. Los receptores Fc γ RII incluyen Fc γ RIIA (un “receptor activador”) y Fc γ RIIB (un “receptor inhibidor”), que tienen secuencias de aminoácidos similares que se diferencian principalmente en sus dominios citoplasmáticos. El receptor activador Fc γ RIIA contiene un motivo de activación basado en tirosina de inmunorreceptor (ITAM) en su dominio citoplasmático. El receptor inhibidor Fc γ RIIB contiene un motivo de inhibición basado en tirosina de inmunorreceptor (ITIM) en su dominio citoplasmático. (Véase, Daëron, Annu. Rev. Immunol., 15:203-234 (1997)). Los FcR se revisan en Ravetch y Kinet, Annu. Rev. Immunol., 9:457-92 (1991); Capel *et al.*, Immunomethods, 4:25-34 (1994); y de Haas *et al.*, J. Lab. Clin. Med., 126:330-41 (1995). Otros FcR, incluyendo los que se identifiquen en el futuro, están abarcados por el término “FcR” en el presente documento. El término también incluye el receptor neonatal, FcRn, que es responsable de la transferencia de IgG maternas al feto (Guyer *et al.*, Immunol., 117:587 (1976) y Kim *et al.*, J. Immunol., 24:249 (1994)).

Los anticuerpos anti-IL-4R α pueden modificarse con respecto a la función efectora, por ejemplo, para potenciar la ADCC y/o la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) del anticuerpo. Esto puede lograrse introduciendo una o más sustituciones de aminoácido en la región Fc de un anticuerpo. También puede(n) introducirse residuo(s) de cisteína en la región Fc, permitiendo la formación de enlaces disulfuro entre cadenas en esta región. De esta manera puede generarse un anticuerpo homodimérico que puede tener una capacidad de internalización mejorada y/o una mejora de la destrucción celular mediada por el complemento y ADCC (Caron *et al.*, J. Exp. Med., 176:1191-1195 (1992) y Shopes, J. Immunol., 148:2918-2922 (1992)). También pueden usarse grupos de reticulación heterobifuncionales para generar anticuerpos homodiméricos con actividad antitumoral potenciada (Wolff *et al.*, Cancer Research, 53:2560-2565 (1993)). También pueden obtenerse anticuerpos mediante ingeniería para tener dos o más regiones Fc dando como resultado capacidades potenciadas de lisis del complemento y ADCC (Stevenson *et al.*, Anti-Cancer Drug Design, (3): 219-230 (1989)).

En la técnica se conocen otros métodos de obtención mediante ingeniería de las regiones Fc de anticuerpos para alterar las funciones efectoras (por ejemplo, publicación de patente estadounidense n.º 20040185045 y publicación PCT n.º WO 2004/016750, ambas concedidas a Koenig *et al.*, que describen la alteración de la región Fc para potenciar la afinidad de unión para Fc γ RIIB en comparación con la afinidad de unión para Fc γ RIIA; véanse también las publicaciones PCT n.ºs WO 99/58572 concedida a Armour *et al.*, WO 99/51642 concedida a Idusogie *et al.*, y el documento U.S. 6.395.272 concedido a Deo *et al.*). También se conocen en la técnica métodos de modificación de la región Fc para disminuir la afinidad de unión para Fc γ RIIB (por ejemplo, la publicación de patente estadounidense n.º 20010036459 y la publicación PCT n.º WO 01/79299, ambas concedidas a Ravetch *et al.*). También se han descrito anticuerpos modificados que tienen regiones Fc variantes con afinidad de unión potenciada para Fc γ RIIA y/o Fc γ RIIB en comparación con una región Fc de tipo natural (por ejemplo, publicación PCT n.º WO 2004/063351, concedida a Stavenhagen *et al.*).

Se han encontrado al menos cuatro tipos diferentes de Fc γ R, que se denominan respectivamente Fc γ RI (CD64), Fc γ RII (CD32), Fc γ RIII (CD16) y Fc γ RIV. En seres humanos, Fc γ RII y Fc γ RIII se clasifican además en Fc γ RIIA y Fc γ RIIB, y Fc γ RIIIa y Fc γ RIIIb, respectivamente. Fc γ R es una proteína de membrana que pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas, Fc γ RII, Fc γ RIII, y Fc γ RIV tienen una cadena α que tiene una región extracelular que contiene dos dominios de tipo inmunoglobulina, Fc γ RI tiene una cadena α que tiene una región extracelular que contiene tres dominios de tipo inmunoglobulina, como componente constituyente, y la cadena α participa en la actividad de unión de IgG. Además, Fc γ RI y Fc γ RIII tienen una cadena γ o una cadena ζ como componente constituyente que tiene una función de transducción de señales en asociación con la cadena α (Annu. Rev. Immunol., 18, 709 (2000), Annu. Rev. Immunol., 19, 275 (2001)). Fc γ RIV se ha descrito por Bruhns *et al.*, Clin. Invest. Med., (Canadá) 27:3D (2004).

Para evaluar la actividad ADCC de un anticuerpo anti-IL-4R α de interés, puede usarse un ensayo de ADCC *in vitro*, tal como el descrito en la patente estadounidense n.º 5.500.362 ó 5.821.337. También puede realizarse el ensayo usando un kit comercialmente disponible, por ejemplo CytoTox 96[®] (Promega). Las células efectoras útiles para tal ensayo incluyen, pero no se limitan a, células mononucleares de sangre periférica (PBMC), linfocitos citolíticos naturales (NK) y líneas celulares de NK. Las líneas celulares de NK que expresan un receptor de Fc transgénico (por ejemplo CD16) y polipéptido de señalización asociado (por ejemplo FC ϵ RI- γ) también pueden servir como células efectoras (véase, por ejemplo, el documento WO 2006/023148 A2 concedido a Campbell). Por ejemplo, puede

someterse a ensayo la capacidad de cualquier anticuerpo particular para mediar la lisis de la célula diana mediante activación del complemento y/o ADCC. Se hacen crecer las células de interés y se marcan *in vitro*; se añade el anticuerpo al cultivo celular en combinación con células inmunitarias que pueden activarse mediante los complejos de antígeno-anticuerpo; es decir, células efectoras implicadas en la respuesta de ADCC. También puede someterse a prueba el anticuerpo para determinar la activación del complemento. En cualquier caso, la citólisis de las células diana se detecta mediante la liberación del marcador de las células sometidas a lisis. También puede determinarse el grado de lisis de las células diana detectando la liberación de proteínas citoplasmáticas (por ejemplo LDH) en el sobrenadante. De hecho, pueden examinarse anticuerpos usando el propio suero del paciente como fuente de complemento y/o células inmunitarias. Entonces pueden usarse terapéuticamente los anticuerpos que pueden mediar ADCC humana en la prueba *in vitro* en ese paciente particular. También puede evaluarse la actividad ADCC de la molécula de interés *in vivo*, por ejemplo, en un modelo animal tal como el dado a conocer en Clynes *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. (US A) 95:652-656 (1998). Además, en la técnica se conocen bien técnicas para modular (es decir, aumentar o reducir) el nivel de ADCC, y opcionalmente la actividad CDC, de un anticuerpo. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 6.194.551. Los anticuerpos pueden poder, o pueden haberse modificado para tener la capacidad de, inducir ADCC y/o CDC. Pueden ponerse en práctica ensayos para determinar la función de ADCC usando células efectoras humanas para evaluar la función de ADCC humana. Tales ensayos también pueden incluir los previstos para seleccionar anticuerpos que inducen, median, potencian, bloquean la muerte celular mediante mecanismos necróticos y/o apoptóticos. Tales métodos, incluyendo ensayos que usan colorantes viables, métodos de detección y análisis de caspasas, y ensayos que miden roturas de ADN, pueden usarse para evaluar la actividad apoptótica de células cultivadas *in vitro* con un anticuerpo anti-IL-4R α de interés.

Por ejemplo, pueden llevarse a cabo ensayos marcaje por dUTP de los extremos cortados mediado por TdT (TUNEL) o con anexina V tal como se describe en Decker *et al.*, Blood (EE.UU.) 103:2718-2725 (2004) para detectar la actividad apoptótica. El ensayo TUNEL implica cultivar la célula de interés con dUTP marcado con fluoresceína para determinar la incorporación en roturas de cadena de ADN. Entonces se procesan las células para su análisis mediante citometría de flujo. El ensayo de anexina V detecta la aparición de fosfatidilserina (PS) en el exterior de la membrana plasmática de células apoptóticas usando una anexina V conjugada con fluoresceína que reconoce específicamente las moléculas de PS expuestas. Al mismo tiempo, puede usarse un colorante viable tal como yoduro de propidio para excluir células apoptóticas tardías. Se tiñen las células con la anexina V marcada y se analizan mediante citometría de flujo.

Por tanto, pueden modificarse elementos de unión, en particular anticuerpos, para cambiar, es decir aumentar, reducir o eliminar, la función efectora biológica de los elementos de unión, por ejemplo anticuerpos con regiones Fc modificadas. Pueden modificarse elementos de unión o anticuerpos, tal como se da a conocer en el presente documento, para potenciar su capacidad para fijar el complemento y participar en citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). Pueden modificarse elementos de unión o anticuerpos para potenciar su capacidad para activar células efectoras y participar en la citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC). Pueden modificarse elementos de unión o anticuerpos tal como se da a conocer en el presente documento tanto para potenciar su capacidad para activar células efectoras y participar en la citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC) como para potenciar su capacidad para fijar el complemento y participar en la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).

Pueden modificarse elementos de unión o anticuerpos tal como se da a conocer en el presente documento para reducir su capacidad para fijar el complemento y participar en la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). Pueden modificarse elementos de unión o anticuerpos para reducir su capacidad para activar células efectoras y participar en la citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC). Pueden modificarse elementos de unión o anticuerpos tal como se da a conocer en el presente documento tanto para reducir su capacidad para activar células efectoras y participar en la citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC) como para reducir su capacidad para fijar el complemento y participar en la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).

Un elemento de unión con una región variante Fc puede tener actividad ADCC potenciada en relación con una molécula comparable. Un elemento de unión con una región variante Fc puede tener una actividad ADCC que es al menos 2 veces, o al menos 3 veces, o al menos 5 veces, o al menos 10 veces, o al menos 50 veces, o al menos 100 veces mayor que la de una molécula comparable. Un elemento de unión con una región variante Fc puede tener una unión potenciada al receptor de Fc, Fc γ RIIIA, y tiene actividad ADCC potenciada en relación con una molécula comparable. Un elemento de unión con una región variante Fc puede tener tanto actividad ADCC potenciada como semivida en suero potenciada en relación con una molécula comparable.

Un elemento de unión con una región variante Fc puede tener actividad ADCC reducida en relación con una molécula comparable. Un elemento de unión con una región variante Fc puede tener una actividad ADCC que es al menos 2 veces, o al menos 3 veces, o al menos 5 veces, o al menos 10 veces, o al menos 50 veces, o al menos 100 veces menor que la de una molécula comparable. Un elemento de unión con una región variante Fc puede tener unión reducida al receptor de Fc, Fc γ RIIIA, y actividad ADCC reducida en relación con una molécula comparable. Un elemento de unión con una región variante Fc puede tener tanto actividad ADCC reducida como semivida en suero potenciada en relación con una molécula comparable.

Un elemento de unión con una región variante Fc puede tener actividad CDC potenciada en relación con una molécula comparable. Un elemento de unión con una región variante Fc puede tener una actividad CDC que es al menos 2 veces, o al menos 3 veces, o al menos 5 veces, o al menos 10 veces, o al menos 50 veces, o al menos 100 veces mayor que la de una molécula comparable. Un elemento de unión con una región variante Fc puede tener tanto actividad CDC potenciada como semivida en suero potenciada en relación con una molécula comparable.

Un elemento de unión con una región variante Fc puede tener unión reducida a uno o más ligandos de Fc en relación con una molécula comparable. Un elemento de unión con una región variante Fc puede tener una afinidad por un ligando de Fc que es al menos 2 veces, o al menos 3 veces, o al menos 5 veces, o al menos 7 veces, o al menos 10 veces, o al menos 20 veces, o al menos 30 veces, o al menos 40 veces, o al menos 50 veces, o al menos 60 veces, o al menos 70 veces, o al menos 80 veces, o al menos 90 veces, o al menos 100 veces, o al menos 200 veces menor que la de una molécula comparable. Un elemento de unión con una región variante Fc puede tener unión reducida a un receptor de Fc. Un elemento de unión con una región variante Fc puede tener unión reducida al receptor de Fc, Fc γ RIIIA. Un elemento de unión con una región variante Fc descrito en el presente documento puede tener una afinidad por el receptor de Fc, Fc γ RIIIA, que es al menos aproximadamente 5 veces menor que la de una molécula comparable, en el que dicha variante de Fc tiene una afinidad por el receptor de Fc, Fc γ RIIB, que está dentro de aproximadamente 2 veces la de una molécula comparable. Un elemento de unión con una región variante Fc puede tener unión reducida al receptor de Fc, FcRn. Un elemento de unión con una región variante Fc puede tener unión reducida a C1q en relación con una molécula comparable.

Un elemento de unión con una región variante Fc puede tener unión potenciada a uno o más ligandos de Fc en relación con una molécula comparable. Un elemento de unión con una región variante Fc puede tener una afinidad por un ligando de Fc que es al menos 2 veces, o al menos 3 veces, o al menos 5 veces, o al menos 7 veces, o al menos 10 veces, o al menos 20 veces, o al menos 30 veces, o al menos 40 veces, o al menos 50 veces, o al menos 60 veces, o al menos 70 veces, o al menos 80 veces, o al menos 90 veces, o al menos 100 veces, o al menos 200 veces mayor que la de una molécula comparable. Un elemento de unión con una región variante Fc puede tener unión potenciada a un receptor de Fc. Un elemento de unión con una región variante Fc puede tener unión potenciada al receptor de Fc, Fc γ RIIIA. Un elemento de unión con una región variante Fc puede tener unión potenciada al receptor de Fc, Fc γ RIIB. Un elemento de unión con una región variante Fc puede tener unión potenciada al receptor de Fc, FcRn. Un elemento de unión con una región variante Fc puede tener unión potenciada a C1q en relación con una molécula comparable.

Un anticuerpo anti-IL-4R α puede comprender un dominio Fc variante en el que dicho dominio Fc variante tiene una afinidad de unión potenciada al receptor de Fc gamma IIB con respecto a un dominio Fc no variante comparable. Un anticuerpo anti-IL-4R α puede comprender un dominio Fc variante en el que dicho dominio Fc variante tiene una afinidad por el receptor de Fc gamma IIB que es al menos 2 veces, o al menos 3 veces, o al menos 5 veces, o al menos 7 veces, o al menos 10 veces, o al menos 20 veces, o al menos 30 veces, o al menos 40 veces, o al menos 50 veces, o al menos 60 veces, o al menos 70 veces, o al menos 80 veces, o al menos 90 veces, o al menos 100 veces, o al menos 200 veces mayor que la de un dominio Fc no variante comparable.

Un elemento de unión con una región variante Fc o formulaciones que comprenden los mismos pueden tener una región Fc que comprende un residuo de aminoácido no nativo en una o más posiciones seleccionadas del grupo que consiste en 228, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 243, 244, 245, 247, 251, 252, 254, 255, 256, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 279, 280, 284, 292, 296, 297, 298, 299, 305, 313, 316, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 339, 341, 343, 370, 373, 378, 392, 416, 419, 421, 440 y 443 según se numeran mediante el índice de EU tal como se expone en Kabat. Opcionalmente, la región Fc puede comprender un residuo de aminoácido no nativo en posiciones adicionales y/o alternativas conocidas por un experto en la técnica (véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses 5.624.821; 6.277.375; 6.737.056; las publicaciones de patente PCT WO 01/58957; WO 02/06919; WO 04/016750; WO 04/029207; WO 04/035752; WO 04/074455; WO 04/099249; WO 04/063351; WO 05/070963; WO 05/040217, WO 05/092925 y WO 06/020114).

Por "residuo de aminoácido no nativo" quiere decirse un residuo de aminoácido que no está presente en la posición mencionada en la proteína que se produce de manera natural. Normalmente, esto significará que el, o un, residuo de aminoácido nativo/natural se ha sustituido por uno o más de otros residuos, que pueden comprender uno de los otros 20 aminoácidos que se producen de manera natural (comunes) o un aminoácido no clásico o un análogo de aminoácido químico. Los aminoácidos no clásicos incluyen, pero no se limitan a, los isómeros D de los aminoácidos comunes, ácido α -amino-isobutírico, ácido 4-aminobutírico, Abu, ácido 2-amino-butírico, γ -Abu, ϵ -Ahx, ácido 6-amino-hexanoico, Aib, ácido 2-amino-isobutírico, ácido 3-amino-propiónico, ornitina, norleucina, norvalina, hidroxiprolina, sarcosina, citrulina, ácido cisteico, t-butilglicina, t-butilalanina, fenilglicina, ciclohexilalanina, β -alanina, fluoro-aminoácidos, aminoácidos de diseño tales como β -metil-aminoácidos, C α -metil-aminoácidos, N α -metil-aminoácidos, y análogos de aminoácido en general.

Un elemento de unión descrito en el presente documento puede tener una región Fc variante o una formulación que comprende tal elemento de unión con una región Fc variante, en el que la región Fc comprende al menos un residuo de aminoácido no nativo seleccionado del grupo que consiste en 234D, 234E, 234N, 234Q, 234T, 234H, 234Y, 234I,

234V, 234F, 235A, 235D, 235R, 235W, 235P, 235S, 235N, 235Q, 235T, 235H, 235Y, 235I, 235V, 235F, 236E, 239D, 239E, 239N, 239Q, 239F, 239T, 239H, 239Y, 240I, 240A, 240T, 240M, 241W, 241L, 241Y, 241E, 241 R. 243W, 243L 243Y, 243R, 243Q, 244H, 245A, 247L, 247V, 247G, 251F, 252Y, 254T, 255L, 256E, 256M, 262I, 262A, 262T, 262E, 263I, 263A, 263T, 263M, 264L, 264I, 264W, 264T, 264R, 264F, 264M, 264Y, 264E, 265G, 265N, 265Q, 265Y, 265F, 265V, 265I, 265L, 265H, 265T, 266I, 266A, 266T, 266M, 267Q, 267L, 268E, 269H, 269Y, 269F, 269R, 270E, 280A, 284M, 292P, 292L, 296E, 296Q, 296D, 296N, 296S, 296T, 296L, 296I, 296H, 296G, 297S, 297D, 297E, 298H, 298I, 298T, 298F, 299I, 299L, 299A, 299S, 299V, 299H, 299F, 299E, 305I, 313F, 316D, 325Q, 325L, 325I, 325D, 325E, 325A, 325T, 325V, 325H, 327G, 327W, 327N, 327L, 328S, 328M, 328D, 328E, 328N, 328Q, 328F, 328I, 328V, 328T, 328H, 328A, 329F, 329H, 329Q, 330K, 330G, 330T, 330C, 330L, 330Y, 330V, 330I, 330F, 330R, 330H, 331G, 331A, 331L, 331M, 331F, 331W, 331K, 331Q, 331E, 331S, 331V, 331I, 331C, 331Y, 331H, 331R, 331N, 331D, 331T, 332D, 332S, 332W, 332F, 332E, 332N, 332Q, 332T, 332H, 332Y, 332A, 339T, 370E, 370N, 378D, 392T, 396L, 416G, 419H, 421K, 440Y y 434W según se numeran mediante el índice de EU tal como se expone en Kabat. Opcionalmente, la región Fc puede comprender residuos de aminoácido no nativos adicionales y/o alternativos conocidos por un experto en la técnica (véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses 5.624.821; 6.277.375; 6.737.056; las publicaciones de patente PCT WO 01/58957; WO 02/06919; WO 04/016750; WO 04/029207; WO 04/035752 y WO 05/040217).

Se entenderá que la región Fc, tal como se usa en el presente documento, incluye los polipéptidos que comprenden la región constante de un anticuerpo excluyendo el primer dominio de inmunoglobulina de la región constante. Por tanto, Fc se refiere al último de los dos dominios de inmunoglobulina de la región constante de IgA, IgD e IgG, y los tres últimos dominios de inmunoglobulina de la región constante de IgE e IgM, y la región bisagra flexible N-terminal de estos dominios. Para IgA e IgM, Fc puede incluir la cadena J. Para IgG, Fc comprende los dominios de inmunoglobulina Cgamma2 y Cgamma3 (C γ 2 y C γ 3) y la región bisagra entre Cgamma1 (C γ 1) y Cgamma2 (C γ 2). Aunque los límites de la región Fc pueden variar, habitualmente se define que la región Fc de cadena pesada de IgG humana comprende los residuos C226 o P230 hasta su extremo carboxilo-terminal, en la que la numeración es según el índice de EU tal como se expone en Kabat *et al.* (1991, Publication NIH 91-3242, National Technical Information Service, Springfield, VA). El "índice de EU tal como se expone en Kabat" se refiere a la numeración de residuos del anticuerpo de EU IgG1 humana tal como se describe en Kabat *et al.* citado anteriormente. Fc puede referirse a esta región de manera aislada, o a esta región en el contexto de un anticuerpo, fragmento de anticuerpo o proteína de fusión de Fc. Una proteína de Fc variante puede ser un anticuerpo, fusión de Fc, o cualquier proteína o dominio de proteína que comprende una región Fc incluyendo, pero sin limitarse a, proteínas que comprenden regiones Fc variantes, que son variantes que no se producen de manera natural de un Fc.

En el presente documento se describen elementos de unión, con regiones Fc variantes, que tienen propiedades de unión alteradas para un ligando de Fc (por ejemplo, un receptor de Fc, C1q) en relación con una molécula comparable (por ejemplo, una proteína que tiene la misma secuencia de aminoácidos excepto porque tiene una región Fc de tipo natural). Los ejemplos de propiedades de unión incluyen, pero no se limitan a, especificidad de unión, constante de disociación en equilibrio (K_D), tasas de disociación y asociación (k_{off} y k_{on} , respectivamente), afinidad de unión y/o aidez. Generalmente se entiende que una molécula de unión (por ejemplo, una proteína de Fc variante tal como un anticuerpo) con una baja K_D puede ser preferible a una molécula de unión con una alta K_D . Sin embargo, en algunos casos el valor de k_{on} o k_{off} puede ser más relevante que el valor de K_D . Un experto en la técnica puede determinar qué parámetro cinético es más importante para una aplicación de anticuerpo dada.

Las afinidades y propiedades de unión de un dominio Fc por su ligando pueden determinarse mediante una variedad de métodos de ensayo *in vitro* (ensayos de base bioquímica o inmunológica) conocidos en la técnica para determinar interacciones Fc-Fc γ R, es decir, unión específica de una región Fc a un Fc γ R incluyendo, pero sin limitarse a, métodos en equilibrio (por ejemplo, ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), o radioinmunoensayo (RIA)), o cinética (por ejemplo, análisis BIACORE[®]), y otros métodos tales como ensayos de unión indirecta, ensayos de inhibición competitiva, transferencia de energía de fluorescencia por resonancia (FRET), cromatografía y electroforesis en gel (por ejemplo, filtración en gel). Estos y otros métodos pueden usar un marcador en uno o más de los componentes que están examinándose y/o emplear una variedad de métodos de detección incluyendo, pero sin limitarse a, marcadores cromogénicos, fluorescentes, luminiscentes o isotópicos. Puede encontrarse una descripción detallada de cinéticas y afinidades de unión en Paul, W.E., ed., *Fundamental Immunology*, 4^a ed., Lippincott-Raven, Filadelfia (1999), que se centra en interacciones anticuerpo-inmunógeno. La semivida en suero de proteínas que comprenden regiones Fc puede aumentarse aumentando la afinidad de unión de la región Fc por FcRn. La proteína variante de Fc puede tener una semivida en suero potenciada con respecto a una molécula comparable.

El término "semivida de anticuerpo" tal como se usa en el presente documento significa una propiedad farmacocinética de un anticuerpo que es una medida del tiempo de supervivencia medio de moléculas de anticuerpo tras su administración. La semivida de anticuerpo puede expresarse como el tiempo requerido para eliminar el 50 por ciento de una cantidad conocida de inmunoglobulina del cuerpo del paciente o un compartimento específico del mismo, por ejemplo, tal como se mide en suero o plasma, es decir, semivida circulante, o en otros tejidos. La semivida puede variar de una inmunoglobulina o clase de inmunoglobulina a otra. En general, un aumento de la semivida de anticuerpo da como resultado un aumento del tiempo de residencia medio (MRT) en circulación para el anticuerpo administrado.

La semivida de un anticuerpo anti-IL-4R α o composiciones descritas en el presente documento es al menos de aproximadamente 4 a 7 días. La semivida media de un anticuerpo anti-IL-4R α de composiciones descritas en el presente documento es al menos de aproximadamente 2 a 5 días, de 3 a 6 días, de 4 a 7 días, de 5 a 8 días, de 6 a 9 días, de 7 a 10 días, de 8 a 11 días, de 8 a 12, de 9 a 13, de 10 a 14, de 11 a 15, de 12 a 16, de 13 a 17, de 14 a 18, de 15 a 19 o de 16 a 20 días. La semivida media de un anticuerpo anti-IL-4R α de composiciones descritas en el presente documento es al menos de aproximadamente 17 a 21 días, de 18 a 22 días, de 19 a 23 días, de 20 a 24 días, de 21 a 25 días, de 22 a 26 días, de 23 a 27 días, de 24 a 28 días, de 25 a 29 días o de 26 a 30 días. La semivida de un anticuerpo anti-IL-4R α de composiciones descritas en el presente documento puede ser de hasta aproximadamente 50 días. Las semividas de los anticuerpos de composiciones pueden prolongarse mediante métodos conocidos en la técnica. Tal prolongación puede a su vez reducir la cantidad y/o frecuencia de dosificación de las composiciones de anticuerpo. Se dan a conocer anticuerpos con semividas *in vivo* mejoradas y métodos para prepararlos en la patente estadounidense n.º 6.277.375, la patente estadounidense n.º 7.083.784; y las publicaciones internacionales n.ºs WO 98/23289 y WO 97/3461.

La circulación en suero de anticuerpos anti-IL-4R α *in vivo* también puede prolongarse uniéndose moléculas poliméricas inertes tales como polietilenglicol (PEG) de alto peso molecular a los anticuerpos con o sin un grupo de unión multifuncional o bien mediante conjugación específica del sitio del PEG al extremo N o C-terminal de los anticuerpos o bien mediante grupos épsilon-amino presentes en residuos lisilo. Se usará derivatización de polímeros lineales o ramificados que da como resultado una pérdida mínima de la actividad biológica. El grado de conjugación puede monitorizarse estrechamente mediante SDS-PAGE y espectrometría de masas para garantizar una conjugación apropiada de moléculas de PEG a los anticuerpos. Puede separarse el PEG sin reaccionar de los conjugados de anticuerpo-PEG mediante cromatografía de exclusión molecular o de intercambio iónico. Pueden someterse a prueba anticuerpos derivatizados con PEG para determinar la actividad de unión así como para determinar la eficacia *in vivo* usando métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante inmunoensayos descritos en el presente documento.

Además, los anticuerpos de composiciones descritas en el presente documento pueden conjugarse con albúmina con el fin de hacer que el anticuerpo sea más estable *in vivo* o tenga una semivida más larga *in vivo*. Las técnicas se conocen bien en la técnica, véanse, por ejemplo, las publicaciones internacionales n.ºs WO 93/15199, WO 93/15200, WO 01/77137 y la patente europea n.º EP 413.622.

La semivida de un elemento de unión o anticuerpo tal como se da a conocer en el presente documento y de las composiciones es al menos de aproximadamente 4 a 7 días. La semivida media de un elemento de unión o anticuerpo tal como se da a conocer en el presente documento y de las composiciones puede ser al menos de aproximadamente 2 a 5 días, de 3 a 6 días, de 4 a 7 días, de 5 a 8 días, de 6 a 9 días, de 7 a 10 días, de 8 a 11 días, de 8 a 12, de 9 a 13, de 10 a 14, de 11 a 15, de 12 a 16, de 13 a 17, de 14 a 18, de 15 a 19 o de 16 a 20 días. La semivida media de un elemento de unión o anticuerpo tal como se da a conocer en el presente documento y de las composiciones puede ser al menos de aproximadamente 17 a 21 días, de 18 a 22 días, de 19 a 23 días, de 20 a 24 días, de 21 a 25 días, de 22 a 26 días, de 23 a 27 días, de 24 a 28 días, de 25 a 29 días o de 26 a 30 días. La semivida de un elemento de unión o anticuerpo tal como se da a conocer en el presente documento y de las composiciones puede ser de hasta aproximadamente 50 días. Las semividas de los anticuerpos y de las composiciones pueden prolongarse mediante métodos conocidos en la técnica. Tal prolongación puede a su vez reducir la cantidad y/o frecuencia de dosificación de las composiciones de anticuerpo. Se dan a conocer anticuerpos con semividas *in vivo* mejoradas y métodos para prepararlos en la patente estadounidense n.º 6.277.375; la patente estadounidense n.º 7.083.784; las publicaciones internacionales n.ºs WO 1998/23289 y WO 1997/34361.

Un elemento de unión, particularmente un anticuerpo con una región Fc variante, o una formulación que comprende los mismos, puede tener una región Fc que comprende al menos una modificación no nativa en una o más posiciones seleccionadas del grupo que consiste en 239, 330 y 332, según se numeran mediante el índice de EU tal como se expone en Kabat. En el presente documento se describe una variante de Fc, en la que la región Fc comprende al menos un aminoácido no nativo seleccionado del grupo que consiste en 239D, 330L y 332E, según se numeran mediante el índice de EU tal como se expone en Kabat. Opcionalmente, la región Fc puede comprender además un aminoácido no nativo adicional en una o más posiciones seleccionadas del grupo que consiste en 252, 254 y 256, según se numeran mediante el índice de EU tal como se expone en Kabat. En el presente documento se describe una variante de Fc, en la que la región Fc comprende al menos un aminoácido no nativo seleccionado del grupo que consiste en 239D, 330L y 332E, según se numeran mediante el índice de EU tal como se expone en Kabat y al menos un aminoácido no nativo en una o más posiciones seleccionadas del grupo que consiste en 252Y, 254T y 256E, según se numeran mediante el índice de EU tal como se expone en Kabat.

En el presente documento se describe un elemento de unión, particularmente un anticuerpo con una región Fc variante, o una formulación que comprende el mismo, en el que la región Fc comprende al menos un aminoácido no nativo en una o más posiciones seleccionadas del grupo que consiste en 234, 235 y 331, según se numeran mediante el índice de EU tal como se expone en Kabat. En el presente documento se describe una variante de Fc, en la que la región Fc comprende al menos un aminoácido no nativo seleccionado del grupo que consiste en 234F,

235F, 235Y y 331S, según se numeran mediante el índice de EU tal como se expone en Kabat. Una variante de Fc puede comprender los residuos de aminoácido 234F, 235F y 331S, según se numeran mediante el índice de EU tal como se expone en Kabat. Una variante de Fc puede comprender los residuos de aminoácido 234F, 235Y y 331S, según se numeran mediante el índice de EU tal como se expone en Kabat. Opcionalmente, la región Fc puede comprender además residuos de aminoácido no nativos adicionales en una o más posiciones seleccionadas del grupo que consiste en 252, 254 y 256, según se numeran mediante el índice de EU tal como se expone en Kabat. En el presente documento se describe una variante de Fc, en la que la región Fc comprende al menos un aminoácido no nativo seleccionado del grupo que consiste en 234F, 235F, 235Y y 331S, según se numeran mediante el índice de EU tal como se expone en Kabat; y al menos un aminoácido no nativo en una o más posiciones seleccionadas del grupo que consiste en 252Y, 254T y 256E, según se numeran mediante el índice de EU tal como se expone en Kabat.

En el presente documento se describe un elemento de unión con una región Fc variante, en la que la variante comprende un residuo de tirosina (Y) en la posición 252, un residuo de treonina (T) en la posición 254 y un residuo de ácido glutámico (E) en la posición 256, según se numeran mediante el índice de EU tal como se expone en Kabat.

Se ha notificado que las mutaciones M252Y, S254T y T256E, según se numeran mediante el índice de EU tal como se expone en Kabat, denominadas a continuación en el presente documento mutaciones YTE, aumentan la semivida en suero de una molécula de anticuerpo IgG1 particular (Dall'Acqua *et al.* J. Biol. Chem. 281(33):23514-23524, 2006).

En el presente documento se describe un elemento de unión con una región Fc variante, en la que la variante comprende un residuo de tirosina (Y) en la posición 252, un residuo de treonina (T) en la posición 254, un residuo de ácido glutámico (E) en la posición 256 y un residuo de prolina (P) en la posición 241, según se numeran mediante el índice de EU tal como se expone en Kabat.

Se ha notificado que la mutación serina228prolina (S228P), según se numeran mediante el índice de EU tal como se expone en Kabat, denominada a continuación en el presente documento mutación P, aumenta la estabilidad de una molécula de IgG4 particular (Lu *et al.*, J Pharmaceutical Sciences 97(2):960-969, 2008). Nota: en Lu *et al.* se hace referencia a la posición 241 porque en el mismo se usa el sistema de numeración de Kabat, no el "índice de EU" tal como se expone en Kabat.

Esta mutación P puede combinarse con L235E para desactivar adicionalmente la ADCC. Esta combinación de mutaciones se denomina a continuación en el presente documento mutación doble (DM).

Un elemento de unión puede tener una región Fc variante, en la que la variante comprende un residuo de fenilalanina (F) en la posición 234, un residuo de fenilalanina (F) o un residuo de ácido glutámico (E) en la posición 235 y un residuo de serina (S) en la posición 331, según se numeran mediante el índice de EU tal como se expone en Kabat. Tales combinaciones de mutaciones se denominan a continuación en el presente documento mutante triple (TM).

Un anticuerpo descrito en el presente documento puede estar en un formato de IgG1 con las mutaciones YTE en la región Fc, o en un formato de IgG1 con las mutaciones TM en la región Fc, o en un formato de IgG1 con las mutaciones YTE y las mutaciones TM en la región Fc, o en un formato de IgG4 con las mutaciones YTE y P en la región Fc, o en un formato de IgG4 con las mutaciones YTE y DM en la región Fc.

Un anticuerpo descrito en el presente documento puede estar en un formato seleccionado de: IgG1 YTE, IgG1 TM, IgG1 TM+YTE, IgG4 P, IgG4 DM, IgG4 YTE, IgG4 P+YTE e IgG4 DM+YTE.

En cuanto a la nomenclatura usada, se apreciará que DM + YTE significa que la región Fc del dominio constante presenta tanto las mutaciones dobles (S228P y L235E) como las mutaciones YTE (M252Y, S254T y T256E).

En la técnica se conocen métodos para generar regiones Fc que no se producen de manera natural. Por ejemplo, pueden generarse sustituciones y/o deleciones de aminoácidos mediante métodos de mutagénesis, incluyendo, pero sin limitarse a, mutagénesis dirigida al sitio (Kunkel, Proc. Natl. Acad. Sci. US A 82:488-492, 1985), mutagénesis mediante PCR (Higuchi, en "PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications", Academic Press, San Diego, págs. 177-183, 1990), y mutagénesis en casete (Wells *et al.*, Gene 34:315-323, 1985). Preferiblemente, se realiza mutagénesis dirigida al sitio mediante el método de PCR de extensión por solapamiento (Higuchi, en "PCR Technology: Principles and Applications for DNA Amplification", Stockton Press, Nueva York, págs. 61-70, 1989). La técnica de PCR de extensión por solapamiento (Higuchi, citado anteriormente) también puede usarse para introducir cualquier mutación deseada en una secuencia diana (el ADN de partida). Por ejemplo, la primera ronda de PCR en el método de extensión por solapamiento implica amplificar la secuencia diana con un cebador externo (cebador 1) y un cebador de mutagénesis interno (cebador 3), y por separado con un segundo cebador externo (cebador 4) y un cebador interno (cebador 2), proporcionando dos segmentos de PCR (segmentos A y B). El cebador de mutagénesis interno (cebador 3) está diseñado para contener apareamientos erróneos con la secuencia diana que especifican

la(s) mutación/mutaciones deseada(s). En la segunda ronda de PCR, se amplifican los productos de la primera ronda de PCR (segmentos A y B) mediante PCR usando los dos cebadores externos (cebadores 1 y 4). Se digiere el segmento de PCR de longitud completa resultante (segmento C) con enzimas de restricción y se clona el fragmento de restricción resultante en un vector apropiado. Como primera etapa de mutagénesis, el ADN de partida (por ejemplo, que codifica para una proteína de fusión de Fc, un anticuerpo o simplemente una región Fc), se clona de manera operativa en un vector de mutagénesis. Los cebadores se diseñan para reflejar la sustitución de aminoácido deseada. En la técnica se conocen otros métodos útiles para la generación de regiones Fc variantes (véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.ºs 5.624.821; 5.885.573; 5.677.425; 6.165.745; 6.277.375; 5.869.046; 6.121.022; 5.624.821; 5.648.260; 6.528.624; 6.194.551; 6.737.056; 6.821.505; 6.277.375; la publicación de patente estadounidense n.º 2004/0002587 y las publicaciones PCT WO 94/29351; WO 99/58572; WO 00/42072; WO 02/060919; WO 04/029207; WO 04/099249; WO 04/063351; WO 06/23403).

Los patrones de glicosilación de los elementos de unión descritos en el presente documento pueden modificarse para potenciar la función efectora ADCC y CDC. (Véase Shields RL *et al.*, JBC. 277:26733-26740, 2002; Shinkawa T *et al.*, JBC. 278:3466-3473, 2003; y Okazaki A *et al.*, J. Mol. Biol., 336:1239, 2004). Una proteína variante de Fc puede comprender una o más glicoformas obtenidas mediante ingeniería, es decir, una composición de hidratos de carbono que está unida de manera covalente a la molécula que comprende una región Fc. Las glicoformas obtenidas mediante ingeniería pueden ser útiles para una variedad de fines, incluyendo, pero sin limitarse a, potenciar o reducir la función efectora. Las glicoformas obtenidas mediante ingeniería pueden generarse mediante cualquier método conocido por un experto en la técnica, por ejemplo usando cepas de expresión variantes u obtenidas mediante ingeniería, mediante coexpresión con una o más enzimas, por ejemplo DI N-acetilglucosaminiltransferasa III (GnT11), expresando una molécula que comprende una región Fc en diversos organismos o líneas celulares de diversos organismos, o modificando el/los hidrato(s) de carbono tras haberse expresado la molécula que comprende una región Fc. En la técnica se conocen métodos para generar glicoformas obtenidas mediante ingeniería e incluyen, pero no se limitan a, los descritos en Umana *et al.*, Nat. Biotechnol 17:176-180, 1999; Davies *et al.*, Biotechnol Bioeng 74:288-294, 2007; Shields *et al.*, J Biol Chem 277:26733-26740, 2002; Shinkawa *et al.*, J Biol Chem 278:3466-3473, 2003), patente estadounidense n.º 6.602.684; documento US con n.º de serie 10/277.370; documento US con n.º de serie 10/113.929; documento PCT WO 00/61739A1; documento PCT WO 01/292246A1; documento PCT WO 02/311140A1; documento PCT WO 02/30954A1; tecnología Potillegent™ (Biowa, Inc. Princeton, N.J.); tecnología de obtención mediante ingeniería de glicosilación GlicoMAb™ (Glycart Biotechnology AG, Zúrich, Suiza). Véanse, por ejemplo, los documentos WO 00/061739; EA01229125; US 20030115614; Okazaki *et al.*, JMB. 336:1239-49, 2004.

Pueden marcarse elementos de unión con marcador detectable o funcional. Un marcador puede ser cualquier molécula que produce o que puede inducirse que produzca una señal, incluyendo, pero sin limitarse a, agentes que fluorescen, radiomarcadores, enzimas, agentes que presentan quimioluminiscencia o fotosensibilizadores. Por tanto, la unión puede detectarse y/o medirse mediante la detección de fluorescencia o luminiscencia, radioactividad, actividad enzimática o absorbancia de la luz.

Los marcadores adecuados incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, enzimas tales como fosfatasa alcalina, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa ("G6PDH") y peroxidasa del rábano; colorantes; agentes que fluorescen, tales como fluoresceína, compuestos de rodamina, ficoeritrina, ficocianina, alofocianina, o-ftaldehído, fluorescamina, fluoróforos tales como criptatos y quelatos de lantánidos (Perkin Elmer y Cis Biointernational); agentes que presentan quimioluminiscencia tales como isoluminol; sensibilizadores; coenzimas; sustratos enzimáticos; radiomarcadores incluyendo, pero sin limitarse a, ¹²⁵I, ¹³¹I, ³⁵S, ³²P, ¹⁴C, ³H, ⁵⁷Co, ⁹⁹Tc y ⁷⁵Se y otros radiomarcadores mencionados en el presente documento; partículas tales como partículas de látex o carbono; sol de metal; cristalitas; liposomas; células, etc., que pueden marcarse adicionalmente con un colorante, catalizador u otro grupo detectable. Se dan a conocer enzimas y coenzimas adecuadas en la patente estadounidense n.º 4.275.149 y la patente estadounidense n.º 4.318.980. También se dan a conocer agentes que fluorescen y agentes que presentan quimioluminiscencia adecuados en la patente estadounidense n.º 4.275.149. Los marcadores incluyen además restos químicos tales como biotina que pueden detectarse mediante unión a un resto detectable relacionado respectivo, por ejemplo estreptavidina o avidina marcada. Los marcadores detectables pueden unirse a anticuerpos descritos en el presente documento usando química convencional conocida en la técnica.

Hay numerosos métodos mediante los cuales el marcador puede producir una señal detectable mediante medios externos, por ejemplo, mediante examen visual, radiación electromagnética, calor y reactivos químicos. El marcador también puede unirse a otro elemento de unión que se une al anticuerpo descrito en el presente documento, o a un soporte.

El marcador puede producir directamente una señal, y por tanto, no se requieren componentes adicionales para producir una señal. Numerosas moléculas orgánicas, por ejemplo agentes que fluorescen, pueden absorber luz ultravioleta y visible, en las que la absorción de luz transfiere energía a estas moléculas y las eleva a un estado de energía excitado. Entonces se disipa esta energía absorbida mediante emisión de luz a una segunda longitud de onda. Esta emisión a la segunda longitud de onda también puede transferir energía a una molécula receptora marcada, y la energía resultante disiparse de la molécula aceptora mediante emisión de luz, por ejemplo, transferencia de energía de fluorescencia por resonancia (FRET). Otros marcadores que producen directamente una

señal incluyen colorantes e isótopos radiactivos.

Alternativamente, el marcador puede necesitar otros componentes para producir una señal, y entonces el sistema que produce la señal incluirá todos los componentes requeridos para producir una señal medible, que pueden incluir sustratos, coenzimas, potenciadores, enzimas adicionales, sustancias que reaccionan con productos enzimáticos, catalizadores, activadores, cofactores, inhibidores, eliminadores, iones metálicos y una sustancia de unión específica requerida para la unión de sustancias generadoras de señal. Puede encontrarse una discusión detallada de sistemas que producen señales en la patente estadounidense n.º 5.185.243.

El elemento de unión, anticuerpo, o uno de sus fragmentos funcionales, puede estar presente en forma de un inmunoconjugado para obtener una señal detectable y/o cuantificable. Los inmunoconjugados pueden conjugarse, por ejemplo, con enzimas tales como peroxidasa, fosfatasa alcalina, alfa-D-galactosidasa, glucosa oxidasa, glucosa amilasa, anhidrasa carbónica, acetilcolinesterasa, lisozima, malato deshidrogenasa o glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o mediante una molécula tal como biotina, digoxigenina o 5-bromodesoxiuridina. También pueden conjugarse marcadores fluorescentes con los inmunoconjugados o sus fragmentos funcionales e incluyen especialmente fluoresceína y sus derivados, fluorocromo, rodamina y sus derivados, GFP (GFP por "proteína verde fluorescente"), dansilo, umbeliferona, quelatos o criptatos de lantánidos por ejemplo, europio, etc.

Los inmunoconjugados o sus fragmentos funcionales pueden prepararse mediante métodos conocidos por el experto en la técnica. Pueden acoplarse a las enzimas o a los marcadores fluorescentes directamente o por medio de un grupo espaciador o de un grupo de unión tal como un polialdehído, como glutaraldehído, ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), ácido dietilentriaminapentaacético (DTPA), o en presencia de agentes de acoplamiento tales como los mencionados anteriormente para los conjugados terapéuticos. Los conjugados que contienen marcadores de tipo fluoresceína pueden prepararse mediante reacción con un isotiocianato. Otros inmunoconjugados también pueden incluir marcadores quimioluminiscentes tales como luminol y los dioxetanos, marcadores bioluminiscentes tales como luciferasa y luciferina, o también marcadores radiactivos tales como yodo 123, yodo 125, yodo 126, yodo 131, yodo 133, bromo 77, tecnecio 99m, indio 111, indio 113m, galio 67, galio 68, azufre 35, fósforo 32, carbono 14, tritio (hidrógeno 3), cobalto 57, selenio 75, rutenio 95, rutenio 97, rutenio 103, rutenio 105, mercurio 107, mercurio 203, renio 99m, renio 101, renio 105, escandio 47, telurio 121m, telurio 122m, telurio 125m, tulio 165, tulio 167, tulio 168, flúor 8, itrio 199. Los métodos conocidos por el experto en la técnica que existen para acoplar los radioisótopos terapéuticos a los anticuerpos o bien directamente o bien a través de un agente quelante tal como EDTA, DTPA, mencionados anteriormente pueden usarse para los radioelementos que pueden usarse en diagnóstico. También puede mencionarse el marcaje con Na^{125}I mediante el método de cloramina T (Hunter y Greenwood, Nature, 194:495, 1962) o bien con tecnecio 99m mediante la técnica de Crockford *et al.* (patente estadounidense n.º 4.424.200) o unirse mediante DTPA tal como se describe por Hnatowich (patente estadounidense n.º 4.479.930). Los inmunoconjugados adicionales pueden incluir un resto de toxina tal como por ejemplo un resto de toxina seleccionado de un grupo de exotoxina de *Pseudomonas* (PE o un fragmento citotóxico o mutante de la misma), toxina diftérica o un fragmento citotóxico o mutante de la misma, una toxina botulínica A a F, ricina o un fragmento citotóxico de la misma, abrina o un fragmento citotóxico de la misma, saporina o un fragmento citotóxico de la misma, toxina antiviral de fitolaca o un fragmento citotóxico de la misma y briodina 1 o fragmento citotóxico de la misma.

Un elemento de unión descrito en el presente documento puede unirse a IL-4R α . Tal unión puede tener lugar *in vivo*, por ejemplo tras la administración de un elemento de unión, o ácido nucleico que codifica para un elemento de unión, o puede tener lugar *in vitro*, por ejemplo en ELISA, inmunotransferencia de tipo Western, inmunocitoquímica, inmunoprecipitación, cromatografía por afinidad y ensayos bioquímicos o basados en células tal como se describe en el presente documento. La medición de los niveles de antígeno puede realizarse directamente, empleando un elemento de unión descrito en el presente documento, por ejemplo en un sistema biosensor.

Por ejemplo, un método de detección y/o medición de la unión a IL-4R α puede comprender, (i) exponer dicho elemento de unión a IL-4R α y (ii) detectar la unión de dicho elemento de unión a IL-4R α , en el que la unión se detecta usando cualquier método o marcador detectable descrito en el presente documento. Éste, y cualquier otro método de detección de la unión descrito en el presente documento, puede interpretarlo directamente la persona que realiza el método, por ejemplo, observando visualmente un marcador detectable. Alternativamente, este método, o cualquier otro método de detección de la unión descrito en el presente documento, puede producir un informe en forma de una autorradiografía, una fotografía, una impresión informática, un informe de citometría de flujo, una gráfica, un diagrama, un tubo de ensayo o recipiente o pocillo que contiene el resultado, o cualquier otra representación visual o física de un resultado del método.

Puede determinarse la cantidad de unión de elemento de unión a IL-4R α . Puede relacionarse la cuantificación con la cantidad del antígeno en una muestra de prueba, lo cual puede tener interés para diagnóstico. El examen de la unión a IL-4R α y/o la cuantificación de la misma pueden ser útiles, por ejemplo, para examinar pacientes para detectar enfermedades o trastornos asociados con IL-4R α , tal como mencionan en otra parte en el presente documento. Un método de diagnóstico puede comprender (i) obtener una muestra tisular o de fluido de un sujeto, (ii) exponer dicha muestra tisular o de fluido a uno o más elementos de unión descritos en el presente documento; y (iii)

detectar IL-4R α unido en comparación con una muestra de control, en el que un aumento en la cantidad de unión a IL-4R α en comparación con el control puede indicar un nivel aberrante de expresión o actividad de IL-4R α . Las muestras tisulares o de fluido que van a someterse a prueba incluyen sangre, suero, orina, material de biopsia, tumores o cualquier tejido que se sospecha que contiene niveles aberrantes de IL-4R α . Los sujetos con resultados positivos de la prueba para actividad o niveles aberrantes de IL-4R α también pueden beneficiarse de los métodos de tratamiento dados a conocer a continuación en el presente documento.

Los expertos en la técnica pueden elegir un modo adecuado de determinación de la unión del elemento de unión a un antígeno según su preferencia y conocimiento general, a la luz de los métodos dados a conocer en el presente documento.

Las reactividades de elementos de unión en una muestra pueden determinarse mediante cualquier medio apropiado. El radioinmunoensayo (RIA) es una posibilidad. Se mezcla antígeno marcado radiactivo con antígeno sin marcar (la muestra de prueba) y se deja que se una al elemento de unión. Se separa físicamente el antígeno unido del antígeno no unido y se determina la cantidad de antígeno radiactivo unido al elemento de unión. Cuanto más antígeno hay en la muestra de prueba, menos antígeno radiactivo se unirá al elemento de unión. También puede usarse un ensayo de unión competitiva con antígeno no radiactivo, usando antígeno o un análogo unido a una molécula indicadora. La molécula indicadora puede ser un fluorocromo, fósforo o colorante de láser con características de absorción o emisión espectralmente aisladas. Los fluorocromos adecuados incluyen fluoresceína, rodamina, ficoeritrina, Texas Red, y quelatos o criptatos de lantánidos. Los colorantes cromogénicos adecuados incluyen diaminobencidina.

Otros agentes indicadores incluyen partículas coloidales macromoleculares o material particulado tal como perlas de látex que están coloreadas, materiales magnéticos o paramagnéticos, y agentes biológica o químicamente activos que pueden provocar directa o indirectamente señales detectables para observarlas visualmente, detectarlas electrónicamente o registrarlas de otro modo. Estas moléculas pueden ser enzimas, que catalizan reacciones que se desarrollan, o cambian de color o provocan cambios en las propiedades eléctricas, por ejemplo. Pueden ser excitables a nivel molecular, de tal manera que transiciones electrónicas entre estados de energía dan como resultado emisiones o absorciones espectrales características. Pueden incluir entidades químicas usadas junto con biosensores. Pueden emplearse sistemas de detección de biotina/avidina o biotina/estreptavidina y fosfatasa alcalina.

Las señales generadas mediante conjugados individuales de elemento de unión-agente indicador pueden usarse para derivar datos absolutos o relativos cuantificables de la unión al elemento de unión relevante en muestras (normal y de prueba).

Se describe un kit que comprende un elemento de unión. En el kit, el elemento de unión puede estar marcado para permitir determinar su reactividad en una muestra, por ejemplo tal como se describe adicionalmente a continuación. Además, el elemento de unión puede estar unido o no a un soporte sólido. Los componentes de un kit son generalmente estériles y están en viales sellados u otros recipientes. Los kits pueden emplearse en análisis de diagnóstico u otros métodos para los que los elementos de unión son útiles. Un kit puede contener instrucciones de uso de los componentes en un método, por ejemplo un método descrito en el presente documento. Dentro de un kit pueden incluirse materiales auxiliares para ayudar en, o permitir, la realización de tal método. Los materiales auxiliares incluyen un segundo elemento de unión diferente, que se une al primer elemento de unión y está conjugado con un marcador detectable (por ejemplo, un marcador fluorescente, isótopo radiactivo o enzima). Los kits basados en anticuerpos también pueden comprender perlas para realizar una inmunoprecipitación. Cada componente de los kits está generalmente en su propio recipiente adecuado. Por tanto, estos kits comprenden generalmente recipientes diferenciados adecuados para cada elemento de unión. Además, los kits pueden comprender instrucciones para realizar el ensayo y los métodos para interpretar y analizar los datos resultantes de la realización del ensayo.

También se describe el uso de un elemento de unión tal como anteriormente para medir niveles de antígeno en un ensayo de competencia, es decir un método de medición del nivel de antígeno en una muestra empleando un elemento de unión descrito en el presente documento en un ensayo de competencia. Esto puede realizarse cuando no se requiere la separación física de antígeno unido del no unido. Una posibilidad es la unión de una molécula indicadora al elemento de unión de modo que se produzca un cambio óptico o físico al unirse. La molécula indicadora puede generar directa o indirectamente señales detectables, que pueden ser cuantificables. La unión de moléculas indicadoras puede ser directa o indirecta, covalente, por ejemplo a través de un enlace peptídico, o no covalente. La unión a través de un enlace peptídico puede realizarse como resultado de expresión recombinante de una fusión génica que codifica para un anticuerpo y una molécula indicadora.

Por ejemplo, se describe un método de identificación de un compuesto de unión a IL-4R α , que comprende (i) inmovilizar IL-4R α en un soporte, (ii) poner en contacto dicho IL-4R α inmovilizado simultáneamente, o de manera gradual, con al menos un elemento de unión con etiqueta o marcado y uno o más compuestos de unión de prueba sin etiqueta o sin marcar, y (iii) identificar un nuevo compuesto de unión a IL-4R α observando una disminución en la

cantidad de etiqueta unida del elemento de unión con etiqueta.

Un método alternativo de identificación de un compuesto de unión a IL-4R α puede comprender (i) inmovilizar un elemento de unión a un soporte, (ii) poner en contacto dicho elemento de unión inmovilizado simultáneamente, o de manera gradual, con IL-4R α con etiqueta y uno o más compuestos de unión o elementos de unión de prueba sin etiqueta o sin marcar, (iii) identificar un nuevo compuesto de unión a IL-4R α observando una disminución en la cantidad de etiqueta unida del IL-4R α con etiqueta.

Tales métodos pueden realizarse de una manera con alto rendimiento usando un formato de múltiples pocillos o en matriz. Tales ensayos también pueden realizarse en disolución, por ejemplo como un ensayo HTRF[®] tal como se describe en el ejemplo 4.3. Véase, por ejemplo, el documento US 5.814.468. Tal como se describió anteriormente, la detección de unión puede interpretarse directamente por la persona que realiza el método, por ejemplo, observando visualmente un marcador detectable, o una disminución en la presencia del mismo. Alternativamente, los métodos de unión pueden producir un informe en forma de una autorradiografía, una fotografía, una impresión informática, un informe de citometría de flujo, una gráfica, un diagrama, un tubo de ensayo o recipiente o pocillo que contiene el resultado, o cualquier otra representación visual o física de un resultado del método.

También pueden usarse ensayos de competencia en el mapeo de epítomos. En un caso puede usarse el mapeo de epítomos para identificar el epítipo al que se une un elemento de unión a IL-4R α , que opcionalmente puede tener características de neutralización y/o modulación optimizadas. Tal epítipo puede ser lineal o conformacional. Un epítipo conformacional puede comprender al menos dos fragmentos diferentes de IL-4R α , en el que dichos fragmentos están situados en proximidad uno de otro cuando se pliega IL-4R α en su estructura terciaria o cuaternaria para formar un epítipo conformacional que se reconoce por un inhibidor de IL-4R α , tal como un elemento de unión a IL-4R α . En las pruebas para determinar la competencia puede emplearse un fragmento peptídico del antígeno, especialmente un péptido que incluye o consiste esencialmente en un epítipo de interés. Puede usarse un péptido que tiene la secuencia de epítipo más uno o más aminoácidos en cualquier extremo. Los elementos de unión pueden ser tales que se inhibe su unión a antígeno mediante un péptido con o que incluye la secuencia dada.

Se describe un ácido nucleico aislado que codifica para un elemento de unión dado a conocer en el presente documento. El ácido nucleico puede incluir ADN y/o ARN. Se describe un ácido nucleico que codifica para una CDR o un 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 IgG, por ejemplo IgG1, IgG2 o IgG4, tal como se definió anteriormente.

También se describen constructos en forma de plásmidos, vectores, casetes de transcripción o expresión que comprenden al menos un polinucleótido como anteriormente.

También se describe una célula huésped recombinante que comprende uno o más constructos como anteriormente. Se da a conocer un ácido nucleico que codifica para 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 IgG1, IgG2 o IgG4 tal como se proporcionan, al igual que un método de producción del producto codificado, método que comprende la expresión a partir de ácido nucleico codificante. La expresión puede lograrse convenientemente cultivando en condiciones apropiadas células huésped recombinantes que contienen el ácido nucleico. Tras la producción mediante expresión puede aislarse y/o purificarse un dominio VH o VL, o elemento de unión, usando cualquier técnica adecuada, después usarse según sea apropiado.

Ácido nucleico según puede comprender ADN o ARN y puede ser total o parcialmente sintético. La referencia a una secuencia de nucleótidos tal como se expone en el presente documento abarca una molécula de ADN con la secuencia especificada, y abarca una molécula de ARN con la secuencia especificada en la que la T se sustituye por U, a menos que el contexto requiera otra cosa.

Se describe un método de producción de un dominio variable VH de anticuerpo, incluyendo el método provocar la expresión a partir de ácido nucleico codificante. Tal método puede comprender cultivar células huésped en condiciones para la producción de dicho dominio variable VH de anticuerpo.

Se describen métodos análogos para la producción de dominios variables VL y elementos de unión que comprenden un dominio VH y/o VL.

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

Se conocen bien sistemas para la clonación y expresión de un polipéptido en una variedad de células huésped diferentes. Las células huésped adecuadas incluyen bacterias, células de mamífero, células vegetales, hongos filamentosos, levadura y sistemas de baculovirus y plantas y animales transgénicos. La expresión de anticuerpos y

fragmentos de anticuerpo en células procariotas está bien establecida en la técnica. Para una revisión, véase, por ejemplo, Plückthun 1991. Un huésped bacteriano común es *E. coli*.

La expresión en células eucariotas en cultivo también está disponible para los expertos en la técnica como opción para la producción de un elemento de unión, por ejemplo, Chadd y Chamow (Current Opinion in Biotechnology 12:188-194, 2001), Andersen y Krummen (Current Opinion in Biotechnology 13:117, 2002) y Larrick y Thomas (Current Opinion in Biotechnology 12:411-418, 2001). Las líneas celulares de mamífero disponibles en la técnica para la expresión de un polipéptido heterólogo incluyen células de ovario de hámster chino (CHO), células HeLa, células de riñón de crías de hámster, células de melanoma de ratón NS0, células de mieloma de rata YB2/0, células de riñón embrionario humano, células de retina embrionaria humana y muchas otras.

Pueden elegirse o construirse vectores adecuados, que contienen secuencias reguladoras apropiadas, incluyendo secuencias promotoras, secuencias terminadoras, secuencias de poliadenilación, secuencias potenciadoras, genes marcadores y otras secuencias según sea apropiado. Los vectores pueden ser plásmidos, por ejemplo, fagémidos, o virales, por ejemplo, fagos, según sea apropiado. Para más detalles véase, por ejemplo, Sambrook y Russell (Molecular Cloning: a Laboratory Manual: 3ª edición, 2001, Cold Spring Harbor Laboratory Press). Muchas técnicas y protocolos conocidos para la manipulación de ácido nucleico, por ejemplo en la preparación de constructos de ácido nucleico, mutagénesis, secuenciación, introducción de ADN en células y expresión génica, y análisis de proteínas, se describen en detalle en Ausubel *et al.* eds., Short Protocols in Molecular Biology: A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, 4ª edición 1999.

En el presente documento se da a conocer un aspecto adicional de una célula huésped que contiene ácido nucleico. Tal célula huésped puede estar *in vitro* y puede estar en cultivo. Tal célula huésped puede estar *in vivo*. La presencia *in vivo* de la célula huésped puede permitir la expresión intracelular de los elementos de unión como "intracuerpos" o anticuerpos intracelulares. Los intracuerpos pueden usarse para terapia génica.

Un aspecto todavía adicional descrito es un método que comprende introducir ácido nucleico descrito en el presente documento en una célula huésped. La introducción puede emplear cualquier técnica disponible. Para células eucariotas, las técnicas adecuadas pueden incluir transfección con fosfato de calcio, DEAE-dextrano, electroporación, transfección mediada por liposomas y transducción usando retrovirus u otro virus, por ejemplo vaccinia 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 de manera episómica o puede incorporarse en la célula huésped o en un cromosoma artificial. La incorporación puede ser mediante integración o bien al azar o bien dirigida de una o más copias en loci individuales o múltiples. Para células bacterianas, las técnicas adecuadas pueden incluir transformación con cloruro de calcio, electroporación y transfección usando bacteriófagos.

La introducción puede ir seguida por provocar o permitir la expresión del ácido nucleico, por ejemplo cultivando células huésped en condiciones para la expresión del gen. La purificación del producto expresado puede lograrse mediante métodos conocidos por un experto en la técnica.

El ácido nucleico puede integrarse en el genoma (por ejemplo cromosoma) de la célula huésped. La integración puede promoverse mediante inclusión de secuencias que promueven la recombinación con el genoma, según técnicas convencionales.

Un método descrito en el presente documento comprende usar un constructo tal como se mencionó anteriormente en un sistema de expresión con el fin de expresar un elemento de unión o polipéptido como anteriormente.

Pueden usarse elementos de unión descritos en el presente documento en métodos de diagnóstico o tratamiento en sujetos humanos o animales, por ejemplo sujetos humanos. Por ejemplo, pueden usarse elementos de unión en el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con IL-4R α , ejemplos de los cuales se mencionan en otra parte en el presente documento.

Los estados particulares para los que puede usarse un elemento de unión en el tratamiento o el diagnóstico incluyen: asma, EPOC (incluyendo bronquitis crónica, enfermedad de las vías respiratorias pequeñas y enfisema), enfermedad inflamatoria del intestino, estados fibróticos (incluyendo esclerosis sistémica, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática inducida por parásitos y fibrosis quística, alergia (incluyendo por ejemplo dermatitis atópica y alergia alimentaria), terapia de trasplantes para evitar el rechazo de trasplante, así como la supresión de las reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado o de hipersensibilidad por contacto, como adyuvantes para la inmunoterapia contra la alergia y como adyuvantes de vacunas.

Por tanto, los elementos de unión son útiles como agentes terapéuticos en el tratamiento de estados que implican la expresión y/o actividad de IL-4, IL-13 o IL-4R α . Un método de tratamiento puede comprender administrar una cantidad eficaz de un elemento de unión descrito en el presente documento a un paciente que lo necesita, en el que se disminuyen las consecuencias funcionales de la activación de IL-4R α . Un método de tratamiento puede comprender (i) identificar un paciente que demuestra expresión o actividad de IL-4, IL-13 o IL-4R α , por ejemplo

usando los métodos de diagnóstico descritos anteriormente, y (ii) administrar una cantidad eficaz de un elemento de unión descrito en el presente documento al paciente, en el que se atenúan las consecuencias funcionales de la activación de IL-4R α . Una cantidad eficaz es una cantidad que modula (por ejemplo disminuye) las consecuencias funcionales de la activación de IL-4R α para modular (por ejemplo disminuir o reducir) la gravedad de al menos un síntoma de la enfermedad o el trastorno particular que está tratándose, pero no necesariamente curar la enfermedad o el trastorno. Por consiguiente, un método de tratamiento o reducción de la gravedad de al menos un síntoma de cualquiera de los trastornos a los que se hace referencia en el presente documento puede comprender administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de uno o más elementos de unión descritos en el presente documento solos o en un régimen terapéutico combinado con otro medicamento apropiado conocido en la técnica o descrito en el presente documento, de tal manera que se reduce la gravedad de al menos un síntoma de cualquiera de los trastornos. Un método de antagonizar al menos un efecto de IL-4R α puede comprender poner en contacto con, o administrar, una cantidad eficaz de uno o más elementos de unión descritos en el presente documento de tal manera que se antagoniza dicho al menos un efecto de IL-4R α , por ejemplo la capacidad de IL-4R α para formar un complejo (el precursor de la señalización activa) con IL-4.

Por consiguiente, métodos de tratamiento adicionales pueden comprender la administración de un elemento de unión tal como se describe en el presente documento, o composiciones farmacéuticas que comprenden un elemento de unión de este tipo, y/o el uso de un elemento de unión de este tipo en la fabricación de un medicamento para la administración, por ejemplo en un método de preparación de un medicamento o una composición farmacéutica que comprende formular el elemento de unión con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Un excipiente farmacéuticamente aceptable puede ser un compuesto o una combinación de compuestos que forman una composición farmacéutica que no provoca reacciones secundarias y que permite, por ejemplo, facilitar la administración del/de los compuesto(s) activo(s), un aumento de su duración y/o de su eficacia en el organismo, un aumento de su solubilidad en disolución o bien una mejora de su conservación. Estos vehículos farmacéuticamente aceptables se conocen bien y los adaptará el experto en la técnica en función de la naturaleza y del modo de administración del/de los compuesto(s) activo(s) elegido(s).

Los elementos de unión descritos en el presente documento se administrarán habitualmente en forma de una composición farmacéutica, que puede comprender al menos un componente además del elemento de unión. Por tanto, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, y para el uso tal como se describe en el presente documento, pueden comprender, además del principio activo, un excipiente, portador, tampón, estabilizador u otros materiales farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la técnica. Tales materiales deben ser no tóxicos y no deben interferir con la eficacia del principio activo. La naturaleza exacta del portador u otro material dependerá de la vía de administración, que puede ser oral, inhalado o mediante inyección, por ejemplo intravenosa. La composición puede ser estéril.

También se consideran composiciones farmacéuticas para su administración oral tales como por ejemplo nanocuerpos, etc. Tales formulaciones orales pueden estar en forma de comprimido, cápsula, polvo, líquido o semisólido. Un comprimido puede comprender un portador sólido tal como gelatina o un adyuvante. Las composiciones farmacéuticas líquidas comprenden generalmente un portador líquido tal como agua, vaselina, aceites animales o vegetales, aceite mineral o aceite sintético. Puede incluirse solución salina fisiológica, disolución de dextrosa u otro sacárido o glicoles tales como etilenglicol, propilenglicol o polietilenglicol.

Para la inyección intravenosa, o inyección en el sitio de aflicción, el principio activo estará en forma de una disolución acuosa aceptable por vía parenteral que está libre de pirógenos y tiene un pH, isotonicidad y estabilidad adecuados. Los expertos en la técnica pueden preparar disoluciones adecuadas usando, por ejemplo, vehículos isotónicos tales como cloruro de sodio para inyección, solución de Ringer para inyección, solución de Ringer lactato para inyección. Pueden emplearse conservantes, estabilizadores, tampones, antioxidantes y/u otros aditivos según se requiera, incluyendo tampones tales como fosfato, citrato, histidina y otros ácidos orgánicos; antioxidantes tales como ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencil-amonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencilico; alquilparabenos tales como metil- o propil-parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3'-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular; proteínas tales como albúmina sérica, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparaginas, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros hidratos de carbono incluyendo glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones de formación de sales tales como sodio; complejos de metales (por ejemplo complejos de Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN[™], PLURONICS[™] o polietilenglicol (PEG).

Pueden formularse elementos de unión descritos en el presente documento en formas líquida, semisólida o sólida 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 una amplia variedad de concentraciones de anticuerpo y pH. Las formulaciones sólidas pueden producirse mediante liofilización, secado por pulverización o secado mediante tecnología de fluido supercrítico, por ejemplo. Las formulaciones de anticuerpo anti-IL-4R α dependerán de la vía de

administración prevista: por ejemplo, las formulaciones para la administración pulmonar pueden consistir en partículas con propiedades físicas que garantizan la penetración en el pulmón profundo tras la inhalación; las formulaciones tópicas pueden incluir agentes modificadores de la viscosidad, que prolongan el tiempo durante el cual el fármaco reside en el sitio de acción. El elemento de unión puede prepararse con un portador que protegerá al elemento de unión contra la liberación rápida, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes, parches transdérmicos y sistemas de administración microencapsulados. Pueden usarse polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como etileno-acetato de vinilo, polianhídridos, poli(ácido glicólico), colágeno, poliortoésteres y poli(ácido láctico). Los expertos en la técnica conocen muchos métodos para la preparación de tales formulaciones. Véase, por ejemplo, Robinson, 1978.

El tratamiento de anti-IL-4R α con un elemento de unión descrito en el presente documento puede administrarse por vía oral (por ejemplo nanocuerpos), mediante inyección (por ejemplo, subcutánea, intraarticular, intravenosa, intraperitoneal, intraarterial o intramuscular), mediante inhalación, por la vía intravesicular (instilación en la vejiga urinaria) o de manera tópica (por ejemplo intraocular, intranasal, rectal, en heridas o en la piel). El tratamiento puede administrarse mediante infusión por pulsos, particularmente con dosis decrecientes del elemento de unión. La vía de administración puede determinarse por las características fisicoquímicas del tratamiento, por consideraciones especiales para la enfermedad o por el requisito de optimizar la eficacia o minimizar los efectos secundarios. Una vía de administración particular es la intravenosa. Otra vía de administración de composiciones farmacéuticas es la subcutánea.

Se considera que el tratamiento anti-IL-4R α no se limitará al uso en hospitales o consultas médicas sino que más bien puede incluir los domicilios y lugares de trabajo. Por tanto, la inyección subcutánea usando un dispositivo sin aguja resulta ventajosa.

Una composición puede administrarse sola o en combinación con otros tratamientos, de manera simultánea o secuencial o como una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos, dependiendo del estado que va a tratarse.

Puede usarse un elemento de unión para IL-4R α como parte de una terapia de combinación junto con un componente medicinal adicional. Pueden usarse tratamientos de combinación para proporcionar efectos sinérgicos significativos, particularmente la combinación de un elemento de unión anti-IL-4R α con uno o más de otros fármacos. Un elemento de unión para IL-4R α puede administrarse de manera simultánea o secuencial o como una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento de uno o más de los estados indicados en el presente documento.

Un elemento de unión descrito en el presente documento puede proporcionarse en combinación o adición con uno o más de los siguientes agentes:

- una citocina o agonista o antagonista de la función de citocina (por ejemplo un agente que actúa sobre rutas de señalización de citocina, tal como un modulador del sistema SOCS), tal como un alfa, beta y/o gamma-interferón; factor de crecimiento similar a insulina tipo I (IGF-1), sus receptores y proteínas de unión asociadas; interleucinas (IL), por ejemplo, una o más de IL-1 a 33, y/o un antagonista o inhibidor de interleucina, tal como anakinra; inhibidores de receptores de miembros de la familia de interleucinas o inhibidores de subunidades específicas de tales receptores, un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), tal como un anticuerpo monoclonal anti-TNF (por ejemplo infliximab, adalimumab y/o CDP-870) y/o un antagonista del receptor de TNF, por ejemplo, una molécula de inmunoglobulina (tal como etanercept) y/o un agente de bajo peso molecular, tal como pentoxifilina;

- un modulador de células B, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal que selecciona como diana linfocitos B (tal como CD20 (rituximab) o MRA-aIL16R) o linfocitos T (por ejemplo, CTLA4-Ig o abatacept);

- un modulador que inhibe la actividad de osteoclastos, por ejemplo un anticuerpo frente a RANKL;

- un modulador de la función de quimiocina o receptor de quimiocina, tal como un antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 o CCR11 (para la familia de C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6 o CXCL13 (para la familia de C-X-C) o CX₃CR1 (para la familia de C-X₃-C);

- un inhibidor de metaloproteasas de la matriz (MMP), es decir, uno o más de las estromelisin, las colagenasas y las gelatinasas así como agrecanasa, especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisin-1 (MMP-3), estromelisin-2 (MMP-10) y/o estromelisin-3 (MMP-11) y/o MMP-9 y/o MMP-12, por ejemplo, un agente tal como doxiciclina;

- un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, inhibidor de 5-lipooxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de 5-lipooxigenasa (FLAP), tal como zileutón; ABT-761; fenileutón; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-sustituidas)-tiofeno-2-alquilsulfonamidas; 2,6-di-terc-butilfenolhidrazonas; metoxitetrahidropiranos tales

como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto de 2-cianonaftaleno sustituido con piridinilo, tal como L-739,010; un compuesto de 2-cianoquinolina, tal como L-746,530; indol y/o un compuesto de quinolina, tal como MK-591, MK-886 y/o BAY x 1005;

- 5 - un antagonista del receptor para leucotrienos (LT) B₄, LTC₄, LTD₄, y LTE₄, seleccionado del grupo que consiste en las fenotiazin-3-1s, tales como L-651,392; compuestos de amidino, tales como CGS-25019c; benzoxalaminas, tales como ontazolast; bencenecarboximidamidas, tales como BIII 284/260; y compuestos, tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A) y BAY x 7195;
- 10 - un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE), tal como una metilxantanina, por ejemplo, teofilina y/o aminofilina; y/o un inhibidor selectivo de isoenzima PDE, por ejemplo, un inhibidor de PDE4 y/o inhibidor de la isoforma PDE4D y/o un inhibidor de PDE5;
- 15 - un antagonista del receptor histamínico tipo 1, tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina, y/o mizolastina (generalmente aplicado por vía oral, tópica o parenteral);
- 20 - un inhibidor de la bomba de protones (tal como omeprazol) o antagonista del receptor histamínico tipo 2 gastroprotector;
- un antagonista del receptor histamínico tipo 4;
- 25 - un agente simpaticomimético, vasoconstrictor, agonista del receptor adrenérgico alfa-1/alfa-2, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, clorhidrato de tramazolina y clorhidrato de etilnorepinefrina;
- 30 - un agente anticolinérgico, por ejemplo un antagonista del receptor muscarínico (por ejemplo, M₁, M₂, M₃, M₄ o M₅), tal como atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina y telenzepina;
- un agonista del receptor adrenérgico beta (incluyendo subtipos de receptor beta 1-4), tal como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol y/o pirbuterol, por ejemplo, un enantiómero quiral de los mismos;
- 35 - una cromona, por ejemplo, cromoglicato de sodio y/o nedocromilo sódico;
- un glucocorticoide, tal como flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida y/o furoato de mometasona;
- 40 - un agente que modula receptores hormonales nucleares, tal como un PPAR;
- 45 - una inmunoglobulina (Ig) o preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función de Ig, tal como anticuerpo anti-IgE (por ejemplo, omalizumab);
- otro agente antiinflamatorio sistémico o aplicado por vía tópica, por ejemplo, talidomida o un derivado de la misma, un retinoide, ditranol y/o calcipotriol;
- 50 - combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridina, tales como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida y olsalazina; y agentes inmunomoduladores, tales como las tiopurinas; y corticosteroides, tales como budesonida;
- un agente antibacteriano, por ejemplo, un derivado de penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una betalactama, una fluoroquinolona, metronidazol y/o un aminoglicósido inhalado; y/o un agente antiviral, por ejemplo, aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir; amantadina, rimantadina; ribavirina; zanamavir y/o oseltamavir; un inhibidor de proteasa, tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir y/o saquinavir; un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa, tal como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina; un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa, tal como nevirapina, efavirenz;
- 55 - un agente cardiovascular, tal como un bloqueante de los canales de calcio, bloqueante de receptores adrenérgicos beta, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), antagonista del receptor de angiotensina-2; agente hipolipemiante, tal como una estatina y/o fibrato; un modulador de la morfología de células sanguíneas, tal como pentoxifilina; un agente trombolítico y/o un anticoagulante, por ejemplo, un inhibidor de la agregación plaquetaria;
- 60 - un agente que actúa en el SNC, tal como un antidepresivo (tal como sertralina), fármaco contra el Parkinson (tal como deprenilo, L-dopa, ropinirol, pramipexol; inhibidor de MAOB, tal como selegina y rasagilina; inhibidor de comp,
- 65

tal como Tasmar; inhibidor de A-2, inhibidor de la recaptación de dopamina, antagonista de NMDA, agonista de nicotina, agonista de dopamina y/o inhibidor de óxido nítrico sintasa neuronal) y un fármaco contra el Alzheimer, tal como donepezilo, rivastigmina, tacrina, inhibidor de COX-2, propentofilina o metrifonato;

5 - un agente para el tratamiento del dolor agudo y crónico, por ejemplo, un analgésico de acción central o periférica, tal como un análogo de opioide o derivado, carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio, amitriptilina u otro agente antidepresivo, paracetamol, o agente antiinflamatorio no esteroideo;

10 - un agente anestésico local aplicado por vía parenteral o tópica (incluyendo inhalado), tal como lignocaína o un análogo de la misma;

- un agente anti-osteoporosis, por ejemplo, un agente hormonal, tal como raloxifeno, o un bifosfonato, tal como alendronato;

15 - (i) un inhibidor de triptasa; (ii) un antagonista del factor de activación plaquetaria (PAF); (iii) un inhibidor de la enzima convertidora de interleucina (ICE); (iv) un inhibidor de IMPDH; (v) inhibidores de moléculas de adhesión incluyendo antagonista de VLA-4; (vi) una catepsina; (vii) un inhibidor de cinasa, por ejemplo, un inhibidor de tirosina cinasas (tal como Btk, Itk, Jak3 MAP, los ejemplos de inhibidores pueden incluir gefitinib, mesilato de imatinib), una serina / treonina cinasa (por ejemplo, un inhibidor de MAP cinasa, tal como p38, JNK, proteína cinasas A, B y C e IKK), o una cinasa implicada en la regulación del ciclo celular (por ejemplo, una cinasa dependiente de cilina); (viii) un inhibidor de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa inhibidor; (ix) un antagonista del receptor de cinina B₁ y/o B₂; (x) un agente contra la gota, por ejemplo, colchicina; (xi) un inhibidor de xantina oxidasa, por ejemplo, alopurinol; (xii) un agente uricosúrico, por ejemplo, probenecid, sulfinpirazona y/o benzbromarona; (xiii) un secretagogo de la hormona del crecimiento; (xiv) factor de crecimiento transformante (TGFβ); (xv) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); (xvi) factor de crecimiento de fibroblastos, por ejemplo, factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF); (xvii) factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF); (xviii) crema de capsaicina; (xix) un antagonista del receptor de taquicinina NK₁ y/o NK₃, tal como NKP-608C, SB-233412 (talnetant) y/o D-4418; (xx) un inhibidor de elastasa, por ejemplo, UT-77 y/o ZD-0892; (xxi) un inhibidor de la enzima convertidora de TNF-alfa (TACE); (xxii) inhibidor de óxido nítrico sintasa inducida (iNOS) o (xxiii) una molécula homóloga de receptores de quimioattractores expresada en células TH2 (tal como un antagonista de CRTH2); (xxiv) un inhibidor de un P38; (xxv) un agente que modula la función de receptores de tipo Toll (TLR) y (xxvi) un agente que modula la actividad de receptores purinérgicos, tales como P2X7; (xxvii) un inhibidor de la activación del factor de transcripción, tal como NFκB, API, y/o STATS.

35 Un inhibidor puede ser un inhibidor específico o puede ser uno mixto, por ejemplo, un inhibidor que selecciona como diana más de una de las moléculas (por ejemplo, receptores) o clases moleculares mencionadas anteriormente.

El elemento de unión también podría usarse en asociación con un agente quimioterápico u otro inhibidor de tirosina cinasa en coadministración o en forma de un inmunoconjugado. También pueden usarse fragmentos de dicho anticuerpo en anticuerpos biespecíficos obtenidos mediante mecanismos recombinantes o acoplamiento bioquímico y después asociando la especificidad del anticuerpo descrito anteriormente con la especificidad de otros anticuerpos que pueden reconocer otras moléculas implicadas en la actividad a la que se asocia IL-4Rα.

45 Para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o psoriasis, puede combinarse un elemento de unión descrito en el presente documento con uno o más agentes, tales como agentes antiinflamatorios no esteroideos (a continuación en el presente documento AINE) incluyendo inhibidores no selectivos de ciclooxigenasa (COX)-1/COX-2 ya se apliquen por vía tópica o sistémica, tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos, tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos, tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, azapropazona, pirazolonas, tales como fenilbutazona, salicilatos, tales como aspirina); inhibidores selectivos de COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); donadores de óxido nítrico que inhiben la ciclooxigenasa (CINOD); glucocorticosteroides (ya se administren por vías tópica, oral, intramuscular, intravenosa o intraarticular); metotrexato, leflunomida; hidroxiclороquina, d-penicilamina, auranofina u otras preparaciones de oro parenterales u orales; analgésicos; diacereina; terapias intraarticulares, tales como derivados del ácido hialurónico; y suplementos nutricionales, tales como glucosamina.

También puede usarse un elemento de unión en combinación con un agente terapéutico existente para el tratamiento de cáncer. Los agentes adecuados para usarse en combinación incluyen:

60 (i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, tal como se usan en oncología médica, tales como Gleevec (mesilato de imatinib), agentes alquilantes (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfano y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos, tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiurea, gemcitabina y paclitaxel); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomomicina y

mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y Taxotere); e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecinas);

- 5 (ii) agentes citostáticos, tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores por disminución de receptor de estrógenos (por ejemplo, fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progestógenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo, como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa, tales como finasterida;

(iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo, inhibidores de metaloproteínasa tales como marimastat e inhibidores de la función del receptor del activador de plasminógeno de tipo urocinasa);

- 15 (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos contra factor de crecimiento, anticuerpos contra receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab y el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de tirosina cinasa e inhibidores de serina/treonina cinasa, por ejemplo inhibidores de la familia de factores de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de tirosina cinasa de la familia de EGFR, tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia de factores de crecimiento derivados de plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos;

- 25 (v) agentes antiangiogénicos, tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo anti-factor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab, compuestos, tales como los dados a conocer en las solicitudes de patente internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de integrina $\alpha\text{v}\beta 3$ y angiostatina);

(vi) agentes de daño vascular, tales como combretastatina A4 y compuestos dados a conocer en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

- 35 (vii) terapias antisentido, por ejemplo las que se dirigen contra las dianas indicadas anteriormente, tales como ISIS 2503, un agente antisentido anti-ras;

(viii) enfoques de terapia génica, incluyendo por ejemplo enfoques para sustituir genes aberrantes, tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, enfoques de GDEPT (terapia de profármacos enzimáticos dirigidos a genes), tales como los que usan citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

- 45 (ix) enfoques inmunoterápicos, incluyendo por ejemplo enfoques *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como transfección con citocinas, tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, enfoques para disminuir la anergia de células T, enfoques que usan células inmunitarias transfectadas, tales como células dendrítica transfectada con citocina, enfoques que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citocina y enfoques que usan anticuerpos antidiotípicos.

- 50 Puede usarse un elemento de unión descrito en el presente documento y uno o más de los componentes medicinales adicionales anteriores en la fabricación de un medicamento. El medicamento puede ser para su administración separada o combinada a un individuo, y por consiguiente puede comprender el elemento de unión y el componente adicional como una preparación combinada o como preparaciones separadas. Pueden usarse preparaciones separadas para facilitar la administración separada y secuencial o simultánea, y permitir la administración de los componentes mediante diferentes vías, por ejemplo, administración oral y parenteral.

Las composiciones proporcionadas pueden administrarse a mamíferos. La administración puede ser en una "cantidad terapéuticamente eficaz", siendo esto suficiente para mostrar beneficio para un paciente. Tal beneficio puede ser al menos la mejora de al menos un síntoma. La cantidad real administrada, y la tasa y el transcurso temporal de la administración, dependerán de la naturaleza y gravedad de lo que esté tratándose, el mamífero particular que esté tratándose, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración de la composición, el tipo de elemento de unión, el método de administración, el calendario de administración y otros factores conocidos por los profesionales sanitarios. La prescripción del tratamiento, por ejemplo, decisiones sobre dosificación, etc., queda dentro de la responsabilidad de los médicos generalistas y otros médicos, y puede depender de la gravedad de los síntomas y/o la progresión de una enfermedad que esté tratándose. Las dosis apropiadas de anticuerpo se conocen bien en la técnica (Ledermann *et al.* Int. J. Cancer

47:659-664, 1991; Bagshawe *et al.* Antibody, Immunoconjugates and Radiopharmaceuticals 4:915-922, 1991). Pueden usarse dosificaciones específicas que se indican en el presente documento, o en el Physician's Desk Reference (2003), según sea apropiado para el tipo de medicamento que esté administrándose. Puede determinarse una cantidad terapéuticamente eficaz o una dosis adecuada de un elemento de unión descrito en el presente documento comparando su actividad *in vitro* y actividad *in vivo* en un modelo animal. Se conocen métodos para la extrapolación de dosificaciones eficaces en ratones y otros animales de prueba a seres humanos. La dosis exacta dependerá de varios factores, incluyendo si el anticuerpo es para diagnóstico, prevención o para tratamiento, el tamaño y la ubicación de la zona que va a tratarse, la naturaleza exacta del anticuerpo (por ejemplo, anticuerpo completo, fragmento o diacuerpo) y la naturaleza de cualquier marcador detectable u otra molécula unida al anticuerpo. Una dosis de anticuerpo típica estará en el intervalo de 100 µg a 1 g para aplicaciones sistémicas, y de 1 µg a 1 mg para aplicaciones tópicas. Puede administrarse una dosis de carga inicial superior, seguida por una o más dosis inferiores. Normalmente, el anticuerpo será un anticuerpo completo, por ejemplo, el isotipo IgG1. Esto es una dosis para un único tratamiento de un paciente adulto, que puede ajustarse proporcionalmente para niños y bebés, y también ajustarse para otros formatos de anticuerpo en proporción al peso molecular. Los tratamientos pueden repetirse a intervalos diarios, dos veces por semana, semanales o mensuales, según el criterio del médico. Los tratamientos pueden ser cada dos a cuatro semanas para la administración subcutánea y cada cuatro a ocho semanas para la administración intravenosa. El tratamiento puede ser periódico, y el periodo entre administraciones es de aproximadamente dos semanas o más, por ejemplo, de aproximadamente tres semanas o más, de aproximadamente cuatro semanas o más, o de aproximadamente una vez al mes. El tratamiento puede administrarse antes y/o después de cirugía, y puede administrarse o aplicarse directamente en el sitio anatómico del tratamiento quirúrgico.

Figuras

La figura 1 muestra la alineación de los dominios VH de los anticuerpos 2-42 frente al anticuerpo 1 (dividido en las hojas a y b).

La figura 2 muestra la alineación de los dominios VL de los anticuerpos 2-42 frente al anticuerpo 1 (dividido en las hojas a y b).

La figura 3 muestra la alineación de los dominios VH de los anticuerpos 1-19 y 21-42 frente al anticuerpo 20 (dividido en las hojas a y b).

La figura 4 muestra la alineación de los dominios VL de los anticuerpos 1-19 y 21-42 frente al anticuerpo 20 (dividido en las hojas a y b).

La figura 5 son tablas de identidad de secuencia para 6x CDR (dividido en a, b y c).

La figura 6 son tablas de identidad de secuencia para 3x CDR de VH (dividido en a, b y c).

La figura 7 son tablas de identidad de secuencia para 3x CDR de VL (dividido en a, b y c).

Ejemplos

Ejemplo 1.

1.1 Clonación del dominio extracelular de IL-4Rα humano

Se amplificó un ADNc que codificaba para la secuencia del dominio extracelular de IL-4Rα humano (residuos de aminoácido 1-229, número de registro de Swiss-Prot P24394) a partir de una biblioteca de ADNc de HUVEC mediante PCR usando cebadores basados en la secuencia de ADNc de IL-4Rα humano (secuencia de referencia NM_000418). Se subclonó el ADNc resultante siguiendo las instrucciones del fabricante en pDONR201 (Invitrogen).

Entonces se transfirieron los fragmentos de ADNc que codificaban para los dominios extracelulares de IL-4Rα a vector de expresión en mamíferos pDEST12.2 (Invitrogen) usando la reacción de LR Gateway® (Invitrogen). El vector pDEST12.2 se había modificado para contener la región codificante de Fc de IgG1 humana, etiqueta de polihistidina (His6) en marco con el gen de interés insertado, y también mediante inserción del origen de replicación oriP del vector pCEP4 (Invitrogen) que permite la replicación de plásmido episómica tras la transfección en líneas celulares que expresan el producto génico de EBNA-1 (tal como células HEK293-EBNA).

El número de registro en bases de datos públicas para el ARNm de IL-4Rα humano es NM-000418; la región de interés clave con esta secuencia de base de datos es 243-929. La secuencia de aminoácidos predicha para IL-4Rα/Fc humano resultante se muestra en SEQ ID NO: 454.

1.1.1 Expresión y purificación

Se transfectaron células HEK-EBNA usando PEI. Se purificó la proteína a partir de medios condicionados usando cromatografía de proteína G seguido por cromatografía de exclusión molecular.

5 1.2 Clonación de mutante 175V de IL-4R α recombinante de mono cynomolgus y de IL-4R α humano

Se amplificó la subunidad de IL-4R α de mono cynomolgus a partir de ganglios linfáticos y timo de mono cynomolgus (BioCat GmbH) mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) usando los siguientes oligonucleótidos como cebadores:

5' ggggacaagt ttgtacaaaa aagcaggctt cttaacttt aagaaggaga tataaccatg gggtggcttt gctctgggct cctgtgcct gtgagc-3' (SEQ ID NO: 451)

5'- ggggaccact ttgtacaaga aagctgggtc ctgctcgaag ggctccctgt aggagttgta cca-3' (SEQ ID NO: 452)

Se subclonó el ADNc resultante siguiendo las instrucciones del fabricante en pDONR201 (Invitrogen). La secuencia del dominio extracelular de IL-4R α de mono cynomolgus se muestra en SEQ ID NO: 455.

20 1.3 Clonación de la variante 175V de IL-4R α humano

Se generó el polimorfismo del IL-4R α humano, 175V, usando el vector pDONR201 que contenía la secuencia codificante para el IL-4R α humano (residuos de aminoácido 1-229, NP_000409). Se mutó la isoleucina en la posición de aminoácido 75 para dar valina usando el kit de mutagénesis dirigida a múltiples sitios QuikChange (Stratagene) usando el siguiente oligonucleótido como cebador de mutación: 5'- gaagccacacgtgtgcctgagaacaacgga-3' (SEQ ID NO: 453)

25 1.4 Generación de baculovirus recombinante para IL-4R α /Fc de cynomolgus y de variante 175V

Entonces se insertaron IL-4R α de mono cynomolgus y variante 175V de IL-4R α humano en un vector pFastBac adaptado para Gateway (interno) que contenía una región codificante de Fc de IgG1 humana. Las secuencias de nucleótidos y de proteína para IL4R α /Fc de cynomolgus se muestran en SEQ ID NO: 456 y SEQ ID NO: 457, respectivamente. Las secuencias de nucleótidos y de proteína para 175V de IL4R α /Fc se muestran en SEQ ID NO: 458 y SEQ ID NO: 459, respectivamente. Se realizó la generación de bácmidos recombinantes mediante transformación de la cepa DH10Bac de *E. coli* (Invitrogen) y se sembraron en placa sobre agar LB con medio de selección. Se transfectaron células Sf9 con bácmidos recombinantes, y se produjeron baculovirus recombinantes con un alto título.

40 1.5 Expresión y purificación de variantes de proteína IL-4R α marcada con Fc de cynomolgus y 175V humana

Se expresaron proteínas en células Sf21 (400 ml) infectadas con virus a MOI de 1 a una densidad celular de 3×10^6 células/ml en medios SF-900 II SFM (Invitrogen). Se recogieron los medios que contenían las proteínas de fusión IL-4R α -Fc secretadas tras 72 y 96 horas, respectivamente. Se ajustó el medio de crecimiento para las células Sf21 (400 ml) a pH 8,0. Se purificó la proteína usando cromatografía de proteína G seguido por cromatografía de exclusión molecular.

45 Ejemplo 2. Aislamiento de líder

2.1 Selecciones

Para las selecciones se usaron bibliotecas de presentación en fagos de moléculas de Fv de cadena sencilla (scFv) humanas no tratadas previamente clonadas en un vector fagémido basado en el fago filamentoso M13 (Vaughan *et al.* Nature Biotechnology 14(3):309-314, 1996; Hutchings, C. Generation of Naïve Human Antibody Libraries, en Antibody Engineering, R. Kontermann and S. Dubel, Editors. 2001, Springer Laboratory Manuals, Berlín. págs. 93). Se aislaron anticuerpos anti-scFV específico para IL-4R α de las bibliotecas de presentación en fagos usando una serie de ciclos de selección con IL-4R α -Fc humano recombinante (R & D Systems) esencialmente tal como se describió anteriormente por Vaughan *et al.* (Vaughan, T.J. *et al.* Nature Biotechnology 14(3):309-14, 1996) y Hawkins *et al.* Journal of Molecular Biology 226:889-896, 1992). En resumen, para cribar las selecciones, se adsorbió IL-4R α -Fc humano en PBS (PBS de Dulbecco, pH 7,4) sobre pocillos de una placa de microtitulación Immobilizer™ (Nunc) durante la noche a 4°C. Se lavaron los pocillos con PBS, después se bloquearon durante 1 h con PBS-Marvel (al 3% p/v). Se añadió a los pocillos fago purificado en PBS-Marvel (al 3% p/v), que contenía un exceso de 10 veces de proteína marcada con Fc irrelevante, y se dejó que se uniera a antígeno recubierto durante 1 h. Se eliminó el fago no unido mediante una serie de ciclos de lavado usando PBS-Tween (al 0,1 % v/v) y PBS. Se eluyeron partículas de fago unidas, se infectaron en bacterias TG1 de *E. coli* y se rescataron para la siguiente ronda de selección (Vaughan *et al.* Nature Biotechnology 14(3):309-314, 1996).

2.2 Inhibición de la unión de IL4 a receptor de IL-4 mediante scFv no purificado

Se examinó scFv sin purificar a partir de preparaciones periplasmáticas en dos ensayos de unión receptor-ligando por fluorescencia con resolución temporal homogénea (HTRF®), realizados en paralelo para medir la actividad inhibidora contra IL4Rα tanto humano como de cynomolgus. En el ensayo con proteína humana, muestras de scFv sin purificar compitieron con IL4 biotinilada humana (Peprotec con biotinilación interna) por la unión al receptor de IL4Rα-Fc humano (R & D Systems, 604-4R). En el ensayo con proteína de cynomolgus, muestras de scFv sin purificar compitieron con IL4 biotinilada de cynomolgus (expresado en *E. coli* interna con biotinilación interna) por la unión a IL4Rα-Fc-HIS6 de cynomolgus (expresado en células HEK internas). Los métodos de ensayo detallados se proporcionan en la sección de materiales y métodos (2.4).

Se sometió ScFv, que mostró un efecto inhibidor como extractos periplásmicos sin purificar, sobre la unión de IL4 a IL4Rα en ensayos de receptor-ligando tanto humano como de cynomolgus, a secuenciación de ADN (véase: Osbourn *et al.* Immunotechnology. 2:181-196, 1996). Se expresaron ScFv con secuencias únicas en bacterias y se purificaron mediante cromatografía de afinidad (tal como se describe por Bannister *et al.* Biotechnology and bioengineering, 94. 931-937, 2006).

2.3 Inhibición de la unión de IL-4 a receptor de IL-4 mediante scFv purificado

Se determinó la potencia de muestras de scFv haciendo competir una serie de diluciones de la preparación de scFv purificado contra IL4 por la unión a IL4Rα. Se realizaron ensayos de receptor-ligando tanto humano como de cynomolgus en paralelo tal como se describe en la sección de materiales y métodos 2.4. Las preparaciones de scFv purificado del anticuerpo 1 inhibieron la unión de IL4 humana a IL4Rα con un valor de K_i de 12 nM (IC al 95% de 8,7, 16,6). La inhibición de la unión de IL4 de cynomolgus a IL4Rα mediante el anticuerpo 1 fue incompleta observándose una inhibición del 10% de la señal del ensayo. Por tanto no fue posible calcular datos de potencia de K_i precisos a partir de los resultados obtenidos.

2.4 Materiales y métodos

Ensayo HTRF® de receptor-ligando para determinar la inhibición de la unión de IL4 a IL4Rα

Examen de alto rendimiento

Se examinaron los resultados de selección en dos ensayos de unión receptor-ligando por fluorescencia con resolución temporal homogénea (HTRF®), realizados en paralelo para medir la actividad inhibidora contra IL4Rα tanto humano como de cynomolgus. Para ambos ensayos, se examinaron los resultados de selección como extractos periplásmicos bacterianos sin purificar, diluidos o no diluidos, que contenían scFv, preparados en; tampón MOPS 50 mM pH 7,4, EDTA 0,5 mM y sacarosa 0,5 M. Todas las diluciones se realizaron en solución salina tamponada con fosfato (PBS) que contenía fluoruro de potasio 0,4 M y BSA al 0,1% (tampón de ensayo).

Se mezcló previamente anticuerpo de cabra marcado con criptato de europio anti-Fc humano, a 3,2 nM (CIS Bio International 61HFCKLB) con IL4Rα/Fc humano (R & D Systems 604-4R) a 0,5 nM (premezcla "A"). Se mezcló previamente estreptavidina conjugada con XL665 a 10 nM (CIS Bio International 611SAXLB) con IL4 biotinilada humana (Peprotec con biotinilación interna) a 4 nM (premezcla "B").

En paralelo, para el ensayo con proteína de cynomolgus, se mezcló previamente anticuerpo de cabra marcado con criptato de europio anti-Fc humano, a 3,2 nM (CIS Bio International 61HFCKLB) con IL4RaFc de cynomolgus (aislamiento/expresado en Sf21) o IL4RaFc HIS6 de cynomolgus (optimización/expresado en HEK) a 0,5 nM (premezcla "A"). Se mezcló previamente estreptavidina conjugada con XL665 a 10 nM (CIS Bio International 611 SAXLB) con IL4 biotinilada de cynomolgus (expresado en *E. coli* interna con biotinilación interna) a 3 nM (premezcla "B").

Para cada ensayo, se añadieron 5 µl de premezcla "A" a una placa de ensayo de bajo volumen de 384 pocillos (Costar 3676). Entonces se añadieron 5 µl de muestra de scFv sin purificar. Esto fue seguido por la adición de 10 µl de premezcla "B".

Se definió la unión no específica usando el clon 25463 de IgG2a de ratón monoclonal (R & D Systems) a 10 nM finales o IL4 de cynomolgus a 50 nM finales (expresado en *E. coli* interna) para los ensayos de unión receptor-ligando con IL4Rα humano y de cynomolgus, respectivamente.

Se incubaron las placas de ensayo durante 4 h a temperatura ambiente, antes de leer la fluorescencia con resolución temporal a longitudes de onda de emisión de 620 nm y 665 nm usando un lector de placas EnVision (Perkin Elmer).

Se analizaron los datos calculando los valores del % de Delta F para cada muestra. Se determinó Delta F según la

ecuación 1.

Ecuación 1:

$$5 \quad \% \text{ de Delta F} = \frac{(\text{valor de razón 665 nm/620 nm de muestra}) - (\text{valor de razón 665 nm/620 nm de control no específico})}{(\text{valor de razón 665 nm/620 nm de control no específico})} \times 100$$

Posteriormente se usaron los valores del % de Delta F para calcular el % de unión específica tal como se describe en la ecuación 2.

10 Ecuación 2:

$$\% \text{ de unión específica} = \frac{\% \text{ de Delta F de muestra}}{\% \text{ de Delta F de control de unión total}} \times 100$$

Determinación de K_i

15 Se preparó una serie de diluciones de concentraciones de scFv purificado para determinar los valores K_i de potencia de scFv en ensayos con proteína tanto humana como de cynomolgus. Se añadieron 5 μ l de premezcla "A" a una placa de ensayo de bajo volumen de 384 pocillos (Costar 3676). Entonces se añadieron 5 μ l de muestra de dilución de scFv. Esto fue seguido por la adición de 10 μ l de premezcla "B".

20 Se definió la unión no específica usando el clon 25463 de IgG2a de ratón monoclonal (R & D Systems) a 10 nM finales o IL4 de cynomolgus a 50 nM finales (expresado en *E. coli* interna) para ensayos de unión receptor-ligando con IL4R α humano y de cynomolgus, respectivamente.

25 Se incubaron las placas de ensayo durante 4 h a temperatura ambiente, antes de leer la fluorescencia con resolución temporal a longitudes de onda de emisión de 620 nm y 665 nm usando un lector de placas EnVision (Perkin Elmer).

30 Se analizaron los datos calculando los valores del % de Delta F para cada muestra. Se determinó Delta F según la ecuación 1.

Ecuación 1:

$$35 \quad \% \text{ de Delta F} = \frac{(\text{valor de razón 665 nm/620 nm de muestra}) - (\text{valor de razón 665 nm/620 nm de control no específico})}{(\text{valor de razón 665 nm/620 nm de control no específico})} \times 100$$

Posteriormente se usaron los valores del % de Delta F para calcular el % de unión específica tal como se describe en la ecuación 2.

Ecuación 2:

$$40 \quad \% \text{ de unión específica} = \frac{\% \text{ de Delta F de muestra}}{\% \text{ de Delta F de control de unión total}} \times 100$$

Se determinaron los valores de CI_{50} usando el software GraphPad Prism mediante ajuste de la curva usando una ecuación logística de cuatro parámetros (ecuación 3).

45 Ecuación 3:

$$Y = \text{Inferior} + (\text{Superior} - \text{Inferior}) / (1 + 10^{((\text{LogCE}_{50} - X) * \text{Pendiente de Hill}))}$$

50 X es el logaritmo de la concentración. Y es la unión específica.

Y comienza en el punto Inferior y llega hasta el punto Superior con una forma sigmoidea.

Se convirtieron los valores de CI_{50} en K_i usando la ecuación de Cheng-Prusoff tal como se describe en la ecuación 4:

55 Ecuación 4:

$$K_i = CI_{50} / (1 + [L]/K_d)$$

Ejemplo 3. Cambio de formato de scFv a IgG2

3.1

Se convirtieron los clones de un formato de scFv en uno de IgG mediante subclonación de los dominios V_H y V_L en vectores que expresaban las cadenas pesada y ligera de anticuerpo completas, respectivamente. Se clonó el dominio V_H en un vector (pEU9.2) que contenía los dominios constantes de cadena pesada humanos y elementos reguladores para expresar la cadena pesada de IgG completa en células de mamífero. De manera similar, se clonó el dominio V_L en un vector (pEU4.4) para la expresión de los dominios constantes de cadena ligera lambda humanos, con elementos reguladores para expresar la cadena ligera de IgG completa en células de mamífero. Vectores para la expresión de cadenas pesadas y cadenas ligeras se describieron originalmente en Peric *et al.*, (Gene 187:9-18, 1997). Estos vectores se han obtenido mediante ingeniería simplemente introduciendo un elemento OriP. Para obtener IgG, se transfectaron los vectores que expresaban IgG con cadena pesada y ligera en células de mamífero EBNA-HEK293 (Invitrogen R620-07-). Se expresaron IgG y se secretaron en el medio. Se combinaron los materiales recogidos y se filtraron antes de la purificación. Se purificó la IgG usando cromatografía de proteína A. Se cargaron los sobrenadantes del cultivo en una columna de tamaño apropiado de cerámica de proteína A (BioSeptra) y se lavaron con Tris-HCl 50 mM pH 8,0, NaCl 250 mM. Se eluyó la IgG unida de la columna usando citrato de sodio 0,1 M (pH 3,0) y se neutralizó mediante la adición de Tris-HCl (pH 9,0). Se sometió el material eluido a intercambio de tampón en PBS usando columnas Nap10 (Amersham, n.º 17-0854-02) y se determinó la concentración de IgG mediante espectrofotometría usando un coeficiente de extinción basándose en la secuencia de aminoácidos de la IgG (Mach *et al.*, Anal Biochem. 200 (1): 20-26, 1992). Se analizaron las IgG purificadas para determinar la agregación o degradación usando SEC-HPLC y mediante SDS-PAGE.

3.2 Inhibición de la proliferación inducida por IL-13 e IL-4 de células TF-1 mediante IgG

Se evaluó la potencia de neutralización de preparaciones de IgG purificada contra la bioactividad de IL-13 e IL-4 humanas usando un ensayo de proliferación de células TF-1. TF-1 es una línea celular premeioide humana establecida a partir de un paciente con eritroleucemia (Kitamura *et al.* J. Cell Physiol. 140(2):323-34, 1989). La línea celular TF-1 depende de factor para la supervivencia y la proliferación. Se mostró que las células TF-1 responden tanto a IL-13 como a IL-4 humanas (Peprotech, derivado de *E. coli*). Se determinó la inhibición de la proliferación dependiente de IL-4 e IL-13 midiendo la reducción en la incorporación de timidina tritiada en el ADN recién sintetizado de células en división. En la sección de materiales y métodos 3.2.1 se proporciona una descripción detallada del protocolo.

Las preparaciones de IgG con formato cambiado del anticuerpo 1 inhibieron la proliferación inducida por IL-13 e IL-4 de las células TF-1 de una manera dependiente de la concentración. Se calculó que la media geométrica de CI₅₀ para el anticuerpo 1 contra IL-13 e IL-4 era de 18 nM y 38 nM, respectivamente.

3.2.1 Materiales y métodos -Inhibición de la proliferación inducida por IL-4 e IL-13 de células TF-1 mediante IgG purificada

Se mantuvieron células TF-1 (R&D Systems) según los protocolos suministrados. Los medios de ensayo comprendieron RPMI-1640 con GLUTAMAX I (Invitrogen) que contenía suero bovino fetal al 5% (JRH), piruvato de sodio al 1% (Sigma), penicilina / estreptomycin (al 1-2%). Antes de cada ensayo, se sedimentaron las células TF-1 mediante centrifugación a 300xg durante 5 min, se recuperaron los medios mediante aspiración y se resuspendieron las células en medios de ensayo. Se repitió este procedimiento dos veces con células resuspendidas a una concentración final de 2x10⁵ células/ml en medios de ensayo. Se sembraron las células usando 100 µl/pocillo en una placa de ensayo de 96 pocillos. Se ajustaron las diluciones de prueba de IgG (por duplicado) al intervalo de concentración deseado en medios de ensayo. Se usó un anticuerpo irrelevante no dirigido contra IL-4Rα como control negativo. Se configuró el ensayo en un formato de competencia, con 50 µl de cada una de IL-4 o IL-13 humanas derivadas de bacterias recombinantes (Peprotech) y títulos de anticuerpo de prueba apropiados añadidos secuencialmente a 100 µl de células. En el ensayo se usó un volumen de ensayo final de 200 µl/pocillo y una concentración de 18 pM (IL-4) o 400 pM (IL-13). Se seleccionó la concentración de IL-4 e IL-13 como la dosis que dio aproximadamente el 50% de la respuesta proliferativa máxima. Se incubaron las placas durante 72 horas a 37°C y CO₂ al 5%. Se añadieron 20 µl de timidina tritiada (5 µCi/ml) en cada punto de ensayo y se devolvieron las placas a la incubadora durante otras 4 a 5 horas. Se recogieron las células en placas de filtro de fibra de vidrio (Perkin Elmer) usando un colector de células. Se determinó la incorporación de timidina usando el contador de centello líquido de microplacas TopCount de Packard. Entonces se analizaron los datos usando el software Graphpad Prism.

Ejemplo 4. Optimización de anticuerpos

4.1 Optimización del clon original mediante mutagénesis dirigida

Hay ventajas y beneficios en el descubrimiento y el desarrollo de un anticuerpo frente a IL4Rα humano que también presente reactividad cruzada con la proteína ortóloga de otras especies, por ejemplo el mono cynomolgus. Un

anticuerpo de este tipo facilitaría la caracterización de tales anticuerpos con respecto a la farmacología y la seguridad *in vivo*. La potencia y la afinidad con otra especie, que sea por ejemplo diferente en menos de 10 veces de la actividad humana, puede ser apropiada para una evaluación de este tipo.

- 5 Para lograr la reactividad cruzada con especies requeridas, se optimizó el anticuerpo original (anticuerpo 1) para obtener una afinidad mejorada frente a IL4R α tanto humano como de cynomolgus. Esto se logró usando un enfoque de mutagénesis dirigida con selecciones de presentación en fagos basadas en afinidad. Para el enfoque de mutagénesis dirigida, se crearon grandes bibliotecas de scFv-fago derivadas del anticuerpo 1 mediante mutagénesis dirigida a oligonucleótido de las regiones determinantes de complementariedad 3 (CDR3) de las cadenas pesada
10 (V_H) y ligera (V_L) variables usando técnicas de biología molecular convencionales tal como se describe por Clackson y Lowman (2004) *A Practical Approach*, 2004. Oxford University Press.

- Se sometieron las bibliotecas a selecciones de presentación en fagos basadas en afinidad con el fin de seleccionar variantes con afinidad superior por formas humana y de cynomolgus de IL-4R α . Se realizaron las selecciones esencialmente tal como se describió anteriormente (Thompson. *Journal of Molecular Biology*. 256:77-88, 1996). En resumen, se incubaron las partículas de scFv-fago con IL-4R α biotinilado, recombinante, o bien humano o bien de cynomolgus, en disolución (bio-huIL-4R α FLAG HIS o bio-cyno-IL-4R α Fc HIS, ambas derivadas de células HEK-EBNA internas). Se alternó la especie de antígeno usado en cada ronda de selección. Entonces se capturó ScFv-fago unido a antígeno sobre perlas paramagnéticas recubiertas con estreptavidina (Dynabeads[®] M280) siguiendo las recomendaciones del fabricante. Entonces se rescataron las partículas de scFv-fago seleccionadas tal como se describió anteriormente (Osbourn, JK. *et al. Immunotechnology*, 2(3):181-96, 1996), y se repitió el procedimiento de selección en presencia de concentraciones decrecientes de o bien bio-huIL-4R α o bien bio-cyno-IL-4R α , alternando la especie entre rondas de selección (de 500 nM a 250 pM a lo largo de 6 rondas).
20

- 25 Tras completarse 6 rondas de selección, se recombinaron las bibliotecas aleatorizadas de V_H y V_L para formar una única biblioteca en la que los clones contenían secuencias de V_H y V_L emparejadas al azar, aleatorizadas individualmente. Entonces se continuaron las selecciones tal como se describió anteriormente en presencia de concentraciones decrecientes de o bien bio-huIL-4R α o bien bio-cyno-IL-4R α (de 2,5 nM a 0,5 pM a lo largo de otras 5 rondas), alternando la especie de antígeno cuando era apropiado.
30

4.2 Optimización del anticuerpo mediante mutagénesis al azar

- Se optimizó adicionalmente uno de los anticuerpos (anticuerpo 20) usando un enfoque de mutagénesis al azar para identificar residuos clave dentro de la secuencia de anticuerpo que pueden mejorar la unión a IL4R α humano y de cynomolgus. Se generaron grandes bibliotecas scFv-fago mediante la introducción de mutaciones al azar a lo largo de la totalidad de las regiones variables de la secuencia de scFv del anticuerpo 20. Esto se logró mediante dos rondas de mutagénesis usando un kit de mutagénesis al azar mediante PCR Diversify[™] (BD biosciences), siguiendo las instrucciones del fabricante para incorporar, en promedio, 8,1 mutaciones por kilobase en la secuencia de ácido nucleico por ronda de mutagénesis. El protocolo para la estrategia es según la publicación de solicitud de patente internacional número WO2006/072801 (Cambridge Antibody Technology). Se sometieron las bibliotecas a selecciones de presentación en fagos basadas en afinidad para seleccionar variantes con afinidad superior por formas humana y de cynomolgus de IL-4R α .
35
40

- Se realizaron las selecciones esencialmente tal como se describió anteriormente (Thompson, *Journal of Molecular Biology*. 256:77-88, 1996). En resumen, se incubaron las partículas de scFv-fago con IL-4R α biotinilado, recombinante, humano o de cynomolgus, en disolución (bio-huIL-4R α FLAG HIS o bio-cyno-IL-4R α Fc HIS, ambos derivados de células HEK-EBNA internas). Se alternó la especie de antígeno entre humana y de cynomolgus con el fin de mejorar la afinidad por las especies particulares de IL-4R α en consecuencia. Entonces se capturó ScFv-fago unido a antígeno sobre perlas paramagnéticas recubiertas con estreptavidina (Dynabeads[®] M280) siguiendo las recomendaciones del fabricante. Entonces se rescataron las partículas de scFv-fago seleccionadas tal como se describió anteriormente (Osbourn *et al. Immunotechnology*, 2(3):181-96, 1996), y se repitió el procedimiento de selección en presencia de concentraciones decrecientes de o bien bio-huIL-4R α o bien bio-cyno-IL-4R α (de 20 nM a 1 pM a lo largo de 4 rondas).
45
50

55 4.3 Identificación de clones mejorados a partir de mutagénesis al azar usando un ensayo de unión receptor-ligando

- Se expresaron ScFv de las selecciones de mutagénesis dirigida y al azar en el periplasma bacteriano y se examinaron en dos ensayos de unión receptor-ligando por fluorescencia con resolución temporal homogénea (HTRF[®]), realizados en paralelo para medir la actividad inhibidora frente a IL4R α tanto humano como de cynomolgus. El método de ensayo detallado se proporciona en la sección de materiales y métodos 2.4. Se sometió ScFv, que mostró un efecto inhibitor significativo en ambos ensayos, a secuenciación de ADN y se preparó scFv con secuencias únicas como preparaciones purificadas.
60

- Se determinaron potencias de anticuerpo de scFv purificado mediante competencia de una serie de diluciones de la preparación de scFv purificado frente a IL4 por la unión a IL4R α . Se realizaron ensayos de receptor-ligando con
65

proteína tanto humana como de cynomolgus en paralelo tal como se describe en la sección de materiales y métodos 2.4.

En la tabla 1 se proporcionan datos de potencia de ejemplo para scFv para cada muestra.

5

scFv	Media geométrica de K_i (nM) con intervalo de confianza al 95% entre paréntesis				
	IL4R humano	IL4R de cyno	scFv	IL4R humano	IL4R de cyno
Anticuerpo 1	12,0 (8,7, 16,6)	Incompleto	Anticuerpo 24	49 pM (25, 94)	0,8 (0,5, 1,0)
Anticuerpo 2	0,6 (0,5, 0,7)	4,3 (2,1, 8,9)	Anticuerpo 24PGL	65 pM	0,7
Anticuerpo 3	0,5	48,0	Anticuerpo 25	39 pM (20, 79)	1,3 (0,7, 2,7)
Anticuerpo 4	0,8 (0,4, 1,8)	6,8 (3,4, 13,6)	Anticuerpo 26	0,1	1,2
Anticuerpo 5	0,6 (0,1, 2,8)	3,8 (1,8, 8,2)	Anticuerpo 27	63 pM	2,8
Anticuerpo 6	0,3	3,5	Anticuerpo 28	94 pM	1,8
Anticuerpo 7	1,1	16,5	Anticuerpo 29	61 pM	2,4
Anticuerpo 8	0,4	9,4	Anticuerpo 30	69 pM	3,6
Anticuerpo 9	0,1 (0,1, 0,3)	12,9 (9,0, 19)	Anticuerpo 31	44 pM (26, 76)	2,2 (1,4, 3,4)
Anticuerpo 10	0,5	19,6	Anticuerpo 32	75 pM	1,3
Anticuerpo 11	0,7	26,1	Anticuerpo 33	92 pM	1,4
Anticuerpo 12	0,3	7,2	Anticuerpo 34	56 pM	1,2
Anticuerpo 13	0,3	22,2	Anticuerpo 35	71 pM	2,6
Anticuerpo 14	0,6 (0,4, 0,9)	27,7	Anticuerpo 36	0,1	5,3
Anticuerpo 15	1,0 (0,8, 1,2)	32,3	Anticuerpo 37	40 pM (30, 51)	0,8 (0,7, 1,0)
Anticuerpo 16	0,4 (0,2, 1,0)	8,7	Anticuerpo 37 GL	61 pM (40, 92)	0,7 (0,5, 1,1)
Anticuerpo 17	0,9	43,5	Anticuerpo 38	66 pM	2,7
Anticuerpo 18	0,7	56,5	Anticuerpo 39	27 pM	1,6
Anticuerpo 19	0,8 (0,4, 1,6)	18,5	Anticuerpo 40	31 pM	6,5
Anticuerpo 20	0,7 (0,6, 0,8)	4,2 (3,4, 5,3)	Anticuerpo 41	53 pM	2,7
Anticuerpo 21	31 pM (13,76)	1,0 (0,5, 1,9)	Anticuerpo 42	27 pM (16, 49)	2,5 (1,4, 4,5)
Anticuerpo 22	0,3	2,6			
Anticuerpo 23	0,2	4,8			

4.4 Inhibición de la proliferación inducida por IL-13 e IL-4 de células TF1 mediante clones optimizados

10 También se determinaron las potencias de anticuerpo de scFv purificado en el ensayo de proliferación de TF1. Los clones más potentes en el ensayo de proliferación de TF-1 se convirtieron en IgG tal como se describió anteriormente, y volvieron a someterse a prueba en el ensayo de proliferación de TF-1. En la tabla 2 se proporcionan datos de potencia de ejemplo para IgG para cada muestra.

15 Tabla 2: Potencias de ejemplo de clones mejorados cuando se sometieron a prueba en el ensayo de proliferación de células TF-1

Clon (sin línea germinal obtenida)	Cl_{50} (pM)	
	IL-4	IL-13
Anticuerpo 2	41,7 (33,2, 52,3)	171 (68,0, 429)
Anticuerpo 4	20,9 (13,5, 32,3)	58,1
Anticuerpo 7	12,3	42,7
Anticuerpo 8	7,9	22,4

Anticuerpo 9	8,88 (5,94, 13,3)	20,4 (13,9, 29,9)
Anticuerpo 10	10,1	25,4
Anticuerpo 11	18,8	32,7
Anticuerpo 12	18,2	40,7
Anticuerpo 14	3,8	27,2
Anticuerpo 15	2,8	17,8
Anticuerpo 16	6,2	19,5
Anticuerpo 19	7,6	22,4
Anticuerpo 20	31,1 (19,9, 48,6)	66,1 (34,2, 128)
Anticuerpo 13	15,7 (7,47, 33,1)	24,6
Anticuerpo 21	19,7	34,7
Anticuerpo 24	12,6 (9,5, 16,7)	30,2 (14,5,62,8)
Anticuerpo 25	9,8	23,2
Anticuerpo 31	20,2	44,2
Anticuerpo 37	10,4 (7,5, 14,5)	22,1 (11,7, 41,8)
Anticuerpo 42	20,2	42,7
12B5 *	42,7 (25,9, 70,4)	79,1 (34,7, 180)

* 12B5 = El anticuerpo de referencia se preparó según las enseñanzas del documento WO 01/92340.

4.5. Obtención de la línea germinal

- 5 Se alinearon las secuencias de aminoácidos de los dominios V_H y V_L de los anticuerpos anti-IL-4R α optimizados con las secuencias de línea germinal humana conocidas en la base de datos VBASE (MRC Centre For Protein Engineering) y se identificó la línea germinal más próxima mediante similitud de secuencia. Para los dominios V_H del linaje de anticuerpo optimizado, esto fue Vhl_DP-7_(1-46). Para los dominios V_L , esto fue V λ 1_DPL5.
- 10 Sin considerar los residuos Vernier (Foote & Winter, J Mol Biol. Mar 20:224(2):487-99, 1992), que se dejaron sin cambiar, hubo 3 cambios en las regiones de entramado de los dominios V_H y 2 cambios en los dominios V_L del anticuerpo 37, todos los cuales se invirtieron para obtener la secuencia de línea germinal más próxima para corresponder de manera idéntica con anticuerpos humanos. El anticuerpo 24 tenía un cambio en los dominios V_H y 2 cambios en los dominios V_L lejos de la coincidencia con la línea germinal humana más próxima. Los cambios en el
- 15 número de Kabat 37 en el dominio V_H y el número de Kabat 73 en el dominio V_L se invirtieron para obtener la coincidencia de línea germinal humana más próxima. El cambio de aminoácido en la posición 87 en el dominio V_L se dejó sin cambiar, para conservar potencia (anticuerpo 24PGL). La obtención de la línea germinal de estos residuos de aminoácido se llevó a cabo usando técnicas de mutagénesis dirigida al sitio convencionales con los cebadores mutagénicos apropiados.

20 Se clonó la secuencia de scFV del anticuerpo 37GL en un vector de clonación, se transformó en células Top10 de *E. coli* (F-mcrA Δ (mrr-hsdRMS-mcrBC) Φ 80lacZ Δ M15 Δ lacX74 recA1 araD139 Δ (araleu) 7697 galU galK rpsL (StrR) endA1 nupG) y se depositó en virtud del tratado de Budapest en el NCIMB (Aberdeen, Escocia) el 9 de diciembre de 2008. La referencia del clon del solicitante es "Anticuerpo 37 GL" y el número de registro del NCIMB es NCIMB

25 41600.

Entonces volvió a evaluarse la IgG con la línea germinal obtenida en el ensayo de proliferación inducida por IL-4 e IL-13 de TF-1 para confirmar que no había habido ninguna reducción de la potencia. En la tabla 3 se proporcionan potencias de ejemplo para anticuerpos con línea germinal obtenida (GL).

30 Tabla 3: Datos de potencia de ejemplo para clones optimizados con línea germinal obtenida cuando se evaluaron en el ensayo de proliferación inducida por IL-4 e IL-13 de células TF-1

Clon (con línea germinal obtenida)	CI ₅₀ (pM)	
	IL-4	IL-13
Anticuerpo 24 (PGL)	15,3 (6,63, 35,1)	55,0 (29,3, 103,1)

Anticuerpo 37 (PGL)	14,9 (7,8, 28,6)	41,7 (18,6, 93,4)
Anticuerpo 37 (FGL)	11,4 (9,8, 13,3)	21,1 (12,4, 35,9)

Datos expresados como media geométrica e intervalos de confianza al 95%

4.6 Selectividad y reactividad cruzada con especies de anticuerpos optimizados en ensayos de competencia de epítomos DELFIA®

Se estableció la reactividad cruzada con especies y la selectividad de anticuerpos frente a IL-4R α y moléculas estructuralmente relacionadas; IL13R α 1 Fc, IL13R α 2 Fc y la cadena gamma común (IL-2R γ), usando ensayos de competencia de epítomos DELFIA®. El ensayo determina la reactividad cruzada relativa midiendo la inhibición de la unión de IL-4R α HIS FLAG biotinilado (derivado de células HEK-EBNA internas) a cada anticuerpo anti-IL-4R α inmovilizado.

Se sometieron a prueba títulos de IL13R α 1 Fc, IL13R α 2 Fc y la cadena gamma común (IL-2R γ) (todos de R & D Systems) purificados en cada ensayo para establecer el perfil de especificidad para cada proteína estructuralmente relacionada, tal como se midió mediante valores de CI₅₀ en el ensayo.

Se sometieron a prueba títulos de especies de IL-4R α , incluyendo IL-4R α HIS Fc de cynomolgus (derivado de células HEK-EBNA internas), IL-4R α I75V Fc humano (AstraZeneca), IL-4R α Fc humano e IL-4R α murino (ambos de R & D Systems), en cada ensayo para establecer la reactividad cruzada con especies del anticuerpos. Se usó IL-4R α HIS FLAG humano sin biotinar como control positivo. IL-4R α HIS Fc humano y de cynomolgus, junto con IL-4R α I75V Fc humano, produjeron curvas de inhibición solapantes con valores de CI₅₀ ambiguos. No se observó ninguna inhibición para IL-4R α murino ni ninguna de las proteínas humanas relacionadas sometidas a prueba. Los resultados demuestran que el anticuerpo 37GL presenta reactividad cruzada con IL-4R α de cynomolgus e IL-4R α I75V humano, pero no se une a IL-4R α murino ni a ninguna de las proteínas humanas más relacionadas a IL-4R α humano. En la sección de materiales y métodos 4.6.1 se proporcionan detalles del protocolo.

4.6.1 Materiales y métodos – Ensayos de competencia de epítomos DELFIA®

Se adsorbió IgG purificada sobre placas de microtitulación de 96 pocillos Maxisorp (Nunc) en PBS a una concentración que dio una señal significativa cuando se añadió IL-4R α HIS FLAG humano biotinilado a aproximadamente su KD estimada para esa IgG particular. Se eliminó mediante lavado la IgG en exceso con PBS-Tween (al 0,1% v/v) y se bloquearon los pocillos con PBS-Marvel (al 3% p/v) durante 1 h. Se preparó una serie de diluciones de cada uno de los siguientes competidores en PBS, comenzando a una concentración de aproximadamente 400 veces el valor de KD de la interacción entre IL-4R α humano biotinilado y la IgG respectiva; IL-4R α Fc humano (R & D Systems, 604-4R-050), IL-4R α I75V Fc humano (AstraZeneca), IL-4R α HIS Fc de cynomolgus (interno), IL4R α Fc murino (R & D Systems 530-MR-100), cadena gamma común humana (sIL-2R γ) (R & D Systems 384-RG-050-CF), IL-13R α 1 Fc humano (R & D Systems, 146-IR-100), IL-13R α 2 Fc humano (R & D Systems, 614-IR-100). Se usó IL-4R α HIS FLAG humano sin biotinar como control positivo. A esta serie se le añadió un volumen igual de IL-4R α humano recombinante, biotinilado, a una concentración de aproximadamente 2 veces la KD (dando como resultado una serie que comenzaba a una razón de antígeno competidor:IL-R α humano biotinilado de aproximadamente 200:1). Entonces se transfirieron estas mezclas sobre la IgG bloqueada y se dejó que se equilibraran durante 1,5 h. Se retiró el antígeno no unido mediante lavado con PBS-Tween (al 0,1% v/v), mientras que se detectó el IL-4R α humano biotinilado restante mediante conjugado de estreptavidina-europio³⁺ (detección DELFIA®, PerkinElmer). Se midió la fluorescencia con resolución temporal a 620 nm en un lector de placas EnVision (PerkinElmer). Se convirtieron los datos de fluorescencia en el % de unión específica (se determinó el 100% a partir de pocillos control que contenían IL-4R α humano biotinilado pero no competidor, el 0% fue el de los pocillos que contenían IL-4R α humano biotinilado y un exceso de 1000 veces de IL-4R α humano sin biotinar). Se analizaron los datos resultantes usando el software de ajuste de la curva Prism (Graphpad) para determinar los valores de CI₅₀.

4.7 Cálculo de datos de afinidad para clones optimizados usando (BIAcore

Se determinó la afinidad de unión de muestras de IgG purificadas de un panel representativo de anticuerpos frente a IL-4R α humano y de cynomolgus mediante resonancia de plasmón superficial usando un biosensor BIAcore 2000 (BIAcore AB) esencialmente tal como se describe por Karlsson *et al.* (J. Immunol. Methods, 145(1-2):229-240, 1991). En resumen, se acopló de manera covalente proteína G (Sigma Aldrich, P4689) a la superficie de un chip sensor CM5 usando reactivos de acoplamiento de amina convencionales según las instrucciones del fabricante (BIAcore). Se usó esta superficie de proteína G para capturar una cantidad constante de anticuerpos anti-IL4R α purificados o control de isotipo a través del dominio Fc. Se hicieron pasar IL-4R α HIS FLAG humano o de cynomolgus, preparados en tampón HBS-EP (BIAcore AB), a un intervalo de concentraciones de entre 100 nM y 0,2 nM, sobre la superficie del chip sensor. Se regeneró la superficie usando glicina 10 mM, pH 1,75, entre cada inyección de anticuerpo. Se evaluaron los sensogramas resultantes usando el software BIA evaluation 4.1 y se ajustaron a un

modelo de unión de Langmuir 1:1, para proporcionar los datos de unión relativa. Se realizaron los experimentos a lo largo del transcurso de al menos tres días separados para calcular una afinidad monovalente promedio. A partir de los ajustes de datos obtenidos, se determinó que la afinidad de anticuerpo 37GL frente a IL-4R α humano y de cynomolgus era de aproximadamente 504 pM y 4,4 nM respectivamente, tal como se notifica en la tabla 4.

5 Tabla 4: Análisis cinético de ejemplo de un panel representativo de anticuerpos para la unión a IL4R α humano y de cyno

	IL4R α HIS FLAG humano			IL4R α HIS FLAG de cyno		
	Ka (M ⁻¹ s ⁻¹)	Kd (s ⁻¹)	KD (nM)	Ka (M ⁻¹ s ⁻¹)	Kd (s ⁻¹)	KD (nM)
Anticuerpo 2	6,51x10 ⁵	2,94x10 ⁻³	4,51	9,67x10 ⁴	4,59x10 ⁻³	47,5
Anticuerpo 9	5,43x10 ⁵	2,29x10 ⁻⁴	0,422	1,31x10 ⁵	1,63x10 ⁻²	124
Anticuerpo 20	6,98x10 ⁵	8,73x10 ⁻⁴	1,25	1,63x10 ⁵	4,52x10 ⁻³	27,7
Anticuerpo 37	6,40x10 ⁵	1,62x10 ⁻⁴	0,255 (0,313, 0,250, 0,203)	2,43x10 ⁵	6,88x10 ⁻⁴	2,97 (2,59, 2,36,3,96)
Anticuerpo 37 GL	6,88x10 ⁵	3,46x10 ⁻⁴	0,504 (0,533, 0,531, 0,459)	2,44x10 ⁵	1,08x10 ⁻³	4,41 (4,67, 4,34, 4,41)

10 Ejemplo 5. Mapeo de epítomos de la interacción IL-4R α :anticuerpo usando dominios extracelulares de IL4Ra humano/de ratón quiméricos

5.1 Generación de moléculas de IL-4R α quiméricas con intercambio de dominio completo.

15 Los elementos de unión se unen fuertemente a IL-4R α humano pero de manera extremadamente escasa, casi imperceptible, a IL-4R α de ratón. Usando esta propiedad, se generaron moléculas de IL-4R α quiméricas para el mapeo de epítomos. Se crearon quimeras de intercambio de dominio completo sustituyendo el dominio 1 (D1) (M1-E119) o el dominio 2 (D2) (H120-F229) del ectodominio de IL-4R α humano por la secuencia de IL-4R α de ratón correspondiente. Se generaron quimeras de intercambio de bucle sustituyendo regiones de bucle que se sabe que interaccionan con IL4 (Hage *et al.*, Cell 97:271-281, 1999) de IL-4R α humano por regiones correspondientes de IL-4R α de ratón. Se usó un ensayo de competencia HTRF (fluorescencia con resolución temporal homogénea) para determinar las quimeras que se unen a anticuerpo. En el ensayo, el anticuerpo marcado con criptato de Eu³⁺ interaccionó con IL-4R α humano marcado con biotina. Se detectó la interacción mediante una señal de FRET (transferencia de energía de fluorescencia por resonancia) entre criptato de Eu³⁺ y estreptavidina marcada con XL665 (Mathis *et al.*, Clin Chem 41: 1391-1397, 1995).

5.1.1 Materiales y métodos – Clonación, expresión y purificación de quimeras

Se sintetizaron moléculas de ADNc que codificaban para quimeras de dominio extracelular de IL-4R α humano (residuos de aminoácido 1-229, NP_000409) y dominio extracelular de IL-4R α de ratón (residuos de aminoácido 1-230, NP_001008700) mediante clonación por PCR con extensión de cebador y se clonaron en pDONR221 (n.º de catálogo de Invitrogen 12536-017). Entonces se transfirieron los fragmentos de ADNc que codificaban para las quimeras de dominio extracelular de IL-4R α al vector de expresión en mamíferos pDEST12.2 (Invitrogen) usando la enzima LR Gateway Clonase II según las instrucciones del fabricante (n.º de catálogo de Invitrogen 12538-120). El vector pDEST12.2 se había modificado para contener una etiqueta FLAG de 10xhis (DYKDDDDKAAHHHHHHHHHH; por ejemplo, véase la SEQ ID NO: 460, posiciones 252-261) en marco con el gen de interés insertado, y también mediante inserción del origen de replicación oriP del vector pCEP4 (n.º de catálogo de Invitrogen V044-50) permitiendo la replicación del plásmido episómico tras la transfección en líneas celulares que expresaban el producto génico de EBNA-1 (tales como células HEK293-EBNA). Se purificó la proteína expresada en sobrenadante de células HEK293-EBNA usando cromatografía de afinidad de Ni-NTA (columna Histrap HP (n.º de catálogo de GE Healthcare 17-5248-02)) seguido por cromatografía de exclusión molecular (columna Superdex 200 (n.º de catálogo de GE Healthcare 17-1069-01)).

La secuencia del dominio extracelular de IL-4R α humano (posiciones 1-229; y lo mismo en NP_000409), secuencia codificada por vector (posiciones 230-241), etiqueta FLAG (posiciones 242-249) y etiqueta de 10xhis (posiciones 252-261) se da a conocer en SEQ ID NO: 460. La secuencia del dominio extracelular de IL-4R α murino (posiciones 1-230; y lo mismo en NP_001008700), secuencia codificada por vector (posiciones 233-242), etiqueta FLAG (posiciones 243-250) y etiqueta de 10xhis (posiciones 253-262) se da a conocer en SEQ ID NO: 461.

5.1.2 Unión de anticuerpo a quimeras de IL-4R α

Se marcó el anticuerpo con criptato, con el kit de marcaje con criptato de Eu³⁺ según las instrucciones del fabricante (n.º de catálogo de CisBio International 62EUS PEA) y se marcó IL-4R α /Fc (n.º de catálogo de R&D Systems 604-4R-050) con biotina con EZ Link NHS-Biotin según las instrucciones del fabricante (n.º de catálogo de Perbio 20217).

Las condiciones del ensayo fueron anticuerpo marcado con criptato 0,4 nM, IL-4R α /Fc marcado con biotina 0,25 nM, estreptavidina XL665 2,5 nM (n.º de catálogo de CisBio International 611SAXLB) en 1 x DPBS, BSA al 0,1%, fluoruro de potasio 0,4 M en un volumen total de 20 μ l en una placa de microtitulación de 384 pocillos (Greiner). Al ensayo se le añadió una serie de diluciones (desde 1000 nM hasta 0,017 nM) de proteínas de prueba y se incubó el ensayo durante la noche a 4°C. Se detectó la señal de FRET usando un lector de placas EnVision de PerkinElmer usando un filtro de excitación de 320 nm y filtros de emisión de 620 nm y 665 nm. Se calcularon los resultados a partir de la razón de 665/620 como porcentaje de unión específica (señal sin antígeno competidor). Se analizaron los resultados con Prism (software de GraphPad) usando el modelo de respuesta a la dosis sigmoidea.

5.2 Resultados

Se sometió a prueba la unión al anticuerpo de moléculas quiméricas en un ensayo de competencia HTRF (fluorescencia con resolución temporal homogénea). Las moléculas que se unían al anticuerpo en el mismo paratopo que IL-4R α humano inhibían la interacción de unión, conduciendo a una reducción de la señal. A partir de curvas de inhibición se calcularon valores de CI_{50} para IL-4R α humano, IL-4R α de ratón y moléculas quiméricas (tabla 5). Si una molécula no inhibía completamente la unión se calculó el porcentaje de inhibición observado a la mayor concentración. Las quimeras que dieron valores de CI_{50} similares a IL-4R α humano nativo todavía contenían el epítipo. Las quimeras que no inhibieron completamente la unión de IL-4R α al anticuerpo, o mostraron un valor de CI_{50} aumentado, no contenían el epítipo completo. Estos datos permitieron la localización del epítipo del anticuerpo.

Tabla 5: CI_{50} (en nM) de moléculas de IL-4R α quiméricas que compiten con IL-4R α humano por la unión al anticuerpo. Se sometieron a prueba quimeras compuestas por secuencia de aminoácidos de IL-4R α humano (NP_000409) y de ratón (NP_001008700) para determinar la capacidad para competir con IL-4R α humano en la unión al anticuerpo. Se calcularon los valores de CI_{50} cuando se obtuvo una curva de competencia completa.* Cuando la quimera no logró inhibir completamente la unión de IL-4R α humano al anticuerpo, se muestra el porcentaje de inhibición observado a la mayor concentración de quimera (1000 nM).

Quimera	Secuencia de NP_000409	Secuencia de NP_001008700	CI_{50} (nM) en ensayo de competencia
HuIL-4R α	M1-F229		0,673
MoIL-4R α		M1-L230	45% de inhibición*
HuD1MoD2IL-4R α	M1-E119	N121-L230	3,4
MoD1HuD2IL-4R α	H120-F229	M1-G120	34% de inhibición*
MoLoop1HuIL-4R α	M1-Y38; S42-F229	I39-T41	1,9
MoLoop2HuIL-4R α	M1-L64; T73-F229	M65-L73	23
MoLoop3HuIL-4R α	M1-L88; Y99-F229	E90-R99	58% de inhibición*
MoLoop4HuIL-4R α	M1-W143; N151-F229	N145-N151	0,663
MoLoop5HuIL-4R α	M1-W204; T211-F229	S206-G211	1,4
AllMoLoopsHuIL-4R α	M1-Y38; S42-L88; Y99-W143; N151-W204; T211-F229	I39-T41; M65-173; E90-R99; N 145-N151; S206-G211	41% de inhibición*

La unión de quimeras de IL-4R α humano/de ratón quiméricas ha permitido la localización del epítipo de IL-4R α humano al que se une el anticuerpo. Las quimeras de intercambio de dominio completo localizaron el epítipo en D1 de IL-4R α humano (residuos M1-E119) ya que la quimera D1 humano-D2 de ratón podía competir con IL-4R α humano mientras que la quimera D1 de ratón-D2 humano no logró inhibir completamente la unión de IL-4R α humano (tabla 5). El epítipo está compuesto casi totalmente por regiones de bucle ya que la quimera AllMoLoops y MoIL-4R α muestran un porcentaje de inhibición muy similar (tabla 5).

IL-4R α humano contiene cinco regiones de bucle, que están en estrecha proximidad a IL4 en una estructura cristalina (Hage *et al.*, Cell 97:271-281, 1999). Las quimeras de intercambio de bucle permitieron la localización del epítipo de IL-4R α humano en un componente mayoritario en el bucle 3 (residuos L89-N98) y un componente minoritario en el bucle 2 (residuos V65-H72). Las quimeras sin el bucle 3 humano no lograron inhibir la unión de IL-4R α humano al anticuerpo y las quimeras sin el bucle 2 dieron una CI_{50} 100 veces mayor que IL-4R α humano (tabla 5). De manera compatible con los datos de intercambio de dominio, tanto el bucle 2 como el bucle 3 están ubicados en D1 (Hage *et al.*, Cell 97:271-281, 1999).

A partir de estos datos se localizó el epítipo del anticuerpo en un epítipo discontinuo de 18 aminoácidos en dos

regiones de bucle de IL-4R α humano; V65-H72 y L89-N98.

5.3 Localización adicional del epítipo de IL-4R α del anticuerpo usando mutantes de MoLoop2HulL-4R α y MoLoop3HulL-4R α

Para localizar residuos importantes del epítipo del anticuerpo de IL-4R α humano, se generaron mutantes de MoLoop2HulL-4R α y MoLoop3HulL-4R α y se sometieron a prueba para determinar la actividad en un ensayo de competencia HTRF.

Se mutó MoLoop2HulL-4R α (tabla 5) para convertir residuos de ratón de nuevo en residuos humanos. Cuando se mutaron residuos importantes para el epítipo, los valores de CI_{50} fueron menores que los de MoLoop2HulL-4R α (tabla 6). Tres mutantes (constructos EM 18, EM22 y EM23) dieron valores de CI_{50} similares a MoLoop2HulL-4R α (tabla 6). Además, cuando se colocan residuos de ratón N72 y L73 en IL-4R α humano, la molécula quimérica resultante puede inhibir fuertemente la interacción IL-4R α humano/anticuerpo (tabla 6). Estos datos sugieren que los residuos V65, A71 y H72 de IL-4R α humano no son partes importantes del epítipo de anticuerpo.

Los tres residuos de ratón restantes del bucle 2 (F67, E68, F69) corresponden a dos residuos humanos (L67, L68). En mutantes de MoLoop2HulL-4R α en los que cualquiera de los dos residuos de fenilalanina de ratón se sustituye por un residuo de lisina humano, la CI_{50} se reduce (tabla 6). Cuando se elimina E68 de ratón de MoLoop2HulL-4R α , también se reduce la CI_{50} lo que sugiere que el residuo ácido de ácido glutámico de ratón en el bucle 2 está bloqueando parte del epítipo del anticuerpo. Además, cuando se colocan los tres residuos de ratón (F67, E68, F69) en IL-4R α humano, la quimera sólo inhibe débilmente la interacción IL-4R α humano/anticuerpo (tabla 6). Estos datos muestran que los residuos humanos L67 y L68 son parte del epítipo de unión al anticuerpo de IL-4R α humano.

Tabla 6: CI_{50} (en nM) de moléculas de IL-4R α quiméricas que compiten con IL-4R α humano por la unión al anticuerpo. Se sometieron a prueba quimeras compuestas por aminoácidos M1-L64 y T73-F229 de IL-4R α humano (NP_000409) con diferentes regiones de bucle 2 para determinar la capacidad para competir con IL-4R α humano en la unión al anticuerpo. Los residuos conservados entre ser humano y ratón se muestran en minúsculas, los residuos humanos diferentes de los residuos de ratón se muestran en mayúsculas, con cursiva y en negrita, y los residuos de ratón diferentes de los residuos humanos se muestran en mayúsculas simples. Se calcularon los valores de CI_{50} cuando se obtuvo una curva de competencia completa.

Nombre del constructo	Secuencia del bucle 2	CI_{50} (nM) en el ensayo de competencia
IL-4R α humano	VfL-LseAH	0,673
MoLoop2HulL-4R α	MfFEFseNL	25
EM18	VfFEFseNL	20
EM19	MfLEFseNL	4,5
EM20	MfF-FseNL	3,8
EM21	MfFELseNL	5,7
EM22	MfFEFseAL	19
EM23	MfFEFseNH	56
EM24	VfFEFseAH	13
EM25	VfL-LseNL	0,448

Para el bucle 3, se construyeron mutantes de IL-4R α humano en los que se cambiaron residuos individuales por residuos de ratón (tabla 7). Se observa una CI_{50} menor que la de IL-4R α humano cuando se mutan residuos importantes para el epítipo.

Dos mutantes redujeron drásticamente la capacidad para bloquear la interacción IL-4R α humano/anticuerpo, lo que demuestra que son parte del epítipo. Cuando se muta D92 de IL-4R α humano por R (en el mutante EM03), la proteína mutante no puede bloquear la interacción IL-4R α /anticuerpo a 1000 nM. Cuando se muta V93 de IL-4R α humano por P (en el mutante EM04), el valor de CI_{50} es 20 veces mayor que el de IL-4R α humano (tabla 7). En comparación, los mutantes de IL-4R α humano L89E, D91N, S95Q, A96V y N98R (quimeras EM01, EM02, EM05, EM06 y EM07) dieron todos valores de CI_{50} similares a IL-4R α humano (tabla 3). Estos datos sugieren que el epítipo del anticuerpo incluye D92 y V93 de IL-4R α humano y que D92 es el residuo más importante en la interacción IL-4R α humano/anticuerpo.

Tabla 7: CI_{50} (en nM) de moléculas de IL-4R α quiméricas que compiten con IL-4R α humano por la unión al

- 5 anticuerpo. Se sometieron a prueba quimeras compuestas por los aminoácidos M1-L88 e Y99-F229 de IL-4R α humano (NP_000409) con diferentes regiones de bucle 3 para determinar la capacidad para competir con IL-4R α humano en la unión al anticuerpo. Los residuos conservados entre ser humano y ratón se muestran en minúsculas, los residuos humanos diferentes de los residuos de ratón se muestran en mayúsculas, con cursiva y en negrita, y los residuos de ratón diferentes de residuos humanos se muestran en mayúsculas simples. Se calcularon los valores de CI₅₀ cuando se obtuvo una curva de competencia completa.* Cuando la quimera no logró inhibir completamente la unión de IL-4R α humano al anticuerpo, se muestra el porcentaje de inhibición observado a la mayor concentración de quimera (1000 nM).

Nombre del constructo	Secuencia del bucle 3	CI ₅₀ (nM) en el ensayo de competencia
IL-4R α humano	LmDDVvSAdN	0,673
MoLoop3HuIL-4R α	EmNRPvQSdR	45% de inhibición*
EM01	Em DDVvSAdN	0,71
EM02	LmNDVvSAdN	2,25
EM03	LmDRVvSAdN	29% de inhibición*
EM04	LmDDPvSAdN	15
EM05	LmDDVvQAdN	1,65
EM06	LmDDVvSSdN	3,25
EM07	LmDDVvSAdR	1,41

- 10 El intercambio de dominio y la mutagénesis han localizado el epítipo del anticuerpo en los bucles 2 (residuos 65 a 72) y 3 (residuos 89 - 98) de IL-4R α humano. El epítipo puede localizarse adicionalmente en los residuos de aminoácido L67 y L68 del bucle 2 y D92 y V93 del bucle 3 (véase SEQ ID NO: 454 para la ubicación de los residuos 67, 68, 92 y 93).
- 15 Los anticuerpos de la invención también tienen reactividad cruzada con IL-4R α de mono cynomolgus. Resulta de interés el hecho de que los residuos D92 y V93 del epítipo también están presentes en IL-4R α de mono cynomolgus.

Secuencias

- 20 Se muestran secuencias de elementos de unión de la invención en la lista de secuencias adjunta, en la que SEQ ID No corresponden a lo siguiente:

Secuencia	Descripción	Secuencia	Descripción
1	ADN de VH del anticuerpo 1	232	PRT de VH del anticuerpo 24
2	PRT de VH del anticuerpo 1	233	PRT de CDR1 del anticuerpo 24
3	PRT de CDR1 del anticuerpo 1	234	PRT de CDR2 del anticuerpo 24
4	PRT de CDR2 del anticuerpo 1	235	PRT de CDR3 del anticuerpo 24
5	PRT de CDR3 del anticuerpo 1	236	ADN de VL del anticuerpo 24
6	ADN de VL del anticuerpo 1	237	PRT de VL del anticuerpo 24
7	PRT de VL del anticuerpo 1	238	PRT de CDR1 del anticuerpo 24
8	PRT de CDR1 del anticuerpo 1	239	PRT de CDR2 del anticuerpo 24
9	PRT de CDR2 del anticuerpo 1	240	PRT de CDR3 del anticuerpo 24
10	PRT de CDR3 del anticuerpo 1	241	ADN de VH del anticuerpo 25
11	ADN de VH del anticuerpo 2	242	PRT de VH del anticuerpo 25
12	PRT de VH del anticuerpo 2	243	PRT de CDR1 del anticuerpo 25
13	PRT de CDR1 del anticuerpo 2	244	PRT de CDR2 del anticuerpo 25
14	PRT de CDR2 del anticuerpo 2	245	PRT de CDR3 del anticuerpo 25
15	PRT de CDR3 del anticuerpo 2	246	ADN de VL del anticuerpo 25

16	ADN de VL del anticuerpo 2	247	PRT de VL del anticuerpo 25
17	PRT de VL del anticuerpo 2	248	PRT de CDR1 del anticuerpo 25
18	PRT de CDR1 del anticuerpo 2	249	PRT de CDR2 del anticuerpo 25
19	PRT de CDR2 del anticuerpo 2	250	PRT de CDR3 del anticuerpo 25
20	PRT de CDR3 del anticuerpo 2	251	ADN de VH del anticuerpo 26
21	ADN de VH del anticuerpo 3	252	PRT de VH del anticuerpo 26
22	PRT de VH del anticuerpo 3	253	PRT de CDR1 del anticuerpo 26
23	PRT de CDR1 del anticuerpo 3	254	PRT de CDR2 del anticuerpo 26
24	PRT de CDR2 del anticuerpo 3	255	PRT de CDR3 del anticuerpo 26
25	PRT de CDR3 del anticuerpo 3	256	ADN de VL del anticuerpo 26
26	ADN de VL del anticuerpo 3	257	PRT de VL del anticuerpo 26
27	PRT de VL del anticuerpo 3	258	PRT de CDR1 del anticuerpo 26
28	PRT de CDR1 del anticuerpo 3	259	PRT de CDR2 del anticuerpo 26
29	PRT de CDR2 del anticuerpo 3	260	PRT de CDR3 del anticuerpo 26
30	PRT de CDR3 del anticuerpo 3	261	ADN de VH del anticuerpo 27
31	ADN de VH del anticuerpo 4	262	PRT de VH del anticuerpo 27
32	PRT de VH del anticuerpo 4	263	PRT de CDR1 del anticuerpo 27
33	PRT de CDR1 del anticuerpo 4	264	PRT de CDR2 del anticuerpo 27
34	PRT de CDR2 del anticuerpo 4	265	PRT de CDR3 del anticuerpo 27
35	PRT de CDR3 del anticuerpo 4	266	ADN de VL del anticuerpo 27
36	ADN de VL del anticuerpo 4	267	PRT de VL del anticuerpo 27
37	PRT de VL del anticuerpo 4	268	PRT de CDR1 del anticuerpo 27
38	PRT de CDR1 del anticuerpo 4	269	PRT de CDR2 del anticuerpo 27
39	PRT de CDR2 del anticuerpo 4	270	PRT de CDR3 del anticuerpo 27
40	PRT de CDR3 del anticuerpo 4	271	ADN de VH del anticuerpo 28
41	ADN de VH del anticuerpo 5	272	PRT de VH del anticuerpo 28
42	PRT de VH del anticuerpo 5	273	PRT de CDR1 del anticuerpo 28
43	PRT de CDR1 del anticuerpo 5	274	PRT de CDR2 del anticuerpo 28
44	PRT de CDR2 del anticuerpo 5	275	PRT de CDR3 del anticuerpo 28
45	PRT de CDR3 del anticuerpo 5	276	ADN de VL del anticuerpo 28
46	ADN de VL del anticuerpo 5	277	PRT de VL del anticuerpo 28
47	PRT de VL del anticuerpo 5	278	PRT de CDR1 del anticuerpo 28
48	PRT de CDR1 del anticuerpo 5	279	PRT de CDR2 del anticuerpo 28
49	PRT de CDR2 del anticuerpo 5	280	PRT de CDR3 del anticuerpo 28
50	PRT de CDR3 del anticuerpo 5	281	ADN de VH del anticuerpo 29
51	ADN de VH del anticuerpo 6	282	PRT de VH del anticuerpo 29
52	PRT de VH del anticuerpo 6	283	PRT de CDR1 del anticuerpo 29
53	PRT de CDR1 del anticuerpo 6	284	PRT de CDR2 del anticuerpo 29
54	PRT de CDR2 del anticuerpo 6	285	PRT de CDR3 del anticuerpo 29
55	PRT de CDR3 del anticuerpo 6	286	ADN de VL del anticuerpo 29
56	ADN de VL del anticuerpo 6	287	PRT de VL del anticuerpo 29

57	PRT de VL del anticuerpo 6	288	PRT de CDR1 del anticuerpo 29
58	PRT de CDR1 del anticuerpo 6	289	PRT de CDR2 del anticuerpo 29
59	PRT de CDR2 del anticuerpo 6	290	PRT de CDR3 del anticuerpo 29
60	PRT de CDR3 del anticuerpo 6	291	ADN de VH del anticuerpo 30
61	ADN de VH del anticuerpo 7	292	PRT de VH del anticuerpo 30
62	PRT de VH del anticuerpo 7	293	PRT de CDR1 del anticuerpo 30
63	PRT de CDR1 del anticuerpo 7	294	PRT de CDR2 del anticuerpo 30
64	PRT de CDR2 del anticuerpo 7	295	PRT de CDR3 del anticuerpo 30
65	PRT de CDR3 del anticuerpo 7	296	ADN de VL del anticuerpo 30
66	ADN de VL del anticuerpo 7	297	PRT de VL del anticuerpo 30
67	PRT de VL del anticuerpo 7	298	PRT de CDR1 del anticuerpo 30
68	PRT de CDR1 del anticuerpo 7	299	PRT de CDR2 del anticuerpo 30
69	PRT de CDR2 del anticuerpo 7	300	PRT de CDR3 del anticuerpo 30
70	PRT de CDR3 del anticuerpo 7	301	ADN de VH del anticuerpo 31
71	ADN de VH del anticuerpo 8	302	PRT de VH del anticuerpo 31
72	PRT de VH del anticuerpo 8	303	PRT de CDR1 del anticuerpo 31
73	PRT de CDR1 del anticuerpo 8	304	PRT de CDR2 del anticuerpo 31
74	PRT de CDR2 del anticuerpo 8	305	PRT de CDR3 del anticuerpo 31
75	PRT de CDR3 del anticuerpo 8	306	ADN de VL del anticuerpo 31
76	ADN de VL del anticuerpo 8	307	PRT de VL del anticuerpo 31
77	PRT de VL del anticuerpo 8	308	PRT de CDR1 del anticuerpo 31
78	PRT de CDR1 del anticuerpo 8	309	PRT de CDR2 del anticuerpo 31
79	PRT de CDR2 del anticuerpo 8	310	PRT de CDR3 del anticuerpo 31
80	PRT de CDR3 del anticuerpo 8	311	ADN de VH del anticuerpo 32
81	ADN de VH del anticuerpo 9	312	PRT de VH del anticuerpo 32
82	PRT de VH del anticuerpo 9	313	PRT de CDR1 del anticuerpo 32
83	PRT de CDR1 del anticuerpo 9	314	PRT de CDR2 del anticuerpo 32
84	PRT de CDR2 del anticuerpo 9	315	PRT de CDR3 del anticuerpo 32
85	PRT de CDR3 del anticuerpo 9	316	ADN de VL del anticuerpo 32
86	ADN de VL del anticuerpo 9	317	PRT de VL del anticuerpo 32
87	PRT de VL del anticuerpo 9	318	PRT de CDR1 del anticuerpo 32
88	PRT de CDR1 del anticuerpo 9	319	PRT de CDR2 del anticuerpo 32
89	PRT de CDR2 del anticuerpo 9	320	PRT de CDR3 del anticuerpo 32
90	PRT de CDR3 del anticuerpo 9	321	ADN de VH del anticuerpo 33
91	ADN de VH del anticuerpo 10	322	PRT de VH del anticuerpo 33
92	PRT de VH del anticuerpo 10	323	PRT de CDR1 del anticuerpo 33
93	PRT de CDR1 del anticuerpo 10	324	PRT de CDR2 del anticuerpo 33
94	PRT de CDR2 del anticuerpo 10	325	PRT de CDR3 del anticuerpo 33
95	PRT de CDR3 del anticuerpo 10	326	ADN de VL del anticuerpo 33
96	ADN de VL del anticuerpo 10	327	PRT de VL del anticuerpo 33
97	PRT de VL del anticuerpo 10	328	PRT de CDR1 del anticuerpo 33

98	PRT de CDR1 del anticuerpo 10	329	PRT de CDR2 del anticuerpo 33
99	PRT de CDR2 del anticuerpo 10	330	PRT de CDR3 del anticuerpo 33
100	PRT de CDR3 del anticuerpo 10	331	ADN de VH del anticuerpo 34
101	ADN de VH del anticuerpo 11	332	PRT de VH del anticuerpo 34
102	PRT de VH del anticuerpo 11	333	PRT de CDR1 del anticuerpo 34
103	PRT de CDR1 del anticuerpo 11	334	PRT de CDR2 del anticuerpo 34
104	PRT de CDR2 del anticuerpo 11	335	PRT de CDR3 del anticuerpo 34
105	PRT de CDR3 del anticuerpo 11	336	ADN de VL del anticuerpo 34
106	ADN de VL del anticuerpo 11	337	PRT de VL del anticuerpo 34
107	PRT de VL del anticuerpo 11	338	PRT de CDR1 del anticuerpo 34
108	PRT de CDR1 del anticuerpo 11	339	PRT de CDR2 del anticuerpo 34
109	PRT de CDR2 del anticuerpo 11	340	PRT de CDR3 del anticuerpo 34
110	PRT de CDR3 del anticuerpo 11	341	ADN de VH del anticuerpo 35
111	ADN de VH del anticuerpo 12	342	PRT de VH del anticuerpo 35
112	PRT de VH del anticuerpo 12	343	PRT de CDR1 del anticuerpo 35
113	PRT de CDR1 del anticuerpo 12	344	PRT de CDR2 del anticuerpo 35
114	PRT de CDR2 del anticuerpo 12	345	PRT de CDR3 del anticuerpo 35
115	PRT de CDR3 del anticuerpo 12	346	ADN de VL del anticuerpo 35
116	ADN de VL del anticuerpo 12	347	PRT de VL del anticuerpo 35
117	PRT de VL del anticuerpo 12	348	PRT de CDR1 del anticuerpo 35
118	PRT de CDR1 del anticuerpo 12	349	PRT de CDR2 del anticuerpo 35
119	PRT de CDR2 del anticuerpo 12	350	PRT de CDR3 del anticuerpo 35
120	PRT de CDR3 del anticuerpo 12	351	ADN de VH del anticuerpo 36
121	ADN de VH del anticuerpo 13	352	PRT de VH del anticuerpo 36
122	PRT de VH del anticuerpo 13	353	PRT de CDR1 del anticuerpo 36
123	PRT de CDR1 del anticuerpo 13	354	PRT de CDR2 del anticuerpo 36
124	PRT de CDR2 del anticuerpo 13	355	PRT de CDR3 del anticuerpo 36
125	PRT de CDR3 del anticuerpo 13	356	ADN de VL del anticuerpo 36
126	ADN de VL del anticuerpo 13	357	PRT de VL del anticuerpo 36
127	PRT de VL del anticuerpo 13	358	PRT de CDR1 del anticuerpo 36
128	PRT de CDR1 del anticuerpo 13	359	PRT de CDR2 del anticuerpo 36
129	PRT de CDR2 del anticuerpo 13	360	PRT de CDR3 del anticuerpo 36
130	PRT de CDR3 del anticuerpo 13	361	ADN de VH del anticuerpo 37
131	ADN de VH del anticuerpo 14	362	PRT de VH del anticuerpo 37
132	PRT de VH del anticuerpo 14	363	PRT de CDR1 del anticuerpo 37
133	PRT de CDR1 del anticuerpo 14	364	PRT de CDR2 del anticuerpo 37
134	PRT de CDR2 del anticuerpo 14	365	PRT de CDR3 del anticuerpo 37
135	PRT de CDR3 del anticuerpo 14	366	ADN de VL del anticuerpo 37
136	ADN de VL del anticuerpo 14	367	PRT de VL del anticuerpo 37
137	PRT de VL del anticuerpo 14	368	PRT de CDR1 del anticuerpo 37
138	PRT de CDR1 del anticuerpo 14	369	PRT de CDR2 del anticuerpo 37

139	PRT de CDR2 del anticuerpo 14	370	PRT de CDR3 del anticuerpo 37
140	PRT de CDR3 del anticuerpo 14	371	ADN de VH del anticuerpo 38
141	ADN de VH del anticuerpo 15	372	PRT de VH del anticuerpo 38
142	PRT de VH del anticuerpo 15	373	PRT de CDR1 del anticuerpo 38
143	PRT de CDR1 del anticuerpo 15	374	PRT de CDR2 del anticuerpo 38
144	PRT de CDR2 del anticuerpo 15	375	PRT de CDR3 del anticuerpo 38
145	PRT de CDR3 del anticuerpo 15	376	ADN de VL del anticuerpo 38
146	ADN de VL del anticuerpo 15	377	PRT de VL del anticuerpo 38
147	PRT de VL del anticuerpo 15	378	PRT de CDR1 del anticuerpo 38
148	PRT de CDR1 del anticuerpo 15	379	PRT de CDR2 del anticuerpo 38
149	PRT de CDR2 del anticuerpo 15	380	PRT de CDR3 del anticuerpo 38
150	PRT de CDR3 del anticuerpo 15	381	ADN de VH del anticuerpo 39
151	ADN de VH del anticuerpo 16	382	PRT de VH del anticuerpo 39
152	PRT de VH del anticuerpo 16	383	PRT de CDR1 del anticuerpo 39
153	PRT de CDR1 del anticuerpo 16	384	PRT de CDR2 del anticuerpo 39
154	PRT de CDR2 del anticuerpo 16	385	PRT de CDR3 del anticuerpo 39
155	PRT de CDR3 del anticuerpo 16	386	ADN de VL del anticuerpo 39
156	ADN de VL del anticuerpo 16	387	PRT de VL del anticuerpo 39
157	PRT de VL del anticuerpo 16	388	PRT de CDR1 del anticuerpo 39
158	PRT de CDR1 del anticuerpo 16	389	PRT de CDR2 del anticuerpo 39
159	PRT de CDR2 del anticuerpo 16	390	PRT de CDR3 del anticuerpo 39
160	PRT de CDR3 del anticuerpo 16	391	ADN de VH del anticuerpo 40
161	ADN de VH del anticuerpo 17	392	PRT de VH del anticuerpo 40
162	PRT de VH del anticuerpo 17	393	PRT de CDR1 del anticuerpo 40
163	PRT de CDR1 del anticuerpo 17	394	PRT de CDR2 del anticuerpo 40
164	PRT de CDR2 del anticuerpo 17	395	PRT de CDR3 del anticuerpo 40
165	PRT de CDR3 del anticuerpo 17	396	ADN de VL del anticuerpo 40
166	ADN de VL del anticuerpo 17	397	PRT de VL del anticuerpo 40
167	PRT de VL del anticuerpo 17	398	PRT de CDR1 del anticuerpo 40
168	PRT de CDR1 del anticuerpo 17	399	PRT de CDR2 del anticuerpo 40
169	PRT de CDR2 del anticuerpo 17	400	PRT de CDR3 del anticuerpo 40
170	PRT de CDR3 del anticuerpo 17	401	ADN de VH del anticuerpo 41
171	ADN de VH del anticuerpo 18	402	PRT de VH del anticuerpo 41
172	PRT de VH del anticuerpo 18	403	PRT de CDR1 del anticuerpo 41
173	PRT de CDR1 del anticuerpo 18	404	PRT de CDR2 del anticuerpo 41
174	PRT de CDR2 del anticuerpo 18	405	PRT de CDR3 del anticuerpo 41
175	PRT de CDR3 del anticuerpo 18	406	ADN de VL del anticuerpo 41
176	ADN de VL del anticuerpo 18	407	PRT de VL del anticuerpo 41
177	PRT de VL del anticuerpo 18	408	PRT de CDR1 del anticuerpo 41
178	PRT de CDR1 del anticuerpo 18	409	PRT de CDR2 del anticuerpo 41
179	PRT de CDR2 del anticuerpo 18	410	PRT de CDR3 del anticuerpo 41

180	PRT de CDR3 del anticuerpo 18	411	ADN de VH del anticuerpo 42
181	ADN de VH del anticuerpo 19	412	PRT de VH del anticuerpo 42
182	PRT de VH del anticuerpo 19	413	PRT de CDR1 del anticuerpo 42
183	PRT de CDR1 del anticuerpo 19	414	PRT de CDR2 del anticuerpo 42
184	PRT de CDR2 del anticuerpo 19	415	PRT de CDR3 del anticuerpo 42
185	PRT de CDR3 del anticuerpo 19	416	ADN de VL del anticuerpo 42
186	ADN de VL del anticuerpo 19	417	PRT de VL del anticuerpo 42
187	PRT de VL del anticuerpo 19	418	PRT de CDR1 del anticuerpo 42
188	PRT de CDR1 del anticuerpo 19	419	PRT de CDR2 del anticuerpo 42
189	PRT de CDR2 del anticuerpo 19	420	PRT de CDR3 del anticuerpo 42
190	PRT de CDR3 del anticuerpo 19	421	ADN de PGLVH del anticuerpo 24
191	ADN de VH del anticuerpo 20	422	PRT de PGLVH del anticuerpo 24
192	PRT de VH del anticuerpo 20	423	PRT de PGLCDR1 del anticuerpo 24
193	PRT de CDR1 del anticuerpo 20	424	PRT de PGLCDR2 del anticuerpo 24
194	PRT de CDR2 del anticuerpo 20	425	PRT de PGLCDR3 del anticuerpo 24
195	PRT de CDR3 del anticuerpo 20	426	ADN de PGLVL del anticuerpo 24
196	ADN de VL del anticuerpo 20	427	PRT de PGLVL del anticuerpo 24
197	PRT de VL del anticuerpo 20	428	PRT de PGLCDR1 del anticuerpo 24
198	PRT de CDR1 del anticuerpo 20	429	PRT de PGLCDR2 del anticuerpo 24
199	PRT de CDR2 del anticuerpo 20	430	PRT de PGLCDR3 del anticuerpo 24
200	PRT de CDR3 del anticuerpo 20	431	ADN de GLVH del anticuerpo 24
201	ADN de VH del anticuerpo 21	432	PRT de GLVH del anticuerpo 24
202	PRT de VH del anticuerpo 21	433	PRT de GLCDR1 del anticuerpo 24
203	PRT de CDR1 del anticuerpo 21	434	PRT de GLCDR2 del anticuerpo 24
204	PRT de CDR2 del anticuerpo 21	435	PRT de GLCDR3 del anticuerpo 24
205	PRT de CDR3 del anticuerpo 21	436	ADN de GLVL del anticuerpo 24
206	ADN de VL del anticuerpo 21	437	PRT de GLVL del anticuerpo 24
207	PRT de VL del anticuerpo 21	438	PRT de GLCDR1 del anticuerpo 24
208	PRT de CDR1 del anticuerpo 21	439	PRT de GLCDR2 del anticuerpo 24
209	PRT de CDR2 del anticuerpo 21	440	PRT de GLCDR3 del anticuerpo 24
210	PRT de CDR3 del anticuerpo 21	441	ADN de GLVH del anticuerpo 37
211	ADN de VH del anticuerpo 22	442	PRT de GLVH del anticuerpo 37
212	PRT de VH del anticuerpo 22	443	PRT de GLCDR1 del anticuerpo 37
213	PRT de CDR1 del anticuerpo 22	444	PRT de GLCDR2 del anticuerpo 37
214	PRT de CDR2 del anticuerpo 22	445	PRT de GLCDR3 del anticuerpo 37
215	PRT de CDR3 del anticuerpo 22	446	ADN de GLVL del anticuerpo 37
216	ADN de VL del anticuerpo 22	447	PRT de GLVL del anticuerpo 37
217	PRT de VL del anticuerpo 22	448	PRT de GLCDR1 del anticuerpo 37
218	PRT de CDR1 del anticuerpo 22	449	PRT de GLCDR2 del anticuerpo 37
219	PRT de CDR2 del anticuerpo 22	450	PRT de GLCDR3 del anticuerpo 37
220	PRT de CDR3 del anticuerpo 22	451	Cebador 1 de IL4R de cyno

221	ADN de VH del anticuerpo 23	452	Cebador 2 de IL4R de cyno
222	PRT de VH del anticuerpo 23	453	Cebador de mutación de oligonucleótido I75V
223	PRT de CDR1 del anticuerpo 23	454	Proteína IL-4R α /Fc humano
224	PRT de CDR2 del anticuerpo 23	455	Nucleótido de ADNc de IL-4R α de mono cynomolgus
225	PRT de CDR3 del anticuerpo 23	456	Nucleótido de ADNc de IL-4R α /Fc de mono cynomolgus
226	ADN de VL del anticuerpo 23	457	Proteína de ADNc de IL-4R α /Fc de mono cynomolgus
227	PRT de VL del anticuerpo 23	458	Secuencia de nucleótidos de ADNc de IL-4R α /Fc de I75V humano
228	PRT de CDR1 del anticuerpo 23	459	Proteína IL-4R α /Fc de I75V humano
229	PRT de CDR2 del anticuerpo 23	460	Secuencia de aminoácidos de IL-4R α /FLAG/etiqueta de HIS humano
230	PRT de CDR3 del anticuerpo 23	461	Secuencia de aminoácidos de IL-4R α /FLAG/etiqueta de HIS murino
231	ADN de VH del anticuerpo 24		

<110> MedImmune Ltd

Cohen, Suzanne

Dobson, ClaireL

5 Eriksson, Per - Olof

Lane, Deborah L

Von Wachenfeldt, Karin

<120> Elementos de unión para el receptor alfa de interleucina-4 (IL-4R α) - 173

<130> 103173- 1L US

10 <140>

<141>

<150> Documento US 61/015.869

<151> 21-12-2007

<160> 461

15 <170> Software de patentes Cambridge Antibody Technology versión 1.0

<210> 1

<211> 348

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

20 <220>

<223> Anticuerpo 1

<400> 1

caggt ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgcct t cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagt g gat gggaat a at caaccct a gt ggt ggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaaa 300

t ggt ggct t g act act gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

25 <210> 2

<211> 116

<212> PRT

ES 2 518 415 T3

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 1

<400> 2

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a
5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met Hi s Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met
35 40 45

G y Il e Il e Asn Pro Ser G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe
50 55 60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Al a Arg G y Lys Trp Trp Leu Asp Tyr Trp G y Lys G y Thr Leu Val

5 Thr Val Ser Ser 100 105 110
115

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

10 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 1

<400> 3

Ser Tyr Tyr Met Hi s

5

15 <210> 4

<211> 17

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

20 <223> Anticuerpo 1

<400> 4

Il e Il e Asn Pro Ser G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe G n
5 10 15

G y

<210> 5

<211> 7

25 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

ES 2 518 415 T3

<220>

<223> Anticuerpo 1

<400> 5

G y Lys Trp Trp Leu Asp Tyr

5

5 <210> 6

<211> 333

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<220>

10 <223> Anticuerpo 1

<400> 6

cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t ct gcggccc caggacagaa ggt caccat c 60

t cct gct ct g gaggcagct c caacattggg aat agt t at g t at cct ggt a ccagcaact c 120

ccaggaacag cccccaaact cct catt t ac gacaat aat a agcgaccct c agggatt cct 180

gaccgatt ct ct ggct ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc t ggccat cac cggact ccag 240

act ggggacg aggccgatt a tt act gcgga acat gggat a ccagcct gag t gccaatt at 300

gt ct t cggaa ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333

<210> 7

<211> 111

15 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 1

<400> 7

ES 2 518 415 T3

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

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

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

Ser Ala Asn Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 8

<211> 13

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 1

<400> 8

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

5

10

10 <210> 9

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

15 <223> Anticuerpo 1

<400> 9

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 10

<211> 12

20 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 1

<400> 10

25 Gly Thr Trp Asp Thr Ser Leu Ser Ala Asn Tyr Val

5

10

<210> 11

<211> 348

<212> ADN

30 <213> *Homo sapiens*

<220>

ES 2 518 415 T3

<223> Anticuerpo 2

<400> 11

cagggt ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgcct t cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagt g gat gggaat a at caaccct a gt ggt ggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaaa 300

t ggt ggct gt acaact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

<210> 12

5 <211> 116

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 2

10 <400> 12

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Oys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met Hi s Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met

35

40

45

G y Ile Ile Asn Pro Ser G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe

50

55

60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Al a Arg G y Lys Trp Trp Leu Tyr Asn Trp G y Lys G y Thr Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 13

<211> 5

ES 2 518 415 T3

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 2
 5 <400> 13
 Ser Tyr Tyr Met His
 5
 <210> 14
 <211> 17
 <212> PRT
 10 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 2
 <400> 14
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15
 Gly
 15 <210> 15
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 20 <223> Anticuerpo 2
 <400> 15
 Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asn
 5
 <210> 16
 <211> 333
 25 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 2
 <400> 16
 cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t ct gcggccc caggacagaa ggt caccat c 60
 t cct gct ct g gaggcagct c caacat t ggg aat agt t at g t at cct ggt a ccagcaact c 120
 ccaggaacag cccccaaact cct cat t t ac gacaat aat a agcgaccct c agggatt cct 180
 gaccgat t ct ct ggct ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc t ggccat cac cggact ccag 240
 act ggggacg aggcggatt a tt act gcgga acat gggat a ccagccagcc cccgaacccc 300
 30 ct ct t cggaa ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333
 <210> 17
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35 <220>
 <223> Anticuerpo 2
 <400> 17

ES 2 518 415 T3

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

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

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

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

<210> 18

<211> 13

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 2

<400> 18

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

10 5 10

<210> 19

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15 <220>

<223> Anticuerpo 2

<400> 19

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 20

20 <211> 12

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 2

25 <400> 20

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Gln Pro Pro Asn Pro Leu

5

10

<210> 21

<211> 348

<212> ADN

30 <213> *Homo sapiens*

<220>

ES 2 518 415 T3

<223> Anticuerpo 3

<400> 21

cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagggt t 60
t cct gcaagg cat ct ggat a cgcct t cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagg g gat gggaat a at caaccct a gt ggt ggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaag 300

t t gtt gaaga acccct gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

5

<210> 22

<211> 116

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

10

<223> Anticuerpo 3

<400> 22

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a
5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met
35 40 45

G y Ile Ile Asn Pro Ser G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe
50 55 60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Al a Arg G y Lys Leu Leu Lys Asn Pro Trp G y Lys G y Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 23

<211> 5

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 3

15

ES 2 518 415 T3

<400> 23
 Ser Tyr Tyr Met His
 5
 <210> 24
 <211> 17
 5 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 3
 <400> 24
 10 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15
 Gly
 <210> 25
 <211> 7
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 3
 <400> 25
 Gly Lys Leu Leu Lys Asn Pro
 5
 20 <210> 26
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 25 <223> Anticuerpo 3
 <400> 26
 cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t ct gcggccc caggacagaa ggt caccat c 60
 t cct gct ct g gaggcagct c caacat tggg aat agt t at g t at cct ggt a ccagcaact c 120
 ccaggaacag cccccaaact cct catt t ac gacaat aat a agcgaccct c agggatt t cct 180
 gaccgatt t ct ct ggct ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc t ggccat cac cggact ccag 240
 act ggggacg aggccgatt a tt act gcgga acat ggt t cg gcacccccgc gagcaatt at 300
 gt ct t cgga ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333
 30 <210> 27
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 3
 35 <400> 27

ES 2 518 415 T3

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

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

Thr Gly Asp Gu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Phe Gly Thr Pro
Ala Ser Asn Tyr⁸⁵ Val⁹⁰ Phe Gly Thr Gly⁹⁵ Thr Lys Leu Thr Val⁹⁵ Leu
100 105 110

<210> 28
<211> 13
5 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<220>
<223> Anticuerpo 3
<400> 28
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

10 <210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

15 <220>
<223> Anticuerpo 3
<400> 29
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

20 <210> 30
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<220>

25 <223> Anticuerpo 3
<400> 30
Gly Thr Trp Phe Gly Thr Pro Ala Ser Asn Tyr Val
5 10

30 <210> 31
<211> 348
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<220>
<223> Anticuerpo 4
<400> 31

ES 2 518 415 T3

caggt ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgctt cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagt g gat gggaat a at caaccct a gt ggt ggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaaa 300

t ggt ggct gt acaact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

<210> 32

<211> 116

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 4

<400> 32

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met His Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met

35

40

45

G y Ile Ile Asn Pro Ser G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe

50

55

60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Al a Arg G y Lys Trp Trp Leu Tyr Asn Trp G y Lys G y Thr Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

10 <210> 33

<211> 5

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

ES 2 518 415 T3

<220>
 <223> Anticuerpo 4
 <400> 33
 Ser Tyr Tyr Met His
 5
 5 <210> 34
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 10 <223> Anticuerpo 4
 <400> 34
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15
 Gly
 <210> 35
 <211> 7
 15 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 4
 <400> 35
 Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asn
 20 5
 <210> 36
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 25 <220>
 <223> Anticuerpo 4
 <400> 36
 cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t ct gcggccc caggacagaa ggt caccat c 60
 t cct gct ct g gaggcagct c caacatt ggg aat agt tat g tat cct ggt a ccagcaact c 120
 ccaggaacag cccccaaact cct catt tac gacaataa a agcgaccct c agggatt cct 180
 gaccgatt ct ct ggct ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc t ggccat cac cggact ccag 240
 act ggggacg aggccgatt a tt act gcgga acat gggat a ccagcagccc cccccagccg 300
 at ct t cggaa ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333
 30 <210> 37
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 4
 35 <400> 37

ES 2 518 415 T3

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Oys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Ser
85 90 95

Pro Pro Gln Pro Ile Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 38

<211> 13

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 4

<400> 38

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

5

10

10

<210> 39

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15

<220>

<223> Anticuerpo 4

<400> 39

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

20

<210> 40

<211> 12

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 4

25

<400> 40

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Ser Pro Pro Gln Pro Ile

5

10

<210> 41

<211> 348

<212> ADN

ES 2 518 415 T3

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 5

<400> 41

caggt ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgcct t cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagt g gat gggaaat a at caaccct a gt ggt ggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaaa 300

5 t ggt ggt t gt acgact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

<210> 42

<211> 116

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

10 <220>

<223> Anticuerpo 5

<400> 42

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Oys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met His Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met

G y Ile Ile Asn Pro Ser G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe

50

55

60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Oys

85

90

95

Al a Arg G y Lys Trp Trp Leu Tyr Asp Trp G y Lys G y Thr Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

15 <210> 43

<211> 5

ES 2 518 415 T3

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 5
 5 <400> 43
 Ser Tyr Tyr Met His
 5
 <210> 44
 <211> 17
 <212> PRT
 10 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 5
 <400> 44
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15
 Gly
 15 <210> 45
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 20 <223> Anticuerpo 5
 <400> 45
 Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asp
 5
 <210> 46
 <211> 333
 25 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 5
 <400> 46
 cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t ct gcggccc caggacagaa ggt caccat c 60
 t cct gct ct g gaggcagct c caacat tggg aat agt t at g t at cct ggt a ccagcaact c 120
 ccaggaacag cccccaaact cct cat t t ac gacaat aat a agcgaccct c agggat t cct 180
 gaccgat t ct ct ggct ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc tggccat cac cggact ccag 240
 act ggggacg aggccgatt a tt act gcgga acat gggat a ccagcagccc cccccagccg 300
 30 at ct t cggaa ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333
 <210> 47
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35 <220>
 <223> Anticuerpo 5
 <400> 47

ES 2 518 415 T3

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

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

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

Pro Pro Gln Pro Ile Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 48

<211> 13

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 5

<400> 48

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

10 5 10

<210> 49

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15 <220>

<223> Anticuerpo 5

<400> 49

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 50

20 <211> 12

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 5

25 <400> 50

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Ser Pro Pro Gln Pro Ile

5

10

<210> 51

<211> 348

<212> ADN

30 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 6

<400> 51

ES 2 518 415 T3

caggt ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgctt cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagt g gat gggaat a at caaccct a gt ggt ggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaag 300

t act ggat gt acgact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

<210> 52

<211> 116

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 6

<400> 52

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met Hi s Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met

35

40

45

G y I l e I l e Asn Pro Ser G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe

50

55

60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Al a Arg G y Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp G y Lys G y Thr Leu Val

100

105

110

10 Thr Val Ser Ser

115

<210> 53

<211> 5

<212> PRT

15 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 6

ES 2 518 415 T3

<400> 53
 Ser Tyr Tyr Met His
 5
 <210> 54
 <211> 17
 5 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 6
 <400> 54
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15
 10 Gly
 <210> 55
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 15 <220>
 <223> Anticuerpo 6
 <400> 55
 Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
 5
 20 <210> 56
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 6
 25 <400> 56
 cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t ct gcggccc caggacagaa ggt caccat c 60
 t cct gct ct g gaggcagct c caacat tggg aat agt t at g t at cct ggt a ccagcaact c 120
 ccaggaacag cccccaaact cct cat t t ac gacaat aat a agcgaccct c agggatt cct 180
 gaccgatt t ct ct gggt ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc tggccat cac cggact ccag 240
 act ggggacg aggccgatt a tt act gcgga acat gggat a ccagcacgac ct accacccc 300
 at ct t cggaa ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333
 <210> 57
 <211> 111
 <212> PRT
 30 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 6
 <400> 57

ES 2 518 415 T3

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

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

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

Thr Tyr His Pro Ile Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 58

<211> 13

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 6

<400> 58

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

5

10

10 <210> 59

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

15 <223> Anticuerpo 6

<400> 59

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 60

<211> 12

20 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 6

<400> 60

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Thr Tyr His Pro Ile

25 5 10

<210> 61

<211> 348

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

30 <220>

ES 2 518 415 T3

<223> Anticuerpo 7

<400> 61

cagg t ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgcct t cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagt g gat gggaat a at caaccct a gt ggt ggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaaa 300

t ggt ggt ggc agt act gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

<210> 62

5 <211> 116

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 7

10 <400> 62

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a

Ser Val Lys Val 5 Ser G y Lys Al a Ser 10 G y Tyr Al a Phe Thr 15 Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met His Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met

35

40

45

G y Ile Ile Asn Pro Ser G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe

50

55

60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Al a Arg G y Lys Trp Trp Trp G n Tyr Trp G y Lys G y Thr Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 63

<211> 5

15 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

ES 2 518 415 T3

<220>
 <223> Anticuerpo 7
 <400> 63
 Ser Tyr Tyr Met His
 5
 5 <210> 64
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 10 <223> Anticuerpo 7
 <400> 64
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15
 Gly
 <210> 65
 <211> 7
 15 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 7
 <400> 65
 Gly Lys Trp Trp Trp Gln Tyr
 20 5
 <210> 66
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 25 <220>
 <223> Anticuerpo 7
 <400> 66
 cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t ct gcggccc caggacagaa ggt caccat c 60
 t cct gct ct g gaggcagct c caacattggg aat agt tat g tat cct ggt a ccagcaact c 120
 ccaggaacag cccccaaact cct cat t tac gacaat aat a agcgaccct c agggatt cct 180
 gaccgatt t ct ct ggct ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc t ggccat cac cggact ccag 240
 act ggggacg aggccgatt a tt act gcgga acat gggat a ccagcagccc cccccagccg 300
 at ct t cggaa ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333
 30 <210> 67
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 7
 35 <400> 67

ES 2 518 415 T3

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

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

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

Pro Pro Gln Pro Ile Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 68

<211> 13

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 7

<400> 68

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

10 5 10

<210> 69

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15 <220>

<223> Anticuerpo 7

<400> 69

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 70

20 <211> 12

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 7

25 <400> 70

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Ser Pro Pro Gln Pro Ile

5 10

<210> 71

<211> 348

<212> ADN

30 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 8

<400> 71

ES 2 518 415 T3

caggt ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgct t cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120
cct ggacaag ggct t gagt g gat gggat a at caaccct a gt ggt ggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaaa 300

t ggt ggt ggc agt act gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

<210> 72

<211> 116

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 8

<400> 72

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met His Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met

35

40

45

G y Ile Ile Asn Pro Ser G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe

50

55

60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

10 Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Al a Arg G y Lys Trp Trp Trp G n Tyr Trp G y Lys G y Thr Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 73

<211> 5

<212> PRT

15 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 8

ES 2 518 415 T3

<400> 73
 Ser Tyr Tyr Met His
 5
 <210> 74
 <211> 17
 5 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 8
 <400> 74
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 10 5 10 15
 Gly
 <210> 75
 <211> 7
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 8
 <400> 75
 Gly Lys Trp Trp Trp Gln Tyr
 20 5
 <210> 76
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 25 <223> Anticuerpo 8
 <400> 76
 cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t ct gcgggccc caggacagaa ggt caccat c 60
 t cct gct ct g gaggcagct c caacatt ggg aat agt t at g t at cct ggt a ccagcaact c 120
 ccaggaacag cccccaaact cct cat t t ac gacaat aat a agcgaccct c agggatt cct 180
 gaccgatt t ct ct ggct ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc t ggccat cac cggact ccag 240
 act ggggacg aggccgatt a tt act gcgga acat gggat a ccagcacgac ct accacccc 300
 at ct t cggaa ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333
 30 <210> 77
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 8
 35 <400> 77

ES 2 518 415 T3

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

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

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

Thr Tyr His Pro Ile Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 78

<211> 13

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 8

<400> 78

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

5

10

10 <210> 79

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

15 <223> Anticuerpo 8

<400> 79

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 80

<211> 12

20 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 8

<400> 80

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Thr Tyr His Pro Ile

25 5 10

<210> 81

<211> 348

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

30 <220>

ES 2 518 415 T3

<223> Anticuerpo 9

<400> 81

caggt ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgcct t cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagt g gat gggaat a at caaccct a gt ggt ggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaaa 300

t ggt ggct gt acaact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

<210> 82

5 <211> 116

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 9

10 <400> 82

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Oys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met Hi s Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met

35

40

45

G y Il e Il e Asn Pro Ser G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe

50

55

60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Oys

85

90

95

Al a Arg G y Lys Trp Trp Leu Tyr Asn Trp G y Lys G y Thr Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 83

<211> 5

ES 2 518 415 T3

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 9
 5 <400> 83
 Ser Tyr Tyr Met His
 5
 <210> 84
 <211> 17
 <212> PRT
 10 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 9
 <400> 84
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15
 Gly
 15 <210> 85
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 20 <223> Anticuerpo 9
 <400> 85
 Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asn
 5
 <210> 86
 25 <211> 333
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 9
 30 <400> 86
 cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t ct gcggccc caggacagaa ggt caccat c 60
 t cct gct ct g gaggcagct c caacat tggg aat agt t at g t at cct ggt a ccagcaact c 120
 ccaggaacag cccccaaact cct cat t t ac gacaat aat a agcgaccct c agggatt cct 180
 gaccgatt t ct ct gggt ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc tggccat cac cggact ccag 240
 act ggggacg aggccgatt a t t act gcgga acat gggat a ccagcacgac gat gt acccg 300
 t t gtt cggaa ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333
 <210> 87
 <211> 111
 <212> PRT
 35 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 9
 <400> 87

ES 2 518 415 T3

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

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

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

Thr Met Tyr Pro Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 88

<211> 13

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 9

<400> 88

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

5

10

10 <210> 89

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

15 <223> Anticuerpo 9

<400> 89

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 90

<211> 12

20 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 9

<400> 90

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Thr Met Tyr Pro Leu

25

5

10

<210> 91

<211> 348

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

30

<220>

ES 2 518 415 T3

<223> Anticuerpo 10

<400> 91

caggt ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgcct t cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagt g gat gggaa t a at caaccct a gt ggt ggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaaa 300

t ggt ggct ct acgact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

<210> 92

5 <211> 116

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 10

10 <400> 92

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Oys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met His Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met

35

40

45

G y Ile Ile Asn Pro Ser G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe

50

55

60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Oys

85

90

95

Al a Arg G y Lys Trp Trp Leu Tyr Asp Trp G y Lys G y Thr Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 93

<211> 5

ES 2 518 415 T3

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 10
 5 <400> 93
 Ser Tyr Tyr Met Hi s
 5
 <210> 94
 <211> 17
 <212> PRT
 10 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 10
 <400> 94
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15
 Gly
 15 <210> 95
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 20 <223> Anticuerpo 10
 <400> 95
 Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asp
 5
 <210> 96
 <211> 333
 25 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 10
 <400> 96
 30 cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t ct gcggccc caggacagaa ggt caccat c 60
 t cct gct ct g gaggcagct c caacat tggg aat agt t at g t at cct ggt a ccagcaact c 120
 ccaggaacag cccccaaact cct cat t t ac gacaat aat a agcgaccct c agggat t cct 180
 gaccgat t ct ct gggt ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc t ggccat cac cggact ccag 240
 act ggggacg aggccgat t a t t act gcgga acat gggat a ccagcaccgt cct caccccc 300
 at ct t cggaa ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333
 <210> 97
 <211> 111
 <212> PRT
 35 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 10
 <400> 97

ES 2 518 415 T3

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

Lys Val Thr Ile Ser Oys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
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 Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Gu Ala Asp Tyr Tyr Oys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr
85 90 95

Val Leu Thr Pro Ile Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 98

<211> 13

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 10

<400> 98

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

10 5 10

<210> 99

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15 <220>

<223> Anticuerpo 10

<400> 99

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 100

20 <211> 12

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 10

25 <400> 100

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Leu Thr Pro Ile

5

10

<210> 101

<211> 348

<212> ADN

30 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 11

<400> 101

ES 2 518 415 T3

caggt ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgctt cacc agct act at a t gcact gggc ggcacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagt g gat gggaat a at caaccct a gt ggt ggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaaa 300

t ggt ggt t ct acgact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

<210> 102

<211> 116

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 11

<400> 102

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Qys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met His Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met

35

40

45

G y Ile Ile Asn Pro Ser G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe

50

55

60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Qys

85

90

95

Al a Arg G y Lys Trp Trp Phe Tyr Asp Trp G y Lys G y Thr Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

10 <210> 103

<211> 5

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

ES 2 518 415 T3

```

<220>
<223> Anticuerpo 11
<400> 103
Ser Tyr Tyr Met His
                    5
5  <210> 104
    <211> 17
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <220>
10 <223> Anticuerpo 11
    <400> 104
    Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
                    5              10              15

    Gly
    <210> 105
    <211> 7
15 <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <220>
    <223> Anticuerpo 11
    <400> 105
    Gly Lys Trp Trp Phe Tyr Asp
                    5
20 <210> 106
    <211> 333
    <212> ADN
    <213> Homo sapiens
25 <220>
    <223> Anticuerpo 11
    <400> 106
    cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t ct gcggccc caggacagaa ggt caccat c      60

    t cct gct ct g gaggcagct c caacat tggg aat agt t at g t at cct ggt a ccagcaact c      120

    ccaggaacag cccccaaact cct cat t t ac gacaat aat a agcgaccct c agggat t cct      180

    gaccgat t ct ct ggct ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc t ggccat cac cggact ccag      240

    act ggggacg aggccgat t a t t act gcgga acat gggat a ccagccccag cat gat cccg      300

    ct ct t cggaa ct gggaccaa gct gaccgt c ct a      333
30 <210> 107
    <211> 111
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <220>
    <223> Anticuerpo 11
35 <400> 107

```

ES 2 518 415 T3

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Oys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro
85 90 95

Ser Met Ile Pro Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 108

<211> 13

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 11

<400> 108

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

5

10

10 <210> 109

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

15 <223> Anticuerpo 11

<400> 109

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 110

<211> 12

20 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 11

<400> 110

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro Ser Met Ile Pro Leu

25 5 10

<210> 111

<211> 348

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

30 <220>

ES 2 518 415 T3

<223> Anticuerpo 12

<400> 111

cagg t ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgcct t cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagt g gat gggat a at caaccct a gt ggt ggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaaa 300

t ggt ggt t ct acgact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

<210> 112

5 <211> 116

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 12

10 <400> 112

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met
35 40 45

G y Ile Ile Asn Pro Ser G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe
50 55 60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Al a Arg G y Lys Trp Trp Phe Tyr Asp Trp G y Lys G y Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 113

<211> 5

ES 2 518 415 T3

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 12
 5 <400> 113
 Ser Tyr Tyr Met His
 5
 <210> 114
 <211> 17
 <212> PRT
 10 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 12
 <400> 114
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15
 Gly
 15 <210> 115
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 20 <223> Anticuerpo 12
 <400> 115
 Gly Lys Trp Trp Phe Tyr Asp
 5
 <210> 116
 <211> 333
 25 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 12
 <400> 116
 cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t ct gcggccc caggacagaa ggt caccat c 60
 t cct gct ct g gaggcagct c caacat t ggg aat agt t at g t at cct ggt a ccagcaact c 120
 ccaggaacag cccccaaact cct cat t t ac gacaat aat a agcgaccct c agggatt cct 180
 gaccgatt t ct ct ggct ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc t ggccat cac cggact ccag 240
 act ggggacg aggccgatt a t t act gcgga acat gggat a ccagcacgac gat gt acccg 300
 30 t t gt t cggaa ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333
 <210> 117
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35 <220>
 <223> Anticuerpo 12
 <400> 117

ES 2 518 415 T3

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

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

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
Ile Tyr³⁵ Asp Asn Asn Lys Arg⁴⁰ Pro Ser Gly Ile Pro⁴⁵ Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

Thr Met Tyr Pro Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 118

<211> 13

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 12

<400> 118

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

10 5 10

<210> 119

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15 <220>

<223> Anticuerpo 12

<400> 119

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

20 <210> 120

<211> 12

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 12

25 <400> 120
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Thr Met Tyr Pro Leu

5

10

<210> 121

<211> 348

<212> ADN

30 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 13

<400> 121

ES 2 518 415 T3

caggt ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgctt cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagt g gat gggaat a at caaccct a gt ggt ggt ag cacaagct ac 180
gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaag 300

t ggt ggct ct acgact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348
<210> 122
<211> 116
5 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<220>
<223> Anticuerpo 13
<400> 122
G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a
5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met
35 40 45

G y Ile Ile Asn Pro Ser G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe
50 55 60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Cys
10 Al a Arg G y Lys 85 Trp Trp Leu Tyr Asp 90 Trp G y Lys G y Thr 95 Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115
<210> 123
<211> 5
<212> PRT
15 <213> *Homo sapiens*
<220>
<223> Anticuerpo 13
<400> 123

ES 2 518 415 T3

Ser Tyr Tyr Met His
5
<210> 124
<211> 17
<212> PRT
5 <213> *Homo sapiens*
<220>
<223> Anticuerpo 13
<400> 124
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15

Gly
10 <210> 125
<211> 7
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<220>
15 <223> Anticuerpo 13
<400> 125
Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asp
5

<210> 126
<211> 333
20 <212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<220>
<223> Anticuerpo 13
<400> 126
cagt ct gt gt t gacgcagcc gccctcagt g tctgcggccc caggacagaa ggtcaccat c 60

t cct gct ct g gaggcagct c caacattggg aat agt tat g tat cct ggt a ccagcaact c 120

ccaggaacag cccccaaact cct cat t t ac gacaat aat a agcgaccct c agggatt cct 180

gaccgatt ct ct ggct ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc tggccat cac eggact ccag 240

25 act ggggacg aggccgatt a tt act gcgga acat gggat a ccagcacgac ct tgcagccg 300
ct gt t cggaa ct gggacca gct gaccgt c ct a 333

<210> 127
<211> 111
<212> PRT
30 <213> *Homo sapiens*
<220>
<223> Anticuerpo 13
<400> 127

ES 2 518 415 T3

G n Ser Val Leu Thr G n Pro Pro Ser Val Ser Al a Al a Pro G y G n
5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Oys Ser G y G y Ser Ser Asn Ile G y Asn Ser
20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr G n G n Leu Pro G y Thr Al a Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

G y Ser Lys Ser G y Thr Ser Al a Thr Leu Al a Ile Thr G y Leu G n
65 70 75 80

Thr G y Asp G u Al a Asp Tyr Tyr Oys G y Thr Trp Asp Thr Ser Thr
85 90 95

Thr Leu G n Pro Leu Phe G y Thr G y Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 128

<211> 13

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 13

<400> 128

Ser G y G y Ser Ser Asn Ile G y Asn Ser Tyr Val Ser

5

10

10 <210> 129

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

15 <223> Anticuerpo 13

<400> 129

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 130

<211> 12

20 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 13

<400> 130

G y Thr Trp Asp Thr Ser Thr Thr Leu G n Pro Leu

25 <210> 131

5

10

<211> 348

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

30 <220>

ES 2 518 415 T3

<223> Anticuerpo 14

<400> 131

cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

t cctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagt g gatgggaata atcaacccta gtggtggt ag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaaa 300

tgggtggctgt acaactgggg caaaggcacc ctgggtcaccg tctcgagt 348

<210> 132

5 <211> 116

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 14

10 <400> 132

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Oys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met His Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met

35

40

45

G y Ile Ile Asn Pro Ser G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe

50

55

60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Oys

85

90

95

Al a Arg G y Lys Trp Trp Leu Tyr Asn Trp G y Lys G y Thr Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 133

<211> 5

ES 2 518 415 T3

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 14
 5 <400> 133
 Ser Tyr Tyr Met His
 5
 <210> 134
 <211> 17
 <212> PRT
 10 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 14
 <400> 134
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15
 Gly
 15 <210> 135
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 20 <223> Anticuerpo 14
 <400> 135
 Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asn
 5
 <210> 136
 <211> 333
 25 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 14
 <400> 136
 cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t ct gcggccc caggacagaa ggt caccat c 60
 t cct gct ct g gaggcagct c caacat tggg aat agt t at g t at cct ggt a ccagcaact c 120
 ccaggaacag cccccaaact cct cat t t ac gacaat aat a agcgaccct c agggatt cct 180
 gaccgat t ct ct ggct ccaa gt ct ggcacg t cagccacco tggccat cac cggact ccag 240
 act ggggacg aggccgatt a tt act gcgga acat gggat a ccagcccccc gaccaagccc 300
 30 t t gtt cggaa ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333
 <210> 137
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35 <220>
 <223> Anticuerpo 14
 <400> 137
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
 5 10 15

ES 2 518 415 T3

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

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

Pro Thr Lys Pro Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 138

<211> 13

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 14

<400> 138

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

5

10

10 <210> 139

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

15 <223> Anticuerpo 14

<400> 139

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 140

<211> 12

20 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 14

<400> 140

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro Pro Thr Lys Pro Leu

25 5

10

<210> 141

<211> 348

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

30 <220>

<223> Anticuerpo 15

<400> 141

ES 2 518 415 T3

caggt ccagc t ggt gcagt c t ggggc t gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgct t cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagg g gat gggaat a at caaccct a gt ggt ggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaaa 300

t ggt ggct gt acaact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

<210> 142

<211> 116

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 15

<400> 142

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Ala G u Val Lys Lys Pro G y Ala

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser G y Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met His Trp Ala Arg G n Ala Pro G y G n G y Leu G u Trp Met

35

40

45

G y Ile Ile Asn Pro Ser G y G y Ser Thr Ser Tyr Ala G n Lys Phe

50

55

60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg G y Lys Trp Trp Leu Tyr Asn Trp G y Lys G y Thr Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

10 115

<210> 143

<211> 5

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15 <220>

ES 2 518 415 T3

<223> Anticuerpo 15
 <400> 143
 Ser Tyr Tyr Met His
 5
 <210> 144
 5 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 15
 10 <400> 144
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15
 Gly
 <210> 145
 <211> 7
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 15
 <400> 145
 Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asn
 5
 20 <210> 146
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 25 <223> Anticuerpo 15
 <400> 146
 cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t ct gcggccc caggacagaa ggt caccat c 60
 t cct gct ct g gaggcagct c caacatt ggg aat agt t at g t at cct ggt a ccagcaact c 120
 ccaggaacag cccccaaact cct catt t ac gacaat aat a agcgaccct c agggatt t cct 180
 gaccgat t ct ct ggct ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc t ggccat cac cggact ccag 240
 act ggggacg aggccgatt a tt act gcgga acat gggat a ccagcaccca ccggcat ccc 300
 ct ct t cgga ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333
 30 <210> 147
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 15
 35 <400> 147

ES 2 518 415 T3

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

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

Thr Gly Asp Gu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr
85 90 95

His Arg His Pro Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 148

<211> 13

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 15

<400> 148

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

10 5 10

<210> 149

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15 <220>

<223> Anticuerpo 15

<400> 149

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 150

20 <211> 12

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 15

25 <400> 150

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr His Arg His Pro Leu

5

10

<210> 151

<211> 348

<212> ADN

30 <213> *Homo sapiens*

<220>

ES 2 518 415 T3

<223> Anticuerpo 16

<400> 151

cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tccctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaaa 300

tgggtggctgt acaactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 152

5 <211> 116

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 16

10 <400> 152

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Oys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met Hi s Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met

35

40

45

G y Ile Ile Asn Pro Ser G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe

50

55

60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Oys

85

90

95

Al a Arg G y Lys Trp Trp Leu Tyr Asn Trp G y Lys G y Thr Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 153

<211> 5

ES 2 518 415 T3

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 16
 5 <400> 153
 Ser Tyr Tyr Met His
 5
 <210> 154
 <211> 17
 <212> PRT
 10 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 16
 <400> 154
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15
 Gly
 15 <210> 155
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 20 <223> Anticuerpo 16
 <400> 155
 Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asn
 5
 <210> 156
 <211> 333
 25 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 16
 <400> 156
 cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t ct gcggccc caggacagaa ggt caccat c 60
 t cct gct ct g gaggcagct c caacatt ggg aat agt t at g t at cct ggt a ccagcaact c 120
 ccaggaacag cccccaaact cct cat t t ac gacaat aat a agcgaccct c agggatt cct 180
 gaccgatt t ct ct ggct ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc t ggccat cac cggact ccag 240
 act ggggacg aggccgatt a tt act gcgga acat gggat a ccagcacgac ct accacccc 300
 30 at ct t cgga ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333
 <210> 157
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35 <220>
 <223> Anticuerpo 16
 <400> 157

ES 2 518 415 T3

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

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

Thr Gly Asp Gu Ala Asp Tyr Tyr Oys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr
85 90 95

Thr Tyr His Pro Ile Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 158

<211> 13

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 16

<400> 158

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

5

10

10 <210> 159

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

15 <223> Anticuerpo 16

<400> 159

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 160

<211> 12

20 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 16

<400> 160

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Thr Tyr His Pro Ile

25 5 10

<210> 161

<211> 348

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

30 <220>

ES 2 518 415 T3

<223> Anticuerpo 17

<400> 161

caggt ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgcct t cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagt g gat gggaat a at caaccct a gt ggt ggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaaa 300

t ggt ggt ggc agcact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

<210> 162

5 <211> 116

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 17

10 <400> 162

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Oys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met Hi s Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met

35

40

45

G y Il e Il e Asn Pro Ser G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe

50

55

60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Oys

85

90

95

Al a Arg G y Lys Trp Trp Trp G n Hi s Trp G y Lys G y Thr Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 163

<211> 5

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15

ES 2 518 415 T3

<220>
 <223> Anticuerpo 17
 <400> 163
 Ser Tyr Tyr Met His
 5
 5 <210> 164
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 10 <223> Anticuerpo 17
 <400> 164
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15
 Gly
 <210> 165
 <211> 7
 15 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 17
 <400> 165
 Gly Lys Trp Trp Trp Gln His
 20 5
 <210> 166
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 25 <220>
 <223> Anticuerpo 17
 <400> 166
 cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t ct gcggccc caggacagaa ggt caccat c 60
 t cct gct ct g gaggcagct c caacatt ggg aat agt tat g tat cct ggt a ccagcaact c 120
 ccaggaacag cccccaaact cct catt tac gacaataa a agcgaccct c agggatt cct 180
 gaccgatt t ct ct ggct ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc t ggccat cac cggact ccag 240
 act ggggacg aggccgatt a tt act gcgga acat gggat a ccagcccgtt ggacaggccg 300
 at ct t cggaa ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333
 30 <210> 167
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 17
 35 <400> 167

ES 2 518 415 T3

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Oys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro
85 90 95

Val Asp Arg Pro Ile Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 168

<211> 13

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 17

<400> 168

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

10 5 10

<210> 169

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15 <220>

<223> Anticuerpo 17

<400> 169

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 170

20 <211> 12

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 17

25 <400> 170

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro Val Asp Arg Pro Ile

5

10

<210> 171

<211> 348

<212> ADN

30 <213> *Homo sapiens*

<220>

ES 2 518 415 T3

<223> Anticuerpo 18

<400> 171

caggt ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgcct t cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagt g gat gggaa t a at caaccct a gt ggt ggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagagggaaa 300

t ggt ggt ggc agcact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

5 <210> 172

<211> 116

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

10 <223> Anticuerpo 18

<400> 172

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Qys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met Hi s Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met

35

40

45

G y Il e Il e Asn Pro Ser G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe

50

55

60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Qys

85

90

95

Al a Arg G y Lys Trp Trp Trp G n Hi s Trp G y Lys G y Thr Leu Val

Thr Val Ser 100 Ser

105

110

115

<210> 173

<211> 5

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 18

15

ES 2 518 415 T3

<400> 173
 Ser Tyr Tyr Met His
 5
 <210> 174
 <211> 17
 5 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 18
 <400> 174
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15
 10 Gly
 <210> 175
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 15 <220>
 <223> Anticuerpo 18
 <400> 175
 Gly Lys Trp Trp Trp Gln His
 5
 20 <210> 176
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 18
 25 <400> 176
 cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t ct gggccc caggacagaa ggt caccat c 60
 t cct gct ct g gaggcagct c caacatt ggg aat agt t at g t at cct ggt a ccagcaact c 120
 ccaggaacag cccccaaact cct cat t t ac gacaat aat a agcgaccct c agggatt cct 180
 gaccgatt ct ct gggt ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc tggccat cac cggact ccag 240
 act ggggacg aggccgatt a tt act gcgga acat gggat a ccagcaccac cccgat gcc 300
 gt ct t cggaa ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333
 <210> 177
 <211> 111
 <212> PRT
 30 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 18
 <400> 177

ES 2 518 415 T3

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

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

Thr Gly Asp Gu Ala Asp Tyr Tyr Oys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr
85 90 95

Thr Pro Met Pro Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 178

<211> 13

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 18

<400> 178

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

5

10

10 <210> 179

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

15 <223> Anticuerpo 18

<400> 179

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 180

<211> 12

20 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 18

<400> 180

25 Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Thr Pro Met Pro Val

5

10

<210> 181

<211> 348

<212> ADN

30 <213> *Homo sapiens*

<220>

ES 2 518 415 T3

<223> Anticuerpo 19

<400> 181

caggt ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgcct t cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagt g gat gggaat a at caaccct a gt ggt ggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaaa 300

t ggt ggt ggc agcact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

<210> 182

5 <211> 116

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 19

10 <400> 182

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Oys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met Hi s Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met

35

40

45

G y Ile Ile Asn Pro Ser G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe

50

55

60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Oys

85

90

95

Al a Arg G y Lys Trp Trp Trp G n Hi s Trp G y Lys G y Thr Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 183

<211> 5

ES 2 518 415 T3

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 19
 5 <400> 183
 Ser Tyr Tyr Met His
 5
 <210> 184
 <211> 17
 <212> PRT
 10 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 19
 <400> 184
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15
 Gly
 15 <210> 185
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 20 <223> Anticuerpo 19
 <400> 185
 Gly Lys Trp Trp Trp Gln His
 5
 <210> 186
 <211> 333
 25 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 19
 <400> 186
 cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t ct gcggccc caggacagaa ggt caccat c 60
 t cct gct ct g gaggcagct c caacatt ggg aat agt t at g t at cct ggt a ccagcaact c 120
 ccaggaacag cccccaaact cct catt t ac gacaat aat a agcgaccct c agggatt cct 180
 gaccgatt t ct ct ggct ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc t ggccat cac cggact ccag 240
 act ggggacg aggccgatt a tt act gcgga acat gggat a ccagcacgac ct accacccc 300
 30 at ct t cggaa ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333
 <210> 187
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35 <220>
 <223> Anticuerpo 19
 <400> 187

ES 2 518 415 T3

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

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

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

Thr Tyr His Pro Ile Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 188

<211> 13

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 19

<400> 188

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

10 5 10

<210> 189

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15 <220>

<223> Anticuerpo 19

<400> 189

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 190

20 <211> 12

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 19

25 <400> 190

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Thr Tyr His Pro Ile

5

10

<210> 191

<211> 348

<212> ADN

30 <213> *Homo sapiens*

<220>

ES 2 518 415 T3

<223> Anticuerpo 20

<400> 191

cagg tccagc tgg tgcag t c tggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60
t cct gcaagg cat ct ggat a cgcct t cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagg t gat gggaat a at caaccct a gt ggt ggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaag 300

t act ggat gt acgact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

5 <210> 192

<211> 116

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

10 <223> Anticuerpo 20

<400> 192

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a
5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Qys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met Hi s Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met
35 40 45

G y Ile Ile Asn Pro Ser G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe
50 55 60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Al a Arg G y Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp G y Lys G y Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 193

15 <211> 5

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 20

ES 2 518 415 T3

<400> 193
 Ser Tyr Tyr Met His
 5
 <210> 194
 <211> 17
 5 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 20
 <400> 194
 10 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15

 Gly
 <210> 195
 <211> 7
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 20
 <400> 195
 Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
 5
 20 <210> 196
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 25 <223> Anticuerpo 20
 <400> 196
 cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t ct gcggccc caggacagaa ggt caccat c 60

 t cct gct ct g gaggcagct c caacatt ggg aat agt t at g t at cct ggt a ccagcaact c 120

 ccaggaacag cccccaaact cct catt t ac gacaat aat a agcgaccct c agggatt t cct 180
 gaccgatt t ct ct ggct ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc t ggccat cac cggact ccag 240

 act ggggacg aggccgatt a tt act gcgga acat gggat a ccagcacggt gt gggagt gg 300

 ccgt t cggaa ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333
 30 <210> 197
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 20
 35 <400> 197

ES 2 518 415 T3

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr
Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
85 90 95
100 105 110

<210> 198

<211> 13

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 20

<400> 198

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

10 5 10

<210> 199

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15 <220>

<223> Anticuerpo 20

<400> 199

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 200

20 <211> 12

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 20

25 <400> 200

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro

5

10

<210> 201

<211> 348

<212> ADN

30 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 21

<400> 201

ES 2 518 415 T3

caggt ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgcc t t cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagt g gat ggggat a at caaccct a gt ggt ggt ag cgcaagct ac 180

gcgcagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaag 300

t act ggat gt acgact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

<210> 202

<211> 116

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 21

<400> 202

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Qys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met His Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met

35

40

45

G y Ile Ile Asn Pro Ser G y G y Ser Al a Ser Tyr Al a G n Lys Phe

50

55

60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Qys

85

90

95

Al a Arg G y Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp G y Lys G y Thr Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

10 <210> 203

<211> 5

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

ES 2 518 415 T3

<220>
 <223> Anticuerpo 21
 <400> 203
 Ser Tyr Tyr Met His
 5
 5 <210> 204
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 10 <223> Anticuerpo 21
 <400> 204
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15
 Gly
 <210> 205
 <211> 7
 15 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 21
 <400> 205
 Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
 20 5
 <210> 206
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 25 <220>
 <223> Anticuerpo 21
 <400> 206
 cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cgg t g t ct gcggccc caggacagaa ggt caccat c 60
 t cct gct ct g gaggcagct c caacatt ggg aat agt tat g tat cct ggt a ccagcaact c 120
 ccaggaacag cccccaaact cct catt tac gacaat aat a agcgaccct c agggatt cct 180
 gaccgatt ct ct ggct ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc tggccat cac cggact ccag 240
 act ggggacg aggcgcgttta ttt ct gcgga acat gggat a ccagcacggt gt gggagt gg 300
 ccgt tcggaa ct gggaccaa gct gaccgt c cta 333
 30 <210> 207
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 21
 35 <400> 207

ES 2 518 415 T3

G n Ser Val Leu Thr G n Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly G n
5 10 15

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

Tyr Val Ser Trp Tyr G n G n 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 Ala Ile Thr Gly Leu G n
65 70 75 80

Thr Gly Asp Gu Ala Val Tyr Phe Oys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr
85 90 95

Val Trp Gu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 208

<211> 13

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 21

<400> 208

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

10 5 10

<210> 209

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15 <220>

<223> Anticuerpo 21

<400> 209

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 210

20 <211> 12

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 21

<400> 210

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Gu Trp Pro

5

10

<210> 211

<211> 348

<212> ADN

30 <213> *Homo sapiens*

<220>

ES 2 518 415 T3

<223> Anticuerpo 22

<400> 211

caggt ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ccggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgcct t cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagt g gat gggaat a at caaccct a gt ggt ggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaag 300

t act ggat gt acgact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

<210> 212

5 <211> 116

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 22

10 <400> 212

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met His Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met

G y Ile Ile Asn Pro Ser G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe

50

55

60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Al a Arg G y Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp G y Lys G y Thr Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 213

<211> 5

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15

ES 2 518 415 T3

<220>
 <223> Anticuerpo 22
 <400> 213
 Ser Tyr Tyr Met His
 5
 5 <210> 214
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 10 <223> Anticuerpo 22
 <400> 214
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15
 Gly
 <210> 215
 <211> 7
 15 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 22
 <400> 215
 Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
 20 5
 <210> 216
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 25 <220>
 <223> Anticuerpo 22
 <400> 216
 cagcccggtgt t gacgcagcc gccctcagt g tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
 tcttgcctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggt a ccagcaactc 120
 ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcagc tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
 actggggacg aggccgatt a tttctgcgga acatgggat a ccagcacggt gtgggagtg 300
 ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333
 30 <210> 217
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 22
 35 <400> 217

ES 2 518 415 T3

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

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

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

Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 218

<211> 13

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 22

<400> 218

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

10 5 10

<210> 219

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15 <220>

<223> Anticuerpo 22

<400> 219

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 220

20 <211> 12

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 22

25 <400> 220

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro

5

10

<210> 221

<211> 348

<212> ADN

30 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 23

<400> 221

ES 2 518 415 T3

caggt ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaggaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgcct t cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120

cccgggcaag ggct t gagt g gat gggaat a at caaccct a gt ggt ggt ag cacaagct ac 180

gcgcagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaag 300

t act ggat gt acgact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

<210> 222

<211> 116

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 23

<400> 222

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Arg Lys Pro G y Al a

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met His Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met

35

40

45

G y Ile Ile Asn Pro Ser G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe

50

55

60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Al a Arg G y Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp G y Lys G y Thr Leu Val

100

105

110

10 Thr Val Ser Ser

115

<210> 223

<211> 5

<212> PRT

15 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 23

<400> 223

ES 2 518 415 T3

Ser Tyr Tyr Met His
5
<210> 224
<211> 17
<212> PRT
5 <213> *Homo sapiens*
<220>
<223> Anticuerpo 23
<400> 224
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15

Gly
10 <210> 225
<211> 7
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<220>
15 <223> Anticuerpo 23
<400> 225
Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
5

<210> 226
<211> 333
20 <212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<220>
<223> Anticuerpo 23
<400> 226
cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t ct gcggccc caggacagaa ggt caccat c 60

t cct gct ct g gaggcagct c caacattggg aataattatg tat cct ggt a ccagcaact c 120

ccaggaacag cccccaaact cct cat t t ac gacaat aat a agcgaccccc agggatt cct 180

gaccgatt ct ct ggct ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc tggccat cac cggact ccag 240

act ggggacg aggccgatt a t t act gcgga acat gggat a ccagcacggt gt gggagt gg 300

25 ccgt t cggaa ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333
<210> 227
<211> 111
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
30 <220>
<223> Anticuerpo 23
<400> 227

ES 2 518 415 T3

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

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

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

Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 228

<211> 13

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 23

<400> 228

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser

5

10

10 <210> 229

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

15 <223> Anticuerpo 23

<400> 229

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Pro

5

<210> 230

<211> 12

20 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 23

<400> 230

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro

25 <210> 231

5

10

<211> 348

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

30 <220>

ES 2 518 415 T3

<223> Anticuerpo 24

<400> 231

cagg t ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgcct t cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagg g gat gggaat a at caaccct a gaggt ggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaag 300

t act ggat gt acgact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

<210> 232

5 <211> 116

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 24

10 <400> 232

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a

Ser Val Lys Val 5 Ser Oys Lys Al a Ser 10 G y Tyr Al a Phe Thr 15 Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met His Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met

35

40

45

G y Ile Ile Asn Pro Arg G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe

50

55

60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Oys

85

90

95

Al a Arg G y Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp G y Lys G y Thr Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 233

<211> 5

15 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

ES 2 518 415 T3

<220>
 <223> Anticuerpo 24
 <400> 233
 Ser Tyr Tyr Met Hi s
 5
 5 <210> 234
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 10 <223> Anticuerpo 24
 <400> 234
 Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15
 Gly
 <210> 235
 <211> 7
 15 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 24
 <400> 235
 Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
 20 5
 <210> 236
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 25 <220>
 <223> Anticuerpo 24
 <400> 236
 cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t ct gcggccc caggacagaa ggt caccat c 60
 t cct gct ct g gaggcagct c caacatt ggg aat agt tat g tat cct ggt a ccagcaact c 120
 ccaggaacag cccccaaact cct catt tac gacaat aat a agcgaccct c agggatt cct 180
 gaccgatt t ct ct ggct ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc t ggccat cac cggact ccag 240
 act ggggacg aggccgatt a ttt ct gcgga acat gggat a ccagcacggt gt gggagt gg 300
 ccgt t cggaa ct gggaccaa gct gaccgt c cta 333
 30 <210> 237
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 24
 35 <400> 237

ES 2 518 415 T3

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

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

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

Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 238

<211> 13

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 24

<400> 238

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

10 5 10

<210> 239

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15 <220>

<223> Anticuerpo 24

<400> 239

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 240

20 <211> 12

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 24

25 <400> 240

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro

5 10

<210> 241

<211> 348

<212> ADN

30 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 25

<400> 241

ES 2 518 415 T3

caggt ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgct t cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120
cct ggacaag ggct t gagt g gat ggaat a at caaccct a gaggt ggt ag cgcaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt ct ccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag gt ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaag 300

t act ggat gt acgact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

<210> 242

<211> 116

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 25

<400> 242

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met Hi s Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met

35

40

45

G y Il e Il e Asn Pro Arg G y G y Ser Al a Ser Tyr Al a G n Lys Phe

50

55

60

G n G y Arg Val Ser Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

10 Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Al a Arg G y Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp G y Lys G y Thr Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 243

<211> 5

<212> PRT

15 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 25

ES 2 518 415 T3

<400> 243
 Ser Tyr Tyr Met His
 5
 <210> 244
 <211> 17
 5 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 25
 <400> 244
 Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly Ser Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 10 5 10 15
 Gly
 <210> 245
 <211> 7
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 25
 <400> 245
 Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
 20 5
 <210> 246
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 25 <223> Anticuerpo 25
 <400> 246
 cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t ct gcgggccc cgggacagaa ggt caccat c 60
 .
 t cct gct ct g gaggcagct c caacatt ggg aat agt t at g t at cct ggt a ccagcaact c 120
 ccaggaacag cccccaaact cct catt t ac gacaat aat a agcgaccct c agggatt cct 180
 gaccgatt ct ct ggct ccaa gt ct ggcacg acagccaccc tggccat cac cggact ccag 240
 act ggggacg aggccgatt a tt act gcgga acat gggt t a ccagcacggt gt gggagt gg 300
 ccgt t cgga ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333
 30 <210> 247
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 25
 35 <400> 247

ES 2 518 415 T3

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

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

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

Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 248

<211> 13

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 25

<400> 248

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

5

10

10 <210> 249

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

15 <223> Anticuerpo 25

<400> 249

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 250

<211> 12

20 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 25

<400> 250

Gly Thr Trp Val Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro

25

5

10

<210> 251

<211> 348

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

30

<220>

ES 2 518 415 T3

<223> Anticuerpo 26

<400> 251

cagggt ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgcct t cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagt g gat gggaat a at caaccct a gt ggt ggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaag 300

t act ggat gt acgact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

<210> 252

5 <211> 116

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 26

10 <400> 252

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Oys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met Hi s Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n Gly Leu G u Trp Met

35

40

45

G y Ile Ile Asn Pro Ser G y Gly Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe

50

55

60

G n Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Oys

85

90

95

Al a Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 253

<211> 5

ES 2 518 415 T3

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 26
 5 <400> 253
 Ser Tyr Tyr Met Hi s
 5
 <210> 254
 <211> 17
 <212> PRT
 10 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 26
 <400> 254
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15
 Gly
 15 <210> 255
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 20 <223> Anticuerpo 26
 <400> 255
 Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
 5
 <210> 256
 25 <211> 333
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 26
 30 <400> 256
 cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t ct gcggccc caggacagaa ggt caccat c 60
 t cct gct ct g gaggcagct c caacat tggg aat agt t at g t at cct ggt a ccagcaact c 120
 ccaggaacag cccccaaact cct cat t t ac gacaat aat a agcgaccct c agggatt cct 180
 gaccgatt t ct ct gggt ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc tggccat cac cggact ccag 240
 act ggggacg aggccgatt a t t t ct gcgga acat gggat a ccagcacggt gt gggagt gg 300
 ccgt t cggaa ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333
 <210> 257
 <211> 111
 <212> PRT
 35 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 26
 <400> 257

ES 2 518 415 T3

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

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

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

Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 258

<211> 13

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 26

<400> 258

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

5

10

10 <210> 259

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

15 <223> Anticuerpo 26

<400> 259

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 260

<211> 12

20 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 26

<400> 260

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro

25 5 10

<210> 261

<211> 348

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

30 <220>

ES 2 518 415 T3

<223> Anticuerpo 27

<400> 261

caggt ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaggaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgcct t cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggc t t gagg g gat gggaat a at caaccct a gt ggt ggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt t accat g accagggaca cgt ccacgag cacggt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag acct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaag 300

t act ggat gt acgact gggg caaaggcacc caggt caccg t ct cgagt 348

<210> 262

5 <211> 116

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 27

10 <400> 262

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Ala G u Val Arg Lys Pro G y Ala

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser G y Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met His Trp Ala Arg G n Ala Pro G y G n Gly Leu G u Trp Met

35

40

45

G y Ile Ile Asn Pro Ser G y G y Ser Thr Ser Tyr Ala G n Lys Phe

50

55

60

G n Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Pro G u Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr G n Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 263

<211> 5

ES 2 518 415 T3

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 27
 5 <400> 263
 Ser Tyr Tyr Met His
 5
 <210> 264
 <211> 17
 <212> PRT
 10 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 27
 <400> 264
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15
 Gly
 15 <210> 265
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 20 <223> Anticuerpo 27
 <400> 265
 Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
 5
 <210> 266
 <211> 333
 25 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 27
 <400> 266
 30 cagtctgtgt t gacgcagcc gcccttagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
 tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggt a ccagcgactc 120
 ccaggaacag cccccaaact cctcat t tac gacaat aat a agcgaccct c agggattcct 180
 gaccgattct ctgggtccaa gtctggcaag tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
 actggggacg aggccgatt a ttactgcgga acatgggat a ccagcacggt gtgggagtg 300
 ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333
 <210> 267
 <211> 111
 <212> PRT
 35 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 27
 <400> 267

ES 2 518 415 T3

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

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

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Arg 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 Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr
85 90 95

Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 268

<211> 13

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 27

<400> 268

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

10 5 10

<210> 269

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15 <220>

<223> Anticuerpo 27

<400> 269

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 270

20 <211> 12

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 27

25 <400> 270

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro

5

10

<210> 271

<211> 348

<212> ADN

30 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 28

<400> 271

ES 2 518 415 T3

caggt ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgctt cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagt g gat gggaat a at caaccct a gt ggt ggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaagac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaag 300

t act ggat gt acgact gggg caacggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

<210> 272

<211> 116

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 28

<400> 272

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met His Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met

35

40

45

G y Ile Ile Asn Pro Ser G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe

50

55

60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Al a Arg G y Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp G y Asn G y Thr Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

10 <210> 273

<211> 5

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

ES 2 518 415 T3

<220>
 <223> Anticuerpo 28
 <400> 273
 Ser Tyr Tyr Met Hi s
 5
 5 <210> 274
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 10 <223> Anticuerpo 28
 <400> 274
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15
 Gly
 <210> 275
 <211> 7
 15 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 28
 <400> 275
 Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
 20 5
 <210> 276
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 25 <220>
 <223> Anticuerpo 28
 <400> 276
 ct gcct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t ct gcggccc caggacagaa ggt caccat c 60
 t cct gct ct g gaggcagct c cagcat t ggg aat agt t at g t at cct ggt a ccagcaact c 120
 ccaggagcag cccccaaact cct cat t t ac gacaacaat a agcgaccct c agggatt cct 180
 gaccgatt t ct ct ggct t t cag gt ct ggcacg t cagccaccc t ggccat cac cggact ccag 240
 act ggggacg aggccgatt a tt act gcgga acat gggat a ccagcccgggt gt gggagt gg 300
 ccgt t cggaa ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333
 30 <210> 277
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 28
 35 <400> 277

ES 2 518 415 T3

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Ser Ile Gly Asn Ser
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 Phe Arg Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

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

Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 278

<211> 13

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 28

<400> 278

Ser Gly Gly Ser Ser Ser Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

5

10

10 <210> 279

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

15 <223> Anticuerpo 28

<400> 279

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 280

<211> 12

20 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 28

<400> 280

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro Val Trp Glu Trp Pro

25 5 10

<210> 281

<211> 348

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

30 <220>

ES 2 518 415 T3

<223> Anticuerpo 29

<400> 281

caggt ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgcct t cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggc t t gagg g gat gggaat a at caaccct a gt ggt ggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt .at t act gt gc gagaggaaag 300

t act ggat gt acgact gggg caaaggcacc cgggt caccg t ct cgagt 348

<210> 282

5 <211> 116

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 29

10 <400> 282

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Oys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met
35 40 45

G y Ile Ile Asn Pro Ser G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe
50 55 60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Oys
85 90 95

Al a Arg G y Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp G y Lys G y Thr Arg Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 283

<211> 5

ES 2 518 415 T3

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 29
 5 <400> 283
 Ser Tyr Tyr Met His
 5
 <210> 284
 <211> 17
 <212> PRT
 10 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 29
 <400> 284
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15
 Gly
 15 <210> 285
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 20 <223> Anticuerpo 29
 <400> 285
 Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
 5
 <210> 286
 <211> 333
 25 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 29
 <400> 286
 cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t ct gcggccc caggacagaa ggt caccat c 60
 t cct gct ct g gaggcagct c caacatt ggg aat agt t at g t at cct ggt a ccagcaact c 120
 ccaggaacag cccccaaact cct cat t t ac gacaat aat a agcgaccct c agggatt cct 180
 gaccgat t ct ct ggct ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc t ggccat cac cggact ccag 240
 act ggggacg aggccgatt a t t act gcgga acat gggat a ccagcccgggt gt gggagt gg 300
 30 ccgt t cggaa ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333
 <210> 287
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35 <220>
 <223> Anticuerpo 29
 <400> 287

ES 2 518 415 T3

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

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

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
Ile Tyr³⁵ Asp Asn Asn Lys Arg⁴⁰ Pro Ser Gly Ile Pro⁴⁵ Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 288

<211> 13

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 29

<400> 288

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

10 5 10

<210> 289

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15 <220>

<223> Anticuerpo 29

<400> 289

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 290

20 <211> 12

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 29

25 <400> 290

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro Val Trp Glu Trp Pro

5

10

<210> 291

<211> 348

<212> ADN

30 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 30

<400> 291

ES 2 518 415 T3

caggt ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgcct t cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagg g gat ggggat a at caaccct a gt ggt ggt ag cacaagct ac 180
gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaag 300

t act ggat gt acgact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

<210> 292

<211> 116

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 30

<400> 292

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Oys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met His Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met

35

40

45

G y Ile Ile Asn Pro Ser G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe

50

55

60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Oys

10

Al a Arg G y Lys 85 Tyr Trp Met Tyr Asp 90 Trp G y Lys G y Thr 95 Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 293

<211> 5

<212> PRT

15 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 30

<400> 293

ES 2 518 415 T3

Ser Tyr Tyr Met His
5
<210> 294
<211> 17
<212> PRT
5 <213> *Homo sapiens*
<220>
<223> Anticuerpo 30
<400> 294
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15

Gly
10 <210> 295
<211> 7
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<220>
15 <223> Anticuerpo 30
<400> 295
Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
5

<210> 296
<211> 333
20 <212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<220>
<223> Anticuerpo 30
<400> 296
cagt ct gt gt t gacgcagcc gccctcagt g tctgcggccc caggacagaa ggtcaccat c 60

t cct gct ct g ggggcagct c caacattggg aat agt tat g tat cct ggt a ccagcgact c 120

ccaggagcag cccccaaact cct cat t t ac gacaat aat a agcgaccct c agggatt cct 180

gaccgatt ct ct ggct ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc tggccat cac cggact ccag 240

25 act ggggacg aggccgatt a t t act gcgga acat gggat a ccagcacggt gt gggagt gg 300
ccgt t cggaa ct gggacca gct gaccgt c ct a 333
<210> 297
<211> 111
<212> PRT
30 <213> *Homo sapiens*
<220>
<223> Anticuerpo 30
<400> 297

ES 2 518 415 T3

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

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

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

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

Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 298

<211> 13

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 30

<400> 298

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

5

10

10 <210> 299

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

15 <223> Anticuerpo 30

<400> 299

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 300

<211> 12

20 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 30

<400> 300

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro

25 5 10

<210> 301

<211> 348

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

30 <220>

ES 2 518 415 T3

<223> Anticuerpo 31

<400> 301

caggt ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgcct t cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagt g gat gggaat a at caaccct a gt ggt ggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaag 300

t act ggat gt acgact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

<210> 302

5 <211> 116

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 31

10 <400> 302

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Oys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met Hi s Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met

35

40

45

G y Il e Il e Asn Pro Ser G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe

50

55

60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Oys

85

90

95

Al a Arg G y Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp G y Lys G y Thr Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 303

<211> 5

ES 2 518 415 T3

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 31
 5 <400> 303
 Ser Tyr Tyr Met His
 5
 <210> 304
 <211> 17
 <212> PRT
 10 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 31
 <400> 304
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15
 Gly
 15 <210> 305
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 20 <223> Anticuerpo 31
 <400> 305
 Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
 5
 <210> 306
 <211> 333
 25 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 31
 <400> 306
 cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t ct gcggccc caggacagaa ggt caccat c 60
 t cct gct ct g gaggcagct c cagcatt ggg aat agt t at g t at cct ggt a ccagcaact c 120
 ccaggaacag cccccaaact cct cat t t ac gacaat aat a agcgaccct c agggatt t cct 180
 gaccgatt t ct ct ggct ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc t ggccat cac cggact ccag 240
 act ggggacg aggccgatt a tt act gcgga acat gggt a ccagcccgggt gt gggagt gg 300
 30 ccgt t cggaa ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333
 <210> 307
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35 <220>
 <223> Anticuerpo 31
 <400> 307
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
 5 10 15

ES 2 518 415 T3

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

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

Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 308

<211> 13

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 31

<400> 308

Ser Gly Gly Ser Ser Ser Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

5

10

10 <210> 309

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

15 <223> Anticuerpo 31

<400> 309

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 310

<211> 12

20 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 31

<400> 310

Gly Thr Trp Ala Thr Ser Pro Val Trp Glu Trp Pro

5

10

25 <210> 311

<211> 348

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

30 <220>

<223> Anticuerpo 32

<400> 311

ES 2 518 415 T3

caggt ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgct t cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagt g gat gggaat a at caaccct a gt ggt ggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaag 300

t act ggat gt acgact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

<210> 312

<211> 116

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 32

<400> 312

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Oys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met Hi s Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met

35

40

45

G y Il e Il e Asn Pro Ser G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe

50

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

55

60

65

70

75

80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Oys

85

90

95

Al a Arg G y Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp G y Lys G y Thr Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

10 115

<210> 313

<211> 5

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15 <220>

ES 2 518 415 T3

<223> Anticuerpo 32
 <400> 313
 Ser Tyr Tyr Met His
 5
 <210> 314
 5 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 32
 10 <400> 314
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15
 Gly
 <210> 315
 <211> 7
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 32
 <400> 315
 Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
 5
 20 <210> 316
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 25 <223> Anticuerpo 32
 <400> 316
 cagt ctgt gt t gacgcagcc gccct cagt g tct gcggccc caggacagaa ggt caccat c 60
 t cct gct ct g gaggcagct c caacatt ggg aat agt tat g tat cct ggt a ccagcaact c 120
 ccaggaacag cccccaaact cct catt t ac gacaat aat a agcgaccct c agggatt cct 180
 gaccgatt tct ct gggt ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc t ggccat cac cggact ccag 240
 act ggggacg aggccgatt a ttt ct gcgga acat gggat a ccagcacggc gt gggagt gg 300
 ccgt t cgga ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333
 30 <210> 317
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 32
 35 <400> 317

ES 2 518 415 T3

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

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

Thr Gly Asp Gu Ala Asp Tyr Phe Oys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr
85 90 95

Ala Trp Gu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 318

<211> 13

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 32

<400> 318

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

10 5 10

<210> 319

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15 <220>

<223> Anticuerpo 32

<400> 319

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 320

20 <211> 12

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 32

25 <400> 320

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Ala Trp Gu Trp Pro

5

10

<210> 321

<211> 348

<212> ADN

30 <213> *Homo sapiens*

<220>

ES 2 518 415 T3

<223> Anticuerpo 33

<400> 321

caggt ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gagaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgcct t cacc agct act at a t gcaact gggc gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagt g gat gggaat a at caaccct a gt ggt ggt ag cact agct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaag 300

t act ggat gt acgact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

<210> 322

5 <211> 116

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 33

10 <400> 322

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u G u Lys Lys Pro G y Al a

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Oys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met Hi s Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met

35

40

45

G y Ile Ile Asn Pro Ser G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe

50

55

60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Oys

85

90

95

Al a Arg G y Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp G y Lys G y Thr Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 323

<211> 5

ES 2 518 415 T3

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 33
 5 <400> 323
 Ser Tyr Tyr Met His
 5
 <210> 324
 <211> 17
 <212> PRT
 10 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 33
 <400> 324
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15
 Gly
 15 <210> 325
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 20 <223> Anticuerpo 33
 <400> 325
 Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
 5
 <210> 326
 <211> 333
 25 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 33
 <400> 326
 cagt ct gcgt t gacgcagcc gccct cagt g t ct gcggccc caggacagaa ggt caccat c 60
 t cct gct ct g gaggcagct c caacat t ggg aat agt t at g t at cct ggt a ccagcaact c 120
 cct ggaacag cccccaaact cct cat t t ac gacaat aat a agcgaccct c agggatt cct 180
 gaccgat t ct ct ggct ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc t ggccat cac cggact ccag 240
 act ggggacg aggccgatt a t t t ct gcgga acat gggat a ccagcacggt gt gggagt gg 300
 30 ccgt t cgga c cgggaccaa gct gaccgt c ct a 333
 <210> 327
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35 <220>
 <223> Anticuerpo 33
 <400> 327

ES 2 518 415 T3

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

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

Thr Gly Asp Gu Ala Asp Tyr Phe Oys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr
85 90 95

Val Trp Gu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 328

<211> 13

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 33

<400> 328

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

5

10

10 <210> 329

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

15 <223> Anticuerpo 33

<400> 329

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 330

<211> 12

20 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 33

<400> 330

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Gu Trp Pro

25 5 10

<210> 331

<211> 348

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

30 <220>

ES 2 518 415 T3

<223> Anticuerpo 34

<400> 331

caggt ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgcct t cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagt g gat gggaat a at caaccct a gt ggt ggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt ct ccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaag 300

t act ggat gt acgact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

<210> 332

5 <211> 116

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 34

10 <400> 332

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Qys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr

Tyr Met His ²⁰ Trp Al a Arg G n Al a ²⁵ Pro G y G n G y ³⁰ Leu G u Trp Met

35

40

45

G y Ile Ile Asn Pro Ser G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe

50

55

60

G n G y Arg Val Ser Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Qys

85

90

95

Al a Arg G y Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp G y Lys G y Thr Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

¹¹⁵

<210> 333

<211> 5

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15

ES 2 518 415 T3

```

<220>
<223> Anticuerpo 34
<400> 333
Ser Tyr Tyr Met Hi s
                    5
5  <210> 334
   <211> 17
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <220>
10 <223> Anticuerpo 34
   <400> 334
   Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
                   5                      10                      15

Gly
<210> 335
<211> 7
15 <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <220>
   <223> Anticuerpo 34
   <400> 335
   Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
20
   <210> 336
   <211> 333
   <212> ADN
   <213> Homo sapiens
25 <220>
   <223> Anticuerpo 34
   <400> 336
   cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t ccgcggccc caggacagaa ggt caccat c      60

t cct gct ct g gaggcagct c caacattggg aat agt tat g t gt cct ggt a ccagcaact c      120

ccaggaacgg cccccaaact cct cat t t ac gacaat aat a agcgaccct c agggatt cct      180

gaccgatt t ct ct ggct ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc t ggccat cac cggact ccag      240

act ggggacg aggccgatt a t t t ct gcgga acat gggat a ccagcacggt gt gggagt gg      300

ccgt t cggaa ct gggaccaa gct gaccgt c ct a      333
30 <210> 337
   <211> 111
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <220>
   <223> Anticuerpo 34
35 <400> 337

```

ES 2 518 415 T3

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Oys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr
85 90 95

Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 338

<211> 13

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 34

<400> 338

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

10 5 10

<210> 339

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15 <220>

<223> Anticuerpo 34

<400> 339

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 340

20 <211> 12

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 34

25 <400> 340

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro

5

10

<210> 341

<211> 348

<212> ADN

30 <213> *Homo sapiens*

<220>

ES 2 518 415 T3

<223> Anticuerpo 35

<400> 341

caggt ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgcct t cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagt g gat gggaa t a at caaccct a gt ggt ggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240
at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaag 300

t act ggat gt acgact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

5 <210> 342

<211> 116

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

10 <223> Anticuerpo 35

<400> 342

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Qys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met Hi s Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met

35

40

45

G y Il e Il e Asn Pro Ser G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe

50

55

60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Qys

85

90

95

Al a Arg G y Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp G y Lys G y Thr Leu Val

Thr Val Ser Ser

100

105

110

115

<210> 343

<211> 5

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 35

15

ES 2 518 415 T3

<400> 343
 Ser Tyr Tyr Met Hi s
 5
 <210> 344
 <211> 17
 5 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 35
 <400> 344
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15
 10 Gly
 <210> 345
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 15 <220>
 <223> Anticuerpo 35
 <400> 345
 Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
 5
 20 <210> 346
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 35
 25 <400> 346
 cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t ct gcggccc caggacagaa ggt caccat c 60
 t cct gct ct g gaggcagct c caacattggg aat agt t at g t at cct ggt a ccagcaact c 120
 ccaggaacag cccccaaact cct cat t t ac gacaat aat a agcgaccct c agggatt cct 180
 gaccgatt ct ct gggt ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc tggccat cac cggact ccag 240
 act ggggacg aggccgatt a tt act gcgga acat gggat a ccagcccgggt gt gggagt gg 300
 ccgt t cggaa ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333
 <210> 347
 <211> 111
 <212> PRT
 30 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 35
 <400> 347

ES 2 518 415 T3

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Oys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro
85 90 95

Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 348

<211> 13

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 35

<400> 348

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

5

10

10 <210> 349

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

15 <223> Anticuerpo 35

<400> 349

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 350

<211> 12

20 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 35

<400> 350

25 Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro Val Trp Glu Trp Pro

5

10

<210> 351

<211> 348

<212> ADN

30 <213> *Homo sapiens*

<220>

ES 2 518 415 T3

<223> Anticuerpo 36

<400> 351

caggt ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgcct t cacc agct act aca t gcact gggc gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagt g gat gggaat a at caaccct a gt ggt ggt ag cgcaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaag 300

t act ggat gt acgact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

<210> 352

5 <211> 116

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 36

10 <400> 352

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Qys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met Hi s Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met

35

40

45

G y Ile Ile Asn Pro Ser G y G y Ser Al a Ser Tyr Al a G n Lys Phe

50

55

60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Qys

85

90

95

Al a Arg G y Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp G y Lys G y Thr Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 353

<211> 5

ES 2 518 415 T3

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 36
 5 <400> 353
 Ser Tyr Tyr Met His
 5
 <210> 354
 <211> 17
 <212> PRT
 10 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 36
 <400> 354
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15
 Gly
 15 <210> 355
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 20 <223> Anticuerpo 36
 <400> 355
 Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
 5
 <210> 356
 <211> 333
 25 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 36
 <400> 356
 cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t ct gcggccc caggacagaa ggt caccat c 60
 t cct gct ct g gaggcagct c caacatt ggg aat agt t at g t at cct ggt a ccagcaact c 120
 ccaggaacag cccccaaact cct cat t t ac gacaat aat a agcgaccct c agggatt cct 180
 gaccgatt t ct ct ggct ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc t ggccat cac cggact ccag 240
 act ggggacg aggccgatt a tt act gcgga acat gggatt t ccagcacggt gt gggagt gg 300
 30 ccgt t cgga ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333
 <210> 357
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35 <220>
 <223> Anticuerpo 36
 <400> 357

ES 2 518 415 T3

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

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

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

Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 358

<211> 13

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 36

<400> 358

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

10 5 10

<210> 359

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15 <220>

<223> Anticuerpo 36

<400> 359

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 360

20 <211> 12

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 36

25 <400> 360

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro

5

10

<210> 361

<211> 348

<212> ADN

30 <213> *Homo sapiens*

<220>

ES 2 518 415 T3

<223> Anticuerpo 37

<400> 361

cagg tccagc tgg tgcag t c tggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60
t cct gcaagg cat ct ggat a cgcct t cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagg t g gat gggaat a at caaccct a gaggt ggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt cgccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag acct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaag 300

t act ggat gt acgact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

5

<210> 362

<211> 116

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

10

<223> Anticuerpo 37

<400> 362

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a
5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met Hi s Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met
35 40 45

G y Il e Il e Asn Pro Arg G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe
50 55 60

G n G y Arg Val Al a Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Pro G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Al a Arg G y Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp G y Lys G y Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 363

<211> 5

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 37

15

ES 2 518 415 T3

<400> 363
 Ser Tyr Tyr Met His
 5
 <210> 364
 <211> 17
 5 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 37
 <400> 364
 10 Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15
 Gly
 <210> 365
 <211> 7
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 37
 <400> 365
 Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
 5
 20 <210> 366
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 25 <223> Anticuerpo 37
 <400> 366
 cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t cagcggccc caggacagaa ggt caccat c 60
 t cct gct ct g gaggcggct c cagcat t ggg aat agct at g t at cct ggt a ccagcaact c 120
 ccaggaacag cccccaaact cct cat ct ac gacaat aat a agcgaccct c aggggt t cct 180
 gaccgat t ct ct ggct ccaa gt ct ggcacg t cggccaccc t ggccat cac cggact ccag 240
 act ggggacg aggccgatt a t t act gcgga acat gggat a ccagcccgt gt gggagt gg 300
 ccgt t cgga ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333
 30 <210> 367
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 37
 35 <400> 367

ES 2 518 415 T3

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Oys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro
85 90 95
Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 368

<211> 13

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 37

<400> 368

Ser Gly Gly Gly Ser Ser Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

10 5 10

<210> 369

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15 <220>

<223> Anticuerpo 37

<400> 369

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 370

20 <211> 12

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 37

25 <400> 370

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro Val Trp Glu Trp Pro

5 10

<210> 371

<211> 348

<212> ADN

30 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 38

<400> 371

ES 2 518 415 T3

caggt ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgcct t cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagt g gat gggaat a at caaccct a gt ggt ggt ag cgcaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaag 300

t act ggat gt acgact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

<210> 372

<211> 116

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 38

<400> 372

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Qys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met His Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met

35

40

45

G y Ile Ile Asn Pro Ser G y G y Ser Al a Ser Tyr Al a G n Lys Phe

50

55

60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Qys

85

90

95

Al a Arg G y Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp G y Lys G y Thr Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

10 <210> 373

<211> 5

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

ES 2 518 415 T3

<220>
 <223> Anticuerpo 38
 <400> 373
 Ser Tyr Tyr Met His
 5
 5 <210> 374
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 10 <223> Anticuerpo 38
 <400> 374
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15
 Gly
 <210> 375
 <211> 7
 15 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 38
 <400> 375
 Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
 20 5
 <210> 376
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 25 <220>
 <223> Anticuerpo 38
 <400> 376
 cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t ct gcggccc caggacagaa ggt caccat c 60
 t cct gct ct g gaggcagct c caacattggg aat agt tat g tat cct ggt a ccagcaact c 120
 ccaggaacag cccccaaact cct cat t t ac gacaat aat a agcgaccct c agggatt cct 180
 gaccgatt t ct ct ggct ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc tggccat cac cggact ccag 240
 act ggggacg aggccgatt a t t t ct gcgga acat gggat a ccagcacggt gt gggagt gg 300
 ccgt t cggaa ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333
 30 <210> 377
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 38
 35 <400> 377

ES 2 518 415 T3

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

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

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

Val Trp Glu Trp Pro 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> Anticuerpo 38

<400> 378

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

10 5 10

<210> 379

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15 <220>

<223> Anticuerpo 38

<400> 379

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 380

20 <211> 12

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 38

25 <400> 380

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro

5

10

<210> 381

<211> 348

<212> ADN

30 <213> *Homo sapiens*

<220>

ES 2 518 415 T3

<223> Anticuerpo 39

<400> 381

caggt ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgcct t cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagt g gat gggaat a at caaccct a ggggt ggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaag 300

t act ggat gt acgact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

<210> 382

5 <211> 116

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 39

10 <400> 382

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met His Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met

G y Ile Ile Asn Pro Arg G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe

50

55

60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Al a Arg G y Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp G y Lys G y Thr Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 383

<211> 5

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15

ES 2 518 415 T3

<220>
 <223> Anticuerpo 39
 <400> 383
 Ser Tyr Tyr Met His
 5
 5 <210> 384
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 10 <223> Anticuerpo 39
 <400> 384
 Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15
 Gly
 <210> 385
 <211> 7
 15 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 39
 <400> 385
 Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
 20 5
 <210> 386
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 25 <220>
 <223> Anticuerpo 39
 <400> 386
 cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t ct gcggccc caggacagaa ggt caccat c 60
 t cct gct ct g gaggcagct c caacatt ggg aat agt tat g tat cct ggt a ccagcaact c 120
 ccaggaacag cccccaaact cct catt tac gacaat aat a agcgaccct c agggatt cct 180
 gaccgatt t ct ct ggct ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc t ggccat cac cggact ccag 240
 act ggggacg aggccgatt a tt act gcgga acat gggat a ccagcacggc gt gggagt gg 300
 ccgt t cggaa ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333
 30 <210> 387
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 39
 35 <400> 387

ES 2 518 415 T3

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

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

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

Ala Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 388

<211> 13

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 39

<400> 388

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

10 5 10

<210> 389

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15 <220>

<223> Anticuerpo 39

<400> 389

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 390

20 <211> 12

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 39

25 <400> 390

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Ala Trp Glu Trp Pro

5

10

<210> 391

<211> 348

<212> ADN

30 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 40

<400> 391

ES 2 518 415 T3

caggt ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgctt cacc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagt g gat gggaa t a at caaccct a gt ggt ggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaag 300

t act ggat gt acgact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

<210> 392

<211> 116

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 40

<400> 392

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met His Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met

35

40

45

G y Ile Ile Asn Pro Ser G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe

50

55

60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Al a Arg G y Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp G y Lys G y Thr Leu Val

100

105

110

10 Thr Val Ser Ser

115

<210> 393

<211> 5

<212> PRT

15 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 40

<400> 393

ES 2 518 415 T3

Ser Tyr Tyr Met His
5
<210> 394
<211> 17
<212> PRT
5 <213> *Homo sapiens*
<220>
<223> Anticuerpo 40
<400> 394
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15

Gly
10 <210> 395
<211> 7
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<220>
15 <223> Anticuerpo 40
<400> 395
Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
5

<210> 396
<211> 333
20 <212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<220>
<223> Anticuerpo 40
<400> 396
cagt ct gt gt t gacgcagcc gccctcagt g t ct gcggccc caggacagaa ggt caccat c 60

t cct gct ct g gaggcagct c caacattggg aat agt tat g tat cct ggt a ccagcaact c 120

ccaggaacag cccccaaact cct catt t ac gacaat aat a agcgaccct c agggatt cct 180

gaccgatt ct ct ggct ccaa gt ct ggcaag t cagccaccc tggccat cac cggact ccag 240

act ggggacg aggccgatt a tt act gcgga acat gggatt ccagcacggt gt gggagt gg 300

25 ccgt t cggaa ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333
<210> 397
<211> 111
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
30 <220>
<223> Anticuerpo 40
<400> 397

ES 2 518 415 T3

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Oys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Thr
85 90 95

Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 398

<211> 13

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 40

<400> 398

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

5

10

10 <210> 399

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

15 <223> Anticuerpo 40

<400> 399

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 400

<211> 12

20 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 40

<400> 400

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro

25

5

10

<210> 401

<211> 348

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

30

<220>

ES 2 518 415 T3

<223> Anticuerpo 41

<400> 401

cagggtccagc tgggtgcagt c tggggctgag gtgaggaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggat a cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagt g gatgggaat a atcaaccct a gtggtggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accagggaca cgtccacgag cacagtct ac 240

atggagctga gcagcctgag acctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300

tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgggt 348

<210> 402

5 <211> 116

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 41

10 <400> 402

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Lys Pro Gly Ala

Ser Val Lys Val ⁵Ser ¹⁰Gly Tyr Ala Phe Thr ¹⁵Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35

40

45

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

50

55

60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Gly

¹¹⁵

<210> 403

<211> 5

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15

ES 2 518 415 T3

<220>
 <223> Anticuerpo 41
 <400> 403
 Ser Tyr Tyr Met His
 5
 5 <210> 404
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 10 <223> Anticuerpo 41
 <400> 404
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15
 Gly
 <210> 405
 <211> 7
 15 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 41
 <400> 405
 Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
 20 5
 <210> 406
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 25 <220>
 <223> Anticuerpo 41
 <400> 406
 cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t ct gcggccc caggacagaa ggt caccat c 60
 t cct gct ct g gaggcagcac caacatt ggg aat agt tat g tat cct ggt a ccagcgact c 120
 ccaggaacag cccccaaact cct catt tac gacaat aat a agcgaccccc agggatt cct 180
 gaccgatt t ct ct ggct ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc t ggccat cac cggact ccag 240
 act ggggacg aggccgatt a tt act gcgga acat gggat a ccagcacggt gt gggagt gg 300
 ccgt t cggaa ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333
 30 <210> 407
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 41
 35 <400> 407

ES 2 518 415 T3

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Thr Asn Ile Gly Asn Ser
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
20 25 30
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 Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

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

Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 408

<211> 13

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 41

<400> 408

Ser Gly Gly Ser Thr Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

10 5 10

<210> 409

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15 <220>

<223> Anticuerpo 41

<400> 409

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Pro

5

<210> 410

20 <211> 12

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 41

25 <400> 410

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro

5 10

<210> 411

<211> 348

<212> ADN

30 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 42

<400> 411

ES 2 518 415 T3

caggt ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgct t t acc agct act at a t gcact gggc gcgacaggcc 120
cct ggacagg ggct t gagt g ggt ggaat a at caaccct a gcggt ggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct ggggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaag 300

t act ggat gt acgact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348
<210> 412
<211> 116
5 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<220>
<223> Anticuerpo 42
<400> 412
G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a
5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Al a Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Val
35 40 45

G y Ile Ile Asn Pro Ser G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe
50 55 60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

10 Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G y Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Al a Arg G y Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp G y Lys G y Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115
<210> 413
<211> 5
<212> PRT
15 <213> *Homo sapiens*
<220>
<223> Anticuerpo 42

ES 2 518 415 T3

<400> 413
 Ser Tyr Tyr Met His
 5
 <210> 414
 <211> 17
 5 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 42
 <400> 414
 Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 10 5 10 15
 Gly
 <210> 415
 <211> 7
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 42
 <400> 415
 Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
 20 5
 <210> 416
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 25 <223> Anticuerpo 42
 <400> 416
 caggctgtgt t gacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
 tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggtaccagcgactc 120
 ccaggagcag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
 actggggacg aggccgattt ttactgcgga acatgggat accagcacggg gtgggagtg 300
 ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333
 30 <210> 417
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> Anticuerpo 42
 35 <400> 417

ES 2 518 415 T3

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

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

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

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

Gly Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 418

<211> 13

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 42

<400> 418

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

5

10

10 <210> 419

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

15 <223> Anticuerpo 42

<400> 419

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 420

<211> 12

20 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Anticuerpo 42

<400> 420

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Gly Trp Glu Trp Pro

25

5

10

<210> 421

<211> 348

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

30

<220>

ES 2 518 415 T3

<223> PGL del anticuerpo 24

<400> 421

cagg t ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgcct t cacc agct act at a t gcact ggggt gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagt g gat gggat a at caaccct a gaggt ggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaag 300

t act ggat gt acgact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

<210> 422

5 <211> 116

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> PGL del anticuerpo 24

10 <400> 422

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Oys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met Hi s Trp Val Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met

35

40

45

G y Ile Ile Asn Pro Arg G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe

50

55

60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Oys

85

90

95

Al a Arg G y Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp G y Lys G y Thr Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 423

<211> 5

ES 2 518 415 T3

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> PGL del anticuerpo 24
 5 <400> 423
 Ser Tyr Tyr Met His
 5
 <210> 424
 <211> 17
 <212> PRT
 10 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> PGL del anticuerpo 24
 <400> 424
 Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15
 Gly
 15 <210> 425
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 20 <223> PGL del anticuerpo 24
 <400> 425
 Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
 5
 <210> 426
 25 <211> 333
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> PGL del anticuerpo 24
 30 <400> 426
 cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t ct gcggccc caggacagaa ggt caccat c 60
 t cct gct ct g gaggcagct c caacat t ggg aat agt t at g t at cct ggt a ccagcaact c 120
 ccaggaacag cccccaaact cct cat t t ac gacaat aat a agcgaccct c agggatt cct 180
 gaccgatt t ct ct gggt ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc t gggcat cac cggact ccag 240
 act ggggacg aggccgatt a t t t ct gcgga acat gggat a ccagcacggt gt gggagt gg 300
 ccgt t cggaa ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333
 <210> 427
 <211> 111
 <212> PRT
 35 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> PGL del anticuerpo 24
 <400> 427

ES 2 518 415 T3

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

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

Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 428

<211> 13

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> PGL del anticuerpo 24

<400> 428

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

5

10

10 <210> 429

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

15 <223> PGL del anticuerpo 24

<400> 429

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 430

<211> 12

20 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> PGL del anticuerpo 24

<400> 430

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro

25

5

10

<210> 431

<211> 348

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

30

<220>

ES 2 518 415 T3

<223> GL del anticuerpo 24

<400> 431

caggt ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgcct t cacc agct act at a t gcact ggggt gcgacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagg g gat gggaat a at caaccct a gaggt ggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaag 300

t act ggat gt acgact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

<210> 432

5 <211> 116

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> GL del anticuerpo 24

10 <400> 432

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Oys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met Hi s Trp Val Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met

35

40

45

G y Ile Ile Asn Pro Arg G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe

50

55

60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Oys

85

90

95

Al a Arg G y Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp G y Lys G y Thr Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 433

<211> 5

ES 2 518 415 T3

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> GL del anticuerpo 24
 5 <400> 433
 Ser Tyr Tyr Met Hi s
 5
 <210> 434
 <211> 17
 <212> PRT
 10 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> GL del anticuerpo 24
 <400> 434
 Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15
 Gly
 15 <210> 435
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 20 <223> GL del anticuerpo 24
 <400> 435
 Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
 5
 <210> 436
 <211> 333
 25 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> GL del anticuerpo 24
 <400> 436
 30 cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t ct gcgcccc caggacagaa ggt caccat c 60
 t cct gct ct g gaggcagct c caacat t ggg aat agt t at g t at cct ggt a ccagcaact c 120
 ccaggaacag cccccaaact cct cat t t ac gacaat aat a agcgaccct c agggatt t cct 180
 gaccgat t ct ct gggt ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc t gggcat cac cggact ccag 240
 act ggggacg aggccgatt a t t act gcgga acat gggat a ccagcacggt gt gggagt gg 300
 ccgt t cggaa ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333
 <210> 437
 <211> 111
 <212> PRT
 35 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> GL del anticuerpo 24
 <400> 437

ES 2 518 415 T3

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

Lys Val Thr Ile Ser Oys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
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 Gu Ala Asp Tyr Tyr Oys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr
85 90 95

Val Trp Gu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 438

<211> 13

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> GL del anticuerpo 24

<400> 438

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

10 5 10

<210> 439

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15 <220>

<223> GL del anticuerpo 24

<400> 439

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 440

20 <211> 12

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> GL del anticuerpo 24

25 <400> 440

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Gu Trp Pro

5

10

<210> 441

<211> 348

<212> ADN

30 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> GL del anticuerpo 37

<400> 441

ES 2 518 415 T3

caggt ccagc t ggt gcagt c t ggggct gag gt gaagaagc ct ggggcct c agt gaaggt t 60

t cct gcaagg cat ct ggat a cgcct t cacc agct act at a t gcact gggg ggcacaggcc 120

cct ggacaag ggct t gagt g gat gggaat a at caaccct a gaggt ggt ag cacaagct ac 180

gcacagaagt t ccagggcag agt caccat g accagggaca cgt ccacgag cacagt ct ac 240

at ggagct ga gcagcct gag at ct gaggac acggccgt gt at t act gt gc gagaggaaag 300

t act ggat gt acgact gggg caaaggcacc ct ggt caccg t ct cgagt 348

<210> 442

<211> 116

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> GL del anticuerpo 37

<400> 442

G n Val G n Leu Val G n Ser G y Al a G u Val Lys Lys Pro G y Al a

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Oys Lys Al a Ser G y Tyr Al a Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met His Trp Val Arg G n Al a Pro G y G n G y Leu G u Trp Met

35

40

45

G y Ile Ile Asn Pro Arg G y G y Ser Thr Ser Tyr Al a G n Lys Phe

50

55

60

G n G y Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met G u Leu Ser Ser Leu Arg Ser G u Asp Thr Al a Val Tyr Tyr Oys

85

90

95

Al a Arg G y Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp G y Lys G y Thr Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

10 <210> 443

<211> 5

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>
 <223> GL del anticuerpo 37
 <400> 443
 Ser Tyr Tyr Met His
 5
 5 <210> 444
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 10 <223> GL del anticuerpo 37
 <400> 444
 Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 5 10 15
 Gly
 <210> 445
 <211> 7
 15 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> GL del anticuerpo 37
 <400> 445
 Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
 20 5
 <210> 446
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 25 <220>
 <223> GL del anticuerpo 37
 <400> 446
 cagt ct gt gt t gacgcagcc gccct cagt g t cagcggccc caggacagaa ggt caccat c 60
 t cct gct ct g gaggcggct c cagcat t ggg aat agct at g t at cct ggt a ccagcaact c 120
 ccaggaacag cccccaaact cct cat ct ac gacaat aat a agcgaccct c agggat t cct 180
 gaccgat t ct ct ggct ccaa gt ct ggcacg t cagccaccc t gggcat cac cggact ccag 240
 act ggggacg aggcgcgatt a tt act gcgga acat gggat a ccagcccgggt gt gggagt gg 300
 ccgt t cggaa ct gggaccaa gct gaccgt c ct a 333
 30 <210> 447
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> GL del anticuerpo 37
 35 <400> 447

ES 2 518 415 T3

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Gly Ser Ser Ile Gly Asn Ser
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 Gu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro
85 90 95

Val Trp Gu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 448

<211> 13

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> GL del anticuerpo 37

<400> 448

Ser Gly Gly Gly Ser Ser Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

5

10

10 <210> 449

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

15 <223> GL del anticuerpo 37

<400> 449

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

5

<210> 450

<211> 12

20 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> GL del anticuerpo 37

<400> 450

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro Val Trp Gu Trp Pro

25 5

10

<210> 451

<211> 96

<212> ADN

<213> Artificial

30 <220>

ES 2 518 415 T3

<223> Cebador 1 de IL4R de cyno
 <400> 451
 ggggacaagt ttgtacaaaa aagcaggctt cttaacttt aagaaggaga tataaccatg 60

 ggggtggcttt gctctgggct cctgttgcct gtgagc 96
 <210> 452
 5 <211> 63
 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Cebador 2 de IL4R de cyno
 10 <400> 452
 ggggaccact ttgtacaaga aagctgggtc ctgctcgaag ggctccctgt aggagttgt a 60

 cca 63
 <210> 453
 <211> 32
 <212> ADN
 15 <213> Artificial
 <220>
 <223> Cebador de mutación de oligonucleótido I75V
 <400> 453
 20 gaagcccaca cgtgtgccct gagaacaacg ga 32
 <210> 454
 <211> 478
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 454
 Met Gly Trp Leu Cys Ser Gly Leu Leu Phe Pro Val Ser Cys Leu Val
 1 5 10 15

 Leu Leu Gln Val Ala Ser Ser Gly Asn Met Lys Val Leu Gln Glu Pro
 20 25 30

 Thr Cys Val Ser Asp Tyr Met Ser Ile Ser Thr Cys Glu Trp Lys Met
 35 40 45

 Asn Gly Pro Thr Asn Cys Ser Thr Glu Leu Arg Leu Leu Tyr Gln Leu
 50 55 60

 Val Phe Leu Leu Ser Glu Ala His Thr Cys Ile Pro Glu Asn Asn Gly
 65 70 75 80

 Gly Ala Gly Cys Val Cys His Leu Leu Met Asp Asp Val Val Ser Ala
 25 85 90 95

ES 2 518 415 T3

Asp Asn Tyr Thr Leu Asp Leu Trp Ala Gly Gln Gln Leu Leu Trp Lys
100 105 110

Gly Ser Phe Lys Pro Ser Glu His Val Lys Pro Arg Ala Pro Gly Asn
115 120 125

Leu Thr Val His Thr Asn Val Ser Asp Thr Leu Leu Leu Thr Trp Ser
130 135 140

Asn Pro Tyr Pro Pro Asp Asn Tyr Leu Tyr Asn His Leu Thr Tyr Ala
145 150 155 160

Val Asn Ile Trp Ser Glu Asn Asp Pro Ala Asp Phe Arg Ile Tyr Asn
165 170 175

Val Thr Tyr Leu Glu Pro Ser Leu Arg Ile Ala Ala Ser Thr Leu Lys
180 185 190

Ser Gly Ile Ser Tyr Arg Ala Arg Val Arg Ala Trp Ala Gln Qys Tyr
195 200 205

Asn Thr Thr Trp Ser Glu Trp Ser Pro Ser Thr Lys Trp His Asn Ser
210 215 220

Tyr Arg Glu Pro Phe Asp Pro Ala Phe Leu Tyr Lys Val Val Gly Ala

ES 2 518 415 T3

225		230		235		240									
Ala	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Oys	Pro	Pro	Oys	Pro	Ala
				245					250					255	
Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro
				260					265					270	
Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Oys	Val	Val
				275				280					285		
Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val
				290				295					300		
Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln
305						310					315				320
Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln
				325						330				335	
Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Oys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala
				340					345					350	
Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro
				355					360					365	

ES 2 518 415 T3

Arg G u Pro G n Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp G u Leu Thr
370 375 380

Lys Asn G n Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys G y Phe Tyr Pro Ser
385 390 395 400

Asp Ile Ala Val G u Trp G u Ser Asn G y G n Pro G u Asn Asn Tyr
405 410 415

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp G y Ser Phe Phe Leu Tyr
420 425 430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp G n G n G y Asn Val Phe
435 440 445

Ser Cys Ser Val Met His G u Ala Leu His Asn His Tyr Thr G n Lys
450 455 460

Ser Leu Ser Leu Ser Pro G y Lys His His His His His His
465 470 475

<210> 455

<211> 693

<212> ADN

5 <213> *Macaca fascicularis*

<220>

<223> Nucleótido de ADNc de IL-4R α de mono cynomolgus

<400> 455

ES 2 518 415 T3

at ggggt ggc t t t gct ct gg gct cct gt t g cct gt gagct gcct ggt cct gct gcaggt g 60
 gcaagct ct g ggagcat gaa ggt cct gcag gagccacct gcgt ct ccga ct acat gage 120
 at ct ct acct gt gagt ggaa gat gggcggc cccaccaat t gcagcgccga gct ccgt ct g 180
 t t gt accago t ggt t t t ca gt cct ccgaa acccacacgt gt gt ccccgga gaacaacggc 240
 ggt gt ggggt gcgt gt gccaa cct gct cat g gat gat gt gg t cagt at gga caact at acg 300
 ct ggacct gt gggct ggaca gcagct gct g t ggaagggt cct t caagcc cagcgagcat 360
 gt gaaaccca gggccccagg aaacct cagc gt t cacacca at gt ct ccga cact gt gct g 420
 ct gacct gga gcaacccat a t cccct gac aat t acct gt at aat gat ct cacct at gca 480
 gt caacat t t ggagt gaaaa cgacccggca t at t ccagaa t ccat aacgt gacct acct a 540
 aaaccacccc t ccgcat ccc agccagcacc ct gaagt ct g gaat t t cct a cagggcacgg 600
 gt gagggcct gggct cagca ct at aacacc acct ggagt g agt ggagccc cagcaccaag 660
 t ggt acaact cct acagga gccct t cgag cag 693
 <210> 456
 <211> 1428
 <212> ADN
 5 <213> *Macaca fascicularis*
 <220>
 <223> Nucleótido de ADNc de IL-4R α /Fc de mono cynomolgus
 <400> 456

ES 2 518 415 T3

at ggggt ggc t t t gct ct gg gct cct gt t g cct gt gagct gcct ggt cct gct gcaggt g	60
gcaagct ct g ggagcat gaa ggt cct gcag gagccacct gcgt ct ccga ct acat gage	120
at ct ct acct gt gagt ggaa gat gggcggg cccaccaat t gcagcgccga gct ccgt ct g	180
t t gt accagc t ggt t t t t ca gt cct ccgaa acccacacgt gt gt ccccga gaacaacggc	240
ggg gt ggggt gcgt gt gccaa cct gct cat g gat gat gt gg t cagt at gga caact at acg	300
ct ggacct gt gggct ggaca gcagct gct g t ggaagggct cct t caagcc cagcgagcat	360
gt gaaaccca gggccccagg aaacct cagc gt t cacacca at gt ct ccga cact gt gct g	420
ct gacct gga gcaacct a t cccct gac aat t acct gt at aat gat ct cacct at gca	480
gt caacat t t ggagt gaaaa cgaccggca t at t ccagaa t ccat aacgt gacct acct a	540
aaaccaccc t ccgcat ccc agccagcacc ct gaagt ct g gaat t t cct a cagggcacgg	600
gt gagggcct gggct cagca ct at aacacc acct ggagt g agt ggagccc cagcaccaag	660
t ggt acaact cct acagga gccct t cgag caggacccag ct t t ct t gt a caaagt ggt t	720
cgat t cgagg agcccaaat c tagcgacaaa act cacacat gccaccgt g cccagcacct	780
gaact cct gg ggggaccgt c agt ct t cct c t t cccccaa aaccaagga caccct cat g	840
at ct cccgga cccct gaggt cacat gcgt g gt ggt ggacg t gagccacga agacct gag	900

ES 2 518 415 T3

gt caagt t ca act ggt acgt ggacggcgt g gaggt gcat a at gccaaagāc aaagccgcgg 960

gaggagcagt acaacagcac gt accgt gt g gt cagcgt cc t caccgt cct gcaccaggac 1020

t ggct gaat g gcaaggagt a caagt gcaag gt ct ccaaca aagccct ccc agcccccat c 1080

gagaaaacca t ct ccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggt gt a caccct gcc 1140

ccat cccggg at gagct gac caagaaccag gt cagcct ga cct gcct ggt caaaggct t c 1200

t at cccagcg acat cgccgt ggagt gggag agcaat gggc agccggagaa caact acaaa 1260

accacgcct c ccgt gct gga ct ccgacggc t cct t ct t cc t ct acagcaa gct caccgt g 1320

gacaagagca ggt ggcagca ggggaacgt c t t ct cat gct ccgt gat gca t gaggct ct g 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcct ct cc ct gt ct ccgg gt aaat ga 1428

<210> 457

<211> 475

<212> PRT

5 <213> *Macaca fascicularis*

<220>

<223> Proteína IL-4Rα/Fc de mono cynomolgus

<400> 457

Met G y Trp Leu Oys Ser G y Leu Leu Leu Pro Val Ser Oys Leu Val

1

5

10

15

Leu Leu G n Val Al a Ser Ser G y Ser Met Lys Val Leu G n G u Pro

ES 2 518 415 T3

20

25

30

Thr Oys Val Ser Asp Tyr Met Ser Ile Ser Thr Oys Gu Trp Lys Met
35 40 45

Gly Gly Pro Thr Asn Oys Ser Ala Gu Leu Arg Leu Leu Tyr Gn Leu
50 55 60

Val Phe Gn Ser Ser Gu Thr His Thr Oys Val Pro Gu Asn Asn Gly
65 70 75 80

Gly Val Gly Oys Val Oys His Leu Leu Met Asp Asp Val Val Ser Met
85 90 95

Asp Asn Tyr Thr Leu Asp Leu Trp Ala Gly Gn Gn Leu Leu Trp Lys
100 105 110

Gly Ser Phe Lys Pro Ser Gu His Val Lys Pro Arg Ala Pro Gly Asn
115 120 125

Leu Thr Val His Thr Asn Val Ser Asp Thr Val Leu Leu Thr Trp Ser
130 135 140

Asn Pro Tyr Pro Pro Asp Asn Tyr Leu Tyr Asn Asp Leu Thr Tyr Ala
145 150 155 160

ES 2 518 415 T3

Val Asn Ile Trp Ser Glu Asn Asp Pro Ala Tyr Ser Arg Ile His Asn
165 170 175

Val Thr Tyr Leu Lys Pro Thr Leu Arg Ile Pro Ala Ser Thr Leu Lys
180 185 190

Ser Gly Ile Ser Tyr Arg Ala Arg Val Arg Ala Trp Ala Gln His Tyr
195 200 205

Asn Thr Thr Trp Ser Glu Trp Ser Pro Ser Thr Lys Trp Tyr Asn Ser
210 215 220

Tyr Arg Glu Pro Phe Glu Gln Asp Pro Ala Phe Leu Tyr Lys Val Val
225 230 235 240

Arg Phe Glu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Oys Pro Pro
245 250 255

Oys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
260 265 270

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

Oys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

ES 2 518 415 T3

290		295		300	
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg					
305		310		315	320
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val					
	325		330		335
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser					
	340		345		350
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys					
	355		360		365
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp					
370		375		380	
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe					
385		390		395	400
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu					
	405		410		415
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe					
	420		425		430

ES 2 518 415 T3

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp G n G n Gly
 435 440 445

Asn Val Phe Ser Oys Ser Val Met His Gu Ala Leu His Asn His Tyr
 450 455 460

Thr G n Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470 475

<210> 458

<211> 1422

<212> ADN

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Nucleótido de ADNc de IL-4R α /Fc de I75V humano

<400> 458

at ggggt ggc t t t gct ct gg gct cct gt t c cct gt gagct gcct ggt cct gct gcaggt g 60

gcaagct ct g ggaacat gaa ggt ct t gcag gagccacct gcgt ct ccga ct acat gagg 120

at ct ct act t gcgagt ggaa gat gaat ggt cccaccaat t gcagcaccga gct ccgcct g 180

t t gt accagc t ggt t t t t ct gct ct ccgaa gccacacgt gt gt ccct ga gaacaacgga 240

ggcgcggggt gcgt gt gcc a cct gct cat g gat gacgt gg t cagt gcgga t aact at aca 300

ct ggacct gt gggct gggca gcagct gct g t ggaagggt cct t caagcc cagcgagcat 360

ES 2 518 415 T3

gt gaaaccca gggccccagg aaacct gaca gt t cacacca at gt ct ccga cact ct gct g 420

ct gacct gga gcaacccgt a t cccct gac aat t acct gt at aat cat ct cacct at gca 480

gt caacat t t ggagt gaaaa cgacccggca gat t t cagaa t ct at aacgt gacct acct a 540

gaacct ccc t ccgcat cgc agccagcacc ct gaagt ct g ggat t t cct a cagggcacgg 600

gt gagggcct gggct cagt g ct at aacacc acct ggagt g agt ggagccc cagcaccaag 660

t ggcacaact cct acagga gccct t cgac ccagct t t ct t gt acaaagt ggt t cgatt c 720

gaggagccca aat ct agcga caaaact cac acat gccac cgt gccagc acct gaact c 780

ct ggggggac cgt cagt ct t cct ct t cccc ccaaaaccca aggacacct cat gat ct cc 840

cggacccct g aggt cacat g cgt ggt ggt g gacgt gagcc acgaagaccc t gaggt caag 900

t t caact ggt acgt ggacgg cgt ggaggt g cat aat gcca agacaaagcc gcgggaggag 960

cagt acaaca gcacgt accg t gt ggt cagc gt cct caccg t cct gcacca ggact ggct g 1020

aat ggcaagg agt acaagt g caaggt ct cc aacaaagccc t cccagcccc cat cgagaaa 1080

accat ct cca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg t gt acacct gccccat cc 1140

cgggat gagg t gaccaagaa ccaggt cagc ct gacct gcc t ggt caaagg ct t ct at ccc 1200

agcgacat cg ccgt ggagt g ggagagcaat gggcagccgg agaacaact a caaaaccacg 1260

cct cccgt gc t ggact ccga cggt cct t c t t cct ct aca gcaagct cac cgt ggacaag 1320

agcaggt ggc agcaggggaa cgt ct t ct ca t gct ccgt ga t gcat gaggc t ct gcacaac 1380

cact acacgc agaagagcct ct ccct gt ct ccgggt aat ga 1422

<210> 459

<211> 473

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Proteína IL-4Rα/Fc de I75V humano

<400> 459

5

ES 2 518 415 T3

Met Gly Trp Leu Oys Ser Gly Leu Leu Phe Pro Val Ser Oys Leu Val
1 5 10 15

Leu Leu Gln Val Ala Ser Ser Gly Asn Met Lys Val Leu Gln Glu Pro
20 25 30

Thr Oys Val Ser Asp Tyr Met Ser Ile Ser Thr Oys Glu Trp Lys Met
35 40 45

Asn Gly Pro Thr Asn Oys Ser Thr Glu Leu Arg Leu Leu Tyr Gln Leu
50 55 60

Val Phe Leu Leu Ser Glu Ala His Thr Oys Val Pro Glu Asn Asn Gly
65 70 75 80

Gly Ala Gly Oys Val Oys His Leu Leu Met Asp Asp Val Val Ser Ala

ES 2 518 415 T3

85

90

95

Asp Asn Tyr Thr Leu Asp Leu Trp Ala Gly Gln Gln Leu Leu Trp Lys
100 105 110

Gly Ser Phe Lys Pro Ser Glu His Val Lys Pro Arg Ala Pro Gly Asn
115 120 125

Leu Thr Val His Thr Asn Val Ser Asp Thr Leu Leu Leu Thr Trp Ser
130 135 140

Asn Pro Tyr Pro Pro Asp Asn Tyr Leu Tyr Asn His Leu Thr Tyr Ala
145 150 155 160

Val Asn Ile Trp Ser Glu Asn Asp Pro Ala Asp Phe Arg Ile Tyr Asn
165 170 175

Val Thr Tyr Leu Glu Pro Ser Leu Arg Ile Ala Ala Ser Thr Leu Lys
180 185 190

Ser Gly Ile Ser Tyr Arg Ala Arg Val Arg Ala Trp Ala Gln Cys Tyr
195 200 205

Asn Thr Thr Trp Ser Glu Trp Ser Pro Ser Thr Lys Trp His Asn Ser
210 215 220

ES 2 518 415 T3

Tyr Arg Glu Pro Phe Asp Pro Ala Phe Leu Tyr Lys Val Val Arg Phe
225 230 235 240

Glu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
245 250 255

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

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

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

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

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

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

ES 2 518 415 T3

355

360

365

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

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

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

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

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

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

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465

470

<210> 460

<211> 261

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Polipéptido de IL-4R α /etiqueta HIS humano

<400> 460

ES 2 518 415 T3

Met Gly Trp Leu Oys Ser Gly Leu Leu Phe Pro Val Ser Oys Leu Val
1 5 10 15
Leu Leu Gln Val Ala Ser Ser Gly Asn Met Lys Val Leu Gln Gu Pro
20 25 30
Thr Oys Val Ser Asp Tyr Met Ser Ile Ser Thr Oys Gu Trp Lys Met
35 40 45
Asn Gly Pro Thr Asn Oys Ser Thr Gu Leu Arg Leu Leu Tyr Gln Leu
50 55 60
Val Phe Leu Leu Ser Gu Ala His Thr Oys Ile Pro Gu Asn Asn Gly
65 70 75 80
Gly Ala Gly Oys Val Oys His Leu Leu Met Asp Asp Val Val Ser Ala
85 90 95
Asp Asn Tyr Thr Leu Asp Leu Trp Ala Gly Gln Gln Leu Leu Trp Lys
100 105 110
Gly Ser Phe Lys Pro Ser Gu His Val Lys Pro Arg Ala Pro Gly Asn
115 120 125
Leu Thr Val His Thr Asn Val Ser Asp Thr Leu Leu Leu Thr Trp Ser
130 135 140
Asn Pro Tyr Pro Pro Asp Asn Tyr Leu Tyr Asn His Leu Thr Tyr Ala
145 150 155 160
Val Asn Ile Trp Ser Gu Asn Asp Pro Ala Asp Phe Arg Ile Tyr Asn
165 170 175
Val Thr Tyr Leu Gu Pro Ser Leu Arg Ile Ala Ala Ser Thr Leu Lys
180 185 190
Ser Gly Ile Ser Tyr Arg Ala Arg Val Arg Ala Trp Ala Gln Oys Tyr
195 200 205
Asn Thr Thr Trp Ser Gu Trp Ser Pro Ser Thr Lys Trp His Asn Ser
210 215 220
Tyr Arg Gu Pro Phe Asn Pro Ala Phe Leu Tyr Lys Val Val Gly Ala
225 230 235 240
Ala Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Ala His His His His His
245 250 255

His His His His His
260

<210> 461

<211> 262

<212> PRT

5 <213> *Musmusculus*

<220>

<223> Polipéptido de IL-4R α /etiqueta HIS murino

<400> 461

ES 2 518 415 T3

Met Gly Arg Leu Cys Thr Lys Phe Leu Thr Ser Val Gly Cys Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Leu Val Thr Gly Ser Gly Ser Ile Lys Val Leu Gly Glu Pro
 20 25 30
 Thr Cys Phe Ser Asp Tyr Ile Arg Thr Ser Thr Cys Glu Trp Phe Leu
 35 40 45
 Asp Ser Ala Val Asp Cys Ser Ser Gln Leu Cys Leu His Tyr Arg Leu
 50 55 60
 Met Phe Phe Glu Phe Ser Glu Asn Leu Thr Cys Ile Pro Arg Asn Ser
 65 70 75 80
 Ala Ser Thr Val Cys Val Cys His Met Glu Met Asn Arg Pro Val Gln
 85 90 95
 Ser Asp Arg Tyr Gln Met Glu Leu Trp Ala Glu His Arg Gln Leu Trp
 100 105 110
 Gln Gly Ser Phe Ser Pro Ser Gly Asn Val Lys Pro Leu Ala Pro Asp
 115 120 125
 Asn Leu Thr Leu His Thr Asn Val Ser Asp Glu Trp Leu Leu Thr Trp
 130 135 140
 Asn Asn Leu Tyr Pro Ser Asn Asn Leu Leu Tyr Lys Asp Leu Ile Ser
 145 150 155 160
 Met Val Asn Ile Ser Arg Glu Asp Asn Pro Ala Glu Phe Ile Val Tyr
 165 170 175
 Asn Val Thr Tyr Lys Glu Pro Arg Leu Ser Phe Pro Ile Asn Ile Leu
 180 185 190
 Met Ser Gly Val Tyr Tyr Thr Ala Arg Val Arg Val Arg Ser Gln Ile
 195 200 205
 Leu Thr Gly Thr Trp Ser Glu Trp Ser Pro Ser Ile Thr Trp Tyr Asn
 210 215 220
 His Phe Gln Leu Pro Leu Asn Pro Ala Phe Leu Tyr Lys Val Val Gly
 225 230 235 240
 Ala Ala Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Ala His His His His
 245 250 255
 His His His His His His
 260

REIVINDICACIONES

1. Anticuerpo anti-hIL-4R α aislado o fragmento del mismo, que también puede unirse al receptor alfa de interleucina-4 del mono cynomolgus (cylL-4R α) y que comprende un conjunto de CDR: HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3, en el que:
 - HCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 193;
 - HCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 194;
 - HCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 195;
 - LCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 198;
 - LCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 199; y
 - LCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 200;
 - o en el que
 - HCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 363;
 - HCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 364;
 - HCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 365;
 - LCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 368;
 - LCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 369; y
 - LCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 370;
 - o en el que:
 - HCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 233;
 - HCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 234;
 - HCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 235;
 - LCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 238;
 - LCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 239; y
 - LCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 240.
2. Anticuerpo aislado o fragmento del mismo según la reivindicación 1, en el que el anticuerpo es una molécula de anticuerpo seleccionada de una molécula de IgG1, IgG2 e IgG4.
3. Anticuerpo aislado o fragmento del mismo según la reivindicación 1, en el que el anticuerpo es un anticuerpo humano aislado que tiene un dominio VH, en el que el dominio VH comprende la región de entramado de línea germinal humana Vh1_DP-7_(1-46).
4. Anticuerpo aislado o fragmento del mismo según la reivindicación 1, que comprende un dominio VL, en el que el dominio VL comprende la región de entramado de línea germinal humana V λ 1_DPL5.
5. Anticuerpo aislado o fragmento del mismo según la reivindicación 1, que comprende un dominio VH de SEQ ID NO: 192 y/o un dominio VL de SEQ ID NO: 197.
6. Anticuerpo aislado o fragmento del mismo según la reivindicación 1, que comprende un dominio VH de SEQ ID NO: 232 y/o un dominio VL de SEQ ID NO: 237.
7. Anticuerpo aislado o fragmento del mismo según la reivindicación 1, que comprende un dominio VH de SEQ ID NO: 422 y/o un dominio VL de SEQ ID NO: 427.
8. Anticuerpo aislado o fragmento del mismo según la reivindicación 1, que comprende un dominio VH de SEQ ID

NO: 432 y/o un dominio VL de SEQ ID NO: 436.

9. Anticuerpo aislado o fragmento del mismo según la reivindicación 1, que comprende un dominio VH de SEQ ID NO: 362 y/o un dominio VL de SEQ ID NO: 367.

5 10. Anticuerpo aislado o fragmento del mismo según la reivindicación 1, que comprende un dominio VH de SEQ ID NO: 442 y/o un dominio VL de SEQ ID NO: 447.

10 11. Composición que comprende un anticuerpo aislado o fragmento del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 12. Composición según la reivindicación 11, para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado con IL-4R α , en la que el trastorno es uno o más de alergia, asma, bronquitis, EPOC, enfermedad inflamatoria del intestino, estados fibróticos, alergia, rechazo de trasplante, reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado o hipersensibilidad por contacto.

13. Molécula de ácido nucleico aislado que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica para un anticuerpo o fragmento del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

20 14. Célula huésped transformada *in vitro* con ácido nucleico según la reivindicación 13.

Figura 1a

[illegible]

Figura 1b

[illegible]

Figura 2a

[illegible]

Figura 2b

[illegible]

[illegible]

Figura 3b

[illegible]

Figura 4a

[illegible]

Figura 4b

[illegible]

Figura 5a

	Anticuerpo 1	Anticuerpo 2	Anticuerpo 3	Anticuerpo 4	Anticuerpo 5	Anticuerpo 6	Anticuerpo 7	Anticuerpo 8	Anticuerpo 9	Anticuerpo 10	Anticuerpo 11	Anticuerpo 12	Anticuerpo 13	Anticuerpo 14	Anticuerpo 15
Anticuerpo 1	-	88%	81%	86%	86%	83%	86%	86%	86%	86%	86%	85%	86%	86%	86%
Anticuerpo 2		-	78%	95%	93%	86%	90%	86%	93%	90%	90%	90%	91%	93%	93%
Anticuerpo 3			-	77%	77%	77%	77%	77%	77%	77%	77%	77%	77%	78%	77%
Anticuerpo 4				-	98%	88%	95%	88%	91%	91%	88%	88%	91%	93%	91%
Anticuerpo 5					-	90%	86%	93%	90%	91%	88%	91%	91%	91%	90%
Anticuerpo 6						-	86%	93%	86%	88%	86%	86%	88%	86%	90%
Anticuerpo 7							-	93%	90%	90%	86%	86%	90%	86%	86%
Anticuerpo 8								-	90%	91%	91%	91%	95%	93%	95%
Anticuerpo 9									-	91%	90%	91%	95%	90%	91%
Anticuerpo 10										-	90%	91%	95%	91%	90%
Anticuerpo 11											-	91%	95%	91%	91%
Anticuerpo 12												-	91%	91%	93%
Anticuerpo 13													-	91%	91%
Anticuerpo 14														-	91%
Anticuerpo 15															-
Anticuerpo 16															
Anticuerpo 17															
Anticuerpo 18															
Anticuerpo 19															
Anticuerpo 20															
Anticuerpo 21															
Anticuerpo 22															
Anticuerpo 23															
Anticuerpo 24															
Anticuerpo 24 PGL															
Anticuerpo 24 GL															
Anticuerpo 25															
Anticuerpo 26															
Anticuerpo 27															
Anticuerpo 28															
Anticuerpo 29															
Anticuerpo 30															
Anticuerpo 31															
Anticuerpo 32															
Anticuerpo 33															
Anticuerpo 34															
Anticuerpo 35															
Anticuerpo 36															
Anticuerpo 37															
Anticuerpo 37 GL															
Anticuerpo 38															
Anticuerpo 39															
Anticuerpo 40															
Anticuerpo 41															
Anticuerpo 42															

Figura 5b

	Anticuerpo 16	Anticuerpo 17	Anticuerpo 18	Anticuerpo 19	Anticuerpo 20	Anticuerpo 21	Anticuerpo 22	Anticuerpo 23	Anticuerpo 24	Anticuerpo 24PGL	Anticuerpo 25	Anticuerpo 26	Anticuerpo 27	Anticuerpo 28
Anticuerpo 1	86%	85%	86%	85%	85%	81%	83%	80%	81%	81%	76%	83%	85%	81%
Anticuerpo 2	91%	86%	86%	86%	85%	83%	85%	83%	83%	83%	80%	85%	85%	83%
Anticuerpo 3	77%	78%	76%	77%	77%	75%	77%	73%	75%	75%	73%	77%	77%	77%
Anticuerpo 4	93%	88%	88%	88%	85%	83%	85%	81%	83%	83%	83%	85%	85%	83%
Anticuerpo 5	91%	88%	88%	88%	86%	85%	86%	83%	85%	85%	81%	86%	86%	85%
Anticuerpo 6	95%	86%	88%	92%	91%	90%	91%	88%	90%	90%	86%	91%	91%	88%
Anticuerpo 7	88%	91%	91%	91%	81%	81%	83%	80%	81%	81%	76%	83%	83%	81%
Anticuerpo 8	95%	91%	92%	98%	85%	83%	85%	81%	83%	83%	85%	85%	85%	81%
Anticuerpo 9	95%	86%	90%	90%	85%	85%	86%	80%	85%	85%	81%	86%	86%	83%
Anticuerpo 10	93%	90%	88%	91%	87%	88%	90%	86%	88%	88%	85%	90%	90%	86%
Anticuerpo 11	88%	88%	86%	86%	86%	85%	86%	82%	85%	85%	81%	86%	86%	86%
Anticuerpo 12	91%	86%	90%	90%	89%	85%	89%	85%	86%	86%	82%	88%	88%	85%
Anticuerpo 13	92%	89%	90%	90%	88%	86%	88%	85%	89%	89%	83%	88%	88%	85%
Anticuerpo 14	91%	88%	88%	88%	85%	83%	85%	80%	85%	85%	81%	86%	86%	83%
Anticuerpo 15	95%	89%	88%	93%	86%	85%	86%	83%	85%	85%	81%	86%	86%	83%
Anticuerpo 16	-	88%	90%	95%	88%	85%	86%	83%	85%	85%	81%	86%	86%	83%
Anticuerpo 17	-	-	91%	93%	85%	83%	85%	81%	83%	83%	80%	85%	85%	83%
Anticuerpo 18	-	-	-	95%	85%	83%	85%	81%	83%	83%	80%	85%	85%	83%
Anticuerpo 19	-	-	-	-	85%	83%	85%	81%	83%	83%	80%	85%	85%	83%
Anticuerpo 20	-	-	-	-	-	83%	85%	81%	83%	83%	80%	85%	85%	83%
Anticuerpo 21	-	-	-	-	-	98%	100%	95%	98%	98%	95%	100%	100%	96%
Anticuerpo 22	-	-	-	-	-	-	98%	95%	96%	96%	96%	98%	98%	95%
Anticuerpo 23	-	-	-	-	-	-	-	95%	96%	96%	95%	100%	100%	95%
Anticuerpo 24	-	-	-	-	-	-	-	95%	95%	95%	91%	96%	96%	93%
Anticuerpo 25	-	-	-	-	-	-	-	100%	100%	100%	96%	98%	98%	95%
Anticuerpo 26	-	-	-	-	-	-	-	95%	96%	96%	96%	98%	98%	95%
Anticuerpo 27	-	-	-	-	-	-	-	98%	98%	98%	96%	98%	98%	95%
Anticuerpo 28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	95%	95%	91%
Anticuerpo 29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100%	100%	96%
Anticuerpo 30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anticuerpo 31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anticuerpo 32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anticuerpo 33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anticuerpo 34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anticuerpo 35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anticuerpo 36	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anticuerpo 37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anticuerpo 37 GL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anticuerpo 38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anticuerpo 39	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anticuerpo 40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anticuerpo 41	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anticuerpo 42	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Figura 5c

[illegible]

Figura 6a

	Anticuerpo 1	Anticuerpo 2	Anticuerpo 3	Anticuerpo 4	Anticuerpo 5	Anticuerpo 6	Anticuerpo 7	Anticuerpo 8	Anticuerpo 9	Anticuerpo 10	Anticuerpo 11	Anticuerpo 12	Anticuerpo 13	Anticuerpo 14	Anticuerpo 15
Anticuerpo 1	-														
Anticuerpo 2	93%	-													
Anticuerpo 3	82%	82%	-												
Anticuerpo 4				-											
Anticuerpo 5					-										
Anticuerpo 6						-									
Anticuerpo 7							-								
Anticuerpo 8								-							
Anticuerpo 9									-						
Anticuerpo 10										-					
Anticuerpo 11											-				
Anticuerpo 12												-			
Anticuerpo 13													-		
Anticuerpo 14														-	
Anticuerpo 15															-
Anticuerpo 16															
Anticuerpo 17															
Anticuerpo 18															
Anticuerpo 19															
Anticuerpo 20															
Anticuerpo 21															
Anticuerpo 22															
Anticuerpo 23															
Anticuerpo 24															
Anticuerpo 24 PGL															
Anticuerpo 25															
Anticuerpo 26															
Anticuerpo 27															
Anticuerpo 28															
Anticuerpo 29															
Anticuerpo 30															
Anticuerpo 31															
Anticuerpo 32															
Anticuerpo 33															
Anticuerpo 34															
Anticuerpo 35															
Anticuerpo 36															
Anticuerpo 37															
Anticuerpo 37 GL															
Anticuerpo 38															
Anticuerpo 39															
Anticuerpo 40															
Anticuerpo 41															
Anticuerpo 42															

Figura 6b

	Anticuerpo 1	Anticuerpo 16	Anticuerpo 17	Anticuerpo 18	Anticuerpo 19	Anticuerpo 20	Anticuerpo 21	Anticuerpo 22	Anticuerpo 23	Anticuerpo 24	Anticuerpo 24PGL	Anticuerpo 24GL	Anticuerpo 25	Anticuerpo 26	Anticuerpo 27	Anticuerpo 28
Anticuerpo 1	93%		80%	80%	80%	86%	87%	86%	86%	83%	82%	82%	79%	86%	86%	86%
Anticuerpo 2	100%		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	89%	86%	82%	89%	89%	89%
Anticuerpo 3	82%		82%	82%	82%	82%	79%	82%	82%	79%	79%	75%	75%	82%	82%	82%
Anticuerpo 4	100%		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
Anticuerpo 5	96%		89%	89%	89%	93%	89%	93%	93%	89%	89%	89%	86%	93%	93%	93%
Anticuerpo 6	89%		86%	86%	86%	100%	96%	100%	100%	96%	96%	96%	93%	100%	100%	100%
Anticuerpo 7	89%		96%	96%	96%	86%	82%	86%	86%	82%	82%	82%	79%	86%	86%	86%
Anticuerpo 8	89%		96%	96%	96%	86%	82%	86%	86%	82%	82%	82%	79%	86%	86%	86%
Anticuerpo 9	100%		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
Anticuerpo 10	96%		89%	89%	89%	93%	89%	93%	93%	89%	89%	89%	86%	93%	93%	93%
Anticuerpo 11	93%		89%	89%	89%	93%	89%	93%	93%	89%	89%	89%	86%	93%	93%	93%
Anticuerpo 12	89%		89%	89%	89%	93%	89%	93%	93%	89%	89%	89%	86%	93%	93%	93%
Anticuerpo 13	96%		89%	89%	89%	93%	89%	93%	93%	89%	89%	89%	86%	93%	93%	93%
Anticuerpo 14	100%		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
Anticuerpo 15	89%		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
Anticuerpo 16	-		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
Anticuerpo 17	-		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
Anticuerpo 18	-		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
Anticuerpo 19	-		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
Anticuerpo 20	-		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
Anticuerpo 21	-		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
Anticuerpo 22	-		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
Anticuerpo 23	-		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
Anticuerpo 24	-		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
Anticuerpo 24 PGL	-		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
Anticuerpo 25	-		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
Anticuerpo 26	-		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
Anticuerpo 27	-		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
Anticuerpo 28	-		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
Anticuerpo 29	-		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
Anticuerpo 30	-		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
Anticuerpo 31	-		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
Anticuerpo 32	-		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
Anticuerpo 33	-		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
Anticuerpo 34	-		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
Anticuerpo 35	-		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
Anticuerpo 36	-		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
Anticuerpo 37	-		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
Anticuerpo 37 GL	-		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
Anticuerpo 38	-		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
Anticuerpo 39	-		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
Anticuerpo 40	-		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
Anticuerpo 41	-		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
Anticuerpo 42	-		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%

Figura 6c

[illegible]

Figura 7a

	Anticuerpo 1	Anticuerpo 2	Anticuerpo 3	Anticuerpo 4	Anticuerpo 5	Anticuerpo 6	Anticuerpo 7	Anticuerpo 8	Anticuerpo 9	Anticuerpo 10	Anticuerpo 11	Anticuerpo 12	Anticuerpo 13	Anticuerpo 14	Anticuerpo 15
Anticuerpo 1	-	84%	81%	81%	81%	81%	81%	81%	81%	81%	84%	81%	81%	81%	81%
Anticuerpo 2		-	75%	90%	90%	84%	90%	84%	87%	84%	87%	87%	87%	90%	87%
Anticuerpo 3			-	71%	71%	71%	71%	71%	71%	71%	75%	71%	71%	75%	71%
Anticuerpo 4				-	100%	87%	100%	87%	84%	87%	84%	84%	87%	87%	84%
Anticuerpo 5					-	87%	100%	87%	90%	90%	84%	90%	90%	84%	90%
Anticuerpo 6						-	87%	100%	94%	87%	84%	84%	87%	84%	84%
Anticuerpo 7							-	87%	90%	90%	84%	90%	90%	84%	90%
Anticuerpo 8								-	-	87%	90%	100%	93%	87%	90%
Anticuerpo 9									-	87%	90%	87%	90%	84%	87%
Anticuerpo 10										-	-	90%	87%	84%	87%
Anticuerpo 11											-	90%	87%	90%	87%
Anticuerpo 12												-	93%	87%	90%
Anticuerpo 13													-	87%	90%
Anticuerpo 14														-	87%
Anticuerpo 15															-
Anticuerpo 16															
Anticuerpo 17															
Anticuerpo 18															
Anticuerpo 19															
Anticuerpo 20															
Anticuerpo 21															
Anticuerpo 22															
Anticuerpo 23															
Anticuerpo 24															
Anticuerpo 24 PGL															
Anticuerpo 24 GL															
Anticuerpo 25															
Anticuerpo 26															
Anticuerpo 27															
Anticuerpo 28															
Anticuerpo 29															
Anticuerpo 30															
Anticuerpo 31															
Anticuerpo 32															
Anticuerpo 33															
Anticuerpo 34															
Anticuerpo 35															
Anticuerpo 36															
Anticuerpo 37															
Anticuerpo 37 GL															
Anticuerpo 38															
Anticuerpo 39															
Anticuerpo 40															
Anticuerpo 41															
Anticuerpo 42															

Figura 7b

Anticuerpo 1	Anticuerpo 16	Anticuerpo 17	Anticuerpo 18	Anticuerpo 19	Anticuerpo 20	Anticuerpo 21	Anticuerpo 22	Anticuerpo 23	Anticuerpo 24	Anticuerpo 24 PGL	Anticuerpo 24 GL	Anticuerpo 25	Anticuerpo 26	Anticuerpo 27	Anticuerpo 28
81%	81%	81%	84%	81%	81%	81%	81%	75%	81%	81%	81%	78%	81%	81%	81%
Anticuerpo 2	84%	84%	87%	84%	81%	81%	81%	75%	81%	81%	81%	78%	81%	81%	81%
Anticuerpo 3	71%	75%	75%	71%	71%	71%	71%	65%	71%	71%	71%	71%	71%	71%	71%
Anticuerpo 4	87%	87%	87%	87%	81%	81%	81%	75%	81%	81%	81%	78%	81%	81%	81%
Anticuerpo 5	87%	87%	87%	87%	81%	81%	81%	75%	81%	81%	81%	78%	81%	81%	81%
Anticuerpo 6	100%	87%	90%	100%	84%	84%	84%	78%	84%	84%	84%	84%	84%	84%	84%
Anticuerpo 7	87%	87%	87%	87%	81%	81%	81%	75%	81%	81%	81%	78%	81%	81%	81%
Anticuerpo 8	100%	87%	90%	100%	84%	84%	84%	78%	84%	84%	84%	84%	84%	84%	84%
Anticuerpo 9	90%	84%	90%	90%	84%	84%	84%	78%	84%	84%	84%	84%	84%	84%	84%
Anticuerpo 10	90%	90%	87%	90%	81%	81%	81%	81%	87%	87%	87%	84%	87%	87%	81%
Anticuerpo 11	84%	87%	84%	84%	81%	81%	81%	75%	81%	81%	81%	81%	81%	81%	81%
Anticuerpo 12	90%	84%	90%	90%	84%	84%	84%	78%	84%	84%	84%	84%	84%	84%	84%
Anticuerpo 13	90%	84%	90%	90%	84%	84%	84%	78%	84%	84%	84%	84%	84%	84%	84%
Anticuerpo 14	84%	87%	84%	84%	81%	81%	81%	75%	81%	81%	81%	78%	81%	81%	81%
Anticuerpo 15	90%	84%	87%	90%	84%	84%	84%	78%	84%	84%	84%	84%	84%	84%	84%
Anticuerpo 16	-	-	90%	100%	84%	84%	84%	78%	84%	84%	84%	84%	84%	84%	84%
Anticuerpo 17	-	-	84%	87%	84%	84%	84%	78%	84%	84%	84%	84%	84%	84%	84%
Anticuerpo 18	-	-	-	90%	84%	84%	84%	78%	84%	84%	84%	84%	84%	84%	84%
Anticuerpo 19	-	-	-	-	84%	84%	84%	78%	84%	84%	84%	84%	84%	84%	84%
Anticuerpo 20	-	-	-	-	-	100%	100%	93%	100%	100%	100%	96%	100%	100%	93%
Anticuerpo 21	-	-	-	-	-	-	-	93%	100%	100%	100%	96%	100%	100%	93%
Anticuerpo 22	-	-	-	-	-	-	-	93%	100%	100%	100%	96%	100%	100%	93%
Anticuerpo 23	-	-	-	-	-	-	-	-	93%	93%	93%	90%	93%	93%	87%
Anticuerpo 24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100%	100%	96%	100%	100%	93%
Anticuerpo 24 PGL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100%	96%	100%	100%	93%
Anticuerpo 24 GL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100%	100%	93%
Anticuerpo 25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	96%	100%	90%
Anticuerpo 26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100%	93%
Anticuerpo 27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anticuerpo 28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anticuerpo 29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anticuerpo 30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anticuerpo 31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anticuerpo 32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anticuerpo 33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anticuerpo 34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anticuerpo 35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anticuerpo 36	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anticuerpo 37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anticuerpo 37 GL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anticuerpo 38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anticuerpo 39	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anticuerpo 40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anticuerpo 41	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anticuerpo 42	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Figura 7c

	Anticuerpo 29	Anticuerpo 30	Anticuerpo 31	Anticuerpo 32	Anticuerpo 33	Anticuerpo 34	Anticuerpo 35	Anticuerpo 36	Anticuerpo 37	Anticuerpo 37 GL	Anticuerpo 38	Anticuerpo 39	Anticuerpo 40	Anticuerpo 41	Anticuerpo 42
Anticuerpo 1	81%	81%	75%	81%	81%	81%	81%	78%	75%	75%	81%	81%	78%	75%	81%
Anticuerpo 2	81%	81%	75%	81%	81%	81%	81%	78%	75%	75%	81%	81%	78%	75%	81%
Anticuerpo 3	75%	71%	71%	75%	71%	71%	75%	71%	68%	68%	71%	75%	71%	65%	71%
Anticuerpo 4	81%	81%	75%	81%	81%	81%	81%	78%	75%	75%	81%	81%	78%	75%	81%
Anticuerpo 5	81%	81%	75%	81%	81%	81%	81%	78%	75%	75%	81%	81%	78%	75%	81%
Anticuerpo 6	81%	84%	75%	84%	84%	84%	81%	81%	75%	75%	84%	84%	81%	78%	84%
Anticuerpo 7	81%	81%	75%	81%	81%	81%	81%	78%	75%	75%	81%	81%	78%	75%	81%
Anticuerpo 8	81%	84%	75%	84%	84%	84%	81%	81%	75%	75%	84%	84%	81%	78%	84%
Anticuerpo 9	81%	84%	75%	84%	84%	84%	81%	81%	75%	75%	84%	84%	81%	78%	84%
Anticuerpo 10	84%	87%	78%	84%	87%	87%	84%	84%	78%	78%	87%	84%	84%	81%	84%
Anticuerpo 11	84%	81%	78%	81%	81%	81%	84%	78%	78%	78%	81%	81%	78%	75%	81%
Anticuerpo 12	81%	84%	75%	84%	84%	84%	81%	81%	75%	75%	84%	84%	81%	78%	84%
Anticuerpo 13	81%	84%	75%	84%	84%	84%	81%	81%	75%	75%	84%	84%	81%	78%	84%
Anticuerpo 14	84%	81%	78%	81%	81%	81%	84%	78%	78%	78%	81%	81%	78%	75%	81%
Anticuerpo 15	81%	84%	75%	84%	84%	84%	81%	81%	75%	75%	84%	84%	81%	78%	84%
Anticuerpo 16	81%	84%	75%	84%	84%	84%	81%	81%	75%	75%	84%	84%	81%	78%	84%
Anticuerpo 17	81%	84%	75%	84%	84%	84%	81%	81%	75%	75%	84%	84%	81%	78%	84%
Anticuerpo 18	81%	84%	75%	84%	94%	84%	81%	81%	75%	75%	84%	84%	81%	78%	84%
Anticuerpo 19	81%	84%	75%	84%	84%	84%	81%	81%	75%	75%	84%	84%	81%	78%	84%
Anticuerpo 20	96%	100%	90%	96%	100%	100%	96%	96%	90%	90%	100%	96%	96%	93%	96%
Anticuerpo 21	96%	100%	90%	96%	100%	100%	96%	96%	90%	90%	100%	96%	96%	93%	96%
Anticuerpo 22	96%	100%	90%	96%	100%	100%	96%	96%	90%	90%	100%	96%	96%	93%	96%
Anticuerpo 23	90%	93%	84%	90%	93%	93%	90%	90%	84%	84%	93%	90%	90%	93%	90%
Anticuerpo 24	96%	100%	90%	96%	100%	100%	96%	96%	90%	90%	100%	96%	96%	93%	96%
Anticuerpo 24 PGL	96%	100%	90%	96%	100%	100%	96%	96%	90%	90%	100%	96%	96%	93%	96%
Anticuerpo 24 GL	96%	100%	90%	96%	100%	100%	96%	96%	90%	90%	100%	96%	96%	93%	96%
Anticuerpo 25	93%	96%	90%	93%	96%	96%	93%	93%	87%	87%	96%	93%	93%	90%	93%
Anticuerpo 26	96%	100%	90%	96%	100%	100%	96%	96%	90%	90%	100%	96%	96%	93%	96%
Anticuerpo 27	96%	100%	90%	96%	100%	100%	96%	96%	90%	90%	100%	96%	96%	93%	96%
Anticuerpo 28	95%	93%	96%	90%	93%	93%	96%	90%	96%	96%	93%	90%	90%	87%	90%
Anticuerpo 29	-	96%	93%	93%	96%	96%	100%	93%	93%	93%	96%	93%	93%	90%	93%
Anticuerpo 30	-	-	90%	96%	100%	100%	96%	96%	90%	90%	96%	93%	93%	90%	96%
Anticuerpo 31	-	-	-	87%	90%	90%	93%	93%	87%	87%	96%	100%	93%	90%	96%
Anticuerpo 32	-	-	-	-	96%	96%	93%	93%	90%	90%	93%	93%	93%	90%	96%
Anticuerpo 33	-	-	-	-	96%	96%	93%	93%	90%	90%	96%	100%	96%	93%	96%
Anticuerpo 34	-	-	-	-	96%	96%	96%	96%	90%	90%	100%	96%	96%	93%	96%
Anticuerpo 35	-	-	-	-	96%	96%	96%	93%	93%	93%	96%	93%	93%	90%	93%
Anticuerpo 36	-	-	-	-	96%	96%	96%	96%	87%	87%	96%	93%	100%	90%	93%
Anticuerpo 37	-	-	-	-	96%	96%	96%	96%	-	100%	90%	87%	87%	84%	87%
Anticuerpo 38	-	-	-	-	96%	96%	96%	96%	-	-	90%	87%	87%	93%	96%
Anticuerpo 39	-	-	-	-	96%	96%	96%	96%	-	-	96%	96%	96%	93%	96%
Anticuerpo 40	-	-	-	-	96%	96%	96%	96%	-	-	96%	96%	96%	90%	96%
Anticuerpo 41	-	-	-	-	96%	96%	96%	96%	-	-	96%	96%	96%	90%	93%
Anticuerpo 42	-	-	-	-	96%	96%	96%	96%	-	-	96%	96%	96%	-	90%