

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 085**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/48** (2006.01)  
**C07K 16/00** (2006.01)  
**C07K 16/18** (2006.01)  
**C07K 16/40** (2006.01)  
**C07K 16/46** (2006.01)  
**A61K 39/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.08.2010 E 10744911 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.01.2015 EP 2467165**

54 Título: **Inmunocombinados dirigidos**

30 Prioridad:

**17.08.2009 US 234584 P**  
**10.05.2010 EP 10162410**

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

**17.04.2015**

73 Titular/es:

**ROCHE GLYCART AG (100.0%)**  
**Wagistrasse 18**  
**8952 Schlieren-Zuerich, CH**

72 Inventor/es:

**HOSSE, RALF;**  
**MOESSNER, EKKEHARD;**  
**SILACCI-MELKKO, MICHELA y**  
**UMANA, PABLO**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 534 085 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

Inmunoconjugados dirigidos

## 5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a un inmunoconjugado que comprende:(a) por lo menos una primera fracción  
efectora de cadena sencilla, y (b) un primer y un segundo dominios de unión a antígeno, en el que dicha fracción de  
cadena sencilla es una citoquinas seleccionada de entre el grupo que consiste de: interleuquina-2 (IL-2), factor  
estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (FEC-GM), interferón- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ) e interleuquina-12 (IL-12), en  
15 donde cada una de dichas primera y segunda fracciones de unión a antígeno es una molécula de Fab, en donde  
dicha primera fracción efectora de cadena sencilla comparte un enlace peptídico amino- o carboxi-terminal con dicha  
primera fracción de unión a antígeno, y en donde dicha segunda fracción de unión a antígeno comparte un enlace  
peptídico amino- o carboxi-terminal con dicha primera fracción efectora. La presente invención se refiere de manera  
general a inmunoconjugados específicos de antígeno para administrar selectivamente fracciones efectoras que  
20 influyen sobre la actividad celular. Además, la presente invención se refiere a moléculas de ácidos nucleicos  
codificantes de dichos inmunoconjugados, y a vectores y células huésped que comprenden dichas moléculas de  
ácidos nucleicos. La invención se refiere además a métodos para producir los inmunoconjugados indicados en la  
presente memoria, y a composiciones que comprenden dichos inmunoconjugados para la utilización en el  
tratamiento de enfermedades.

Antecedentes de la técnica

25 La destrucción selectiva de una célula individual o de un tipo celular específico con frecuencia resulta deseable en  
una diversidad de contextos clínicos. Por ejemplo, es un objetivo primario de la terapia del cáncer destruir  
específicamente células tumorales, dejando intactas y sin daños las células y tejidos sanos. Una multitud de rutas de  
transducción de señales en la célula se encuentran ligadas a la supervivencia y/o muerte de la célula. Por  
30 consiguiente, la administración directa de un factor de la vía implicado en la supervivencia o muerte celulares se  
utiliza para el mantenimiento o destrucción de la célula.

Las citoquinas son moléculas de señalización celular que participan en la regulación del sistema inmunológico. Al  
utilizarse en la terapia del cáncer, las citoquinas pueden actuar como agentes inmunomoduladores que presentan  
35 efectos antitumorales y que pueden incrementar la inmunogenicidad de algunos tipos de tumores. Sin embargo, la  
rápida eliminación de la sangre y la falta de especificidad tumoral requieren la administración sistémica de dosis  
elevadas de la citoquina con el fin de conseguir una concentración de la citoquina en el sitio tumoral que resulte  
suficiente para activar una respuesta inmunológica o para presentar un efecto antitumoral. Estos niveles elevados de  
citoquina sistémica pueden conducir a toxicidad severa y a reacciones adversas.

40 Una manera de administrar un factor de ruta de transducción de señales, tal como una citoquina, en un sitio  
específico *in vivo* (por ejemplo un tumor o microambiente tumoral) es conjugar el factor con una inmunoglobulina  
específica para el sitio. Las primeras estrategias destinadas a administrar factores de la ruta de transducción de  
señales, tales como citoquinas, en un sitio específico *in vivo* incluían cadenas pesadas de inmunoglobulina  
45 conjugadas con diversas citoquinas, incluyendo linfotóxina, factor  $\alpha$  de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), interleuquina-2 (IL-  
2) y factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (FEC-GM). Las cadenas pesadas de inmunoglobulina  
se conjugaron químicamente a una citoquina o el conjugado de inmunoglobulina-citoquina se expresó en forma de  
una proteína de fusión Ver Nakamura K. y Kubo A., Cancer Supplement 80:-2650-2655, 1997; Jun L. *et al.*, Chin.  
Med. J. 113:151-153, 2000, y Becker J.C., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:7826-7831, 1996. Los investigadores han  
50 observado que, no sólo eran capaces de dirigir citoquinas a sitios específicos *in vivo*, sino que también podían  
aprovechar el hecho de que los anticuerpos monoclonales presentan vidas medias en suero más largas que la  
mayoría de las demás proteínas. Debido a la toxicidad sistémica asociada a las dosis altas de determinadas  
citoquinas no conjugadas, es decir IL-2, la capacidad de una proteína de fusión de inmunoglobulina-citoquina de  
maximizar las actividades inmunoestimuladoras en el sitio de un tumor, manteniendo al mínimo los efectos  
55 sistémicos secundarios, a una dosis menor, llevó a los investigadores a creer que los inmunoconjugados de  
inmunoglobulina-citoquina eran agentes terapéuticos óptimos. Sin embargo, una de las principales limitaciones a la  
utilidad clínica de las inmunoglobulinas como agentes de administración es su incorporación inadecuada y pobre  
distribución en los tumores, parcialmente debido al gran tamaño de la molécula de inmunoglobulina Ver Xiang J. *et al.*,  
Immunol. Cell Biol. 72:275-285 (1994). Además, se ha sugerido que los inmunoconjugados de inmunoglobulina-  
60 citoquina pueden activar el complemento e interactuar con receptores Fc. Esta característica inherente a las  
inmunoglobulinas se ha percibido desfavorablemente debido a que los inmunoconjugados terapéuticos pueden  
dirigirse a células que expresan receptores Fc y no a las células preferentes portadoras de antígenos. Un enfoque  
para superar dichos problemas es la utilización de fragmentos de inmunoglobulina manipulados. Numerosos  
estudios han detallado las características de los inmunoconjugados de fragmento de inmunoglobulina-citoquina . Ver  
65 Savage P. *et al.*, Br. J. Cancer 67:304-310, 1993; Harvill E.T. y Morrison S.L., Immunotechnol. 1:95-105, 1995, y  
Yang J. *et al.*, Mol. Immunol. 32:873-881, 1995 En general, existen dos constructos comunes de proteína de fusión

de fragmento de inmunoglobulina-citoquina: F(ab')<sub>2</sub>-citoquina expresado en células de mamífero y scFv-citoquina expresado en *Escherichia coli*. Ver Xiang J., Hum. Antibodies 9:23-36, 1999. Tanto la reactividad de unión a tumor de la molécula parental de inmunoglobulina como la actividad funcional de la citoquina se mantienen en la mayoría de dichos tipos de inmunocombinado. Algunos estudios preclínicos recientes han demostrado que dichas proteínas de fusión son capaces de dirigir citoquinas a tumores que expresan el antígeno asociado a tumor *in vivo*, y de inhibir tumores tanto primarios como metastásicos en un modelo animal inmunológicamente competente.

Entre los ejemplos de inmunocombinados de fragmento de inmunoglobulina-citoquina se incluyen el inmunocombinado scFv-IL-2, tal como se proporciona en la solicitud publicada de patente PCT n° WO 2001/062298 A2, el inmunocombinado de fragmento de cadena pesada de inmunoglobulina-GM-CSF, tal como se proporciona en la patente US n° 5.650.150, el inmunocombinado proporcionado en la solicitud publicada de patente PCT n° WO 2006/119897 A2, en el que la primera subunidad de scFv-IL-12 comparte únicamente uno o más enlaces disulfuro con la segunda subunidad de IL-12-scFv, y el inmunocombinado tal como se describe en la solicitud publicada de patente PCT n° WO 99/29732 A2, en el que el fragmento de cadena pesada de Ig-IL-12 primera subunidad comparte únicamente uno o más enlaces disulfuro con la segunda subunidad de fragmento de cadena pesada de Ig-IL-12. También se han descrito inmunotoxinas basadas en fragmentos de inmunoglobulina. El documento n° wo 98/39363 describe inmunotoxinas en las que dos subunidades, consistiendo cada una de una fracción toxina acoplada con una fracción de unión a antígeno basada en un fragmento scFv o Fab, se unen mediante un enlace disulfuro para formar moléculas divalentes. El documento n° WO 2009/017823 describe inmunotoxinas diftéricas basadas en diacuerpos. Aunque estos inmunocombinados de segunda generación presentan algunas propiedades mejoradas en comparación con los combinados de inmunoglobulina-citoquina de primera generación, el desarrollo de más agentes terapéuticos específicos todavía más seguros resulta deseable para una mayor eficacia contra las células tumorales y una reducción del número y gravedad de los efectos secundarios de estos productos (por ejemplo toxicidad, destrucción de células no tumorales, etc.). Además, resulta deseable identificar maneras de estabilizar adicionalmente los inmunocombinados manteniendo niveles de actividad terapéutica aceptables.

La presente invención proporciona inmunocombinados que muestran una eficacia mejorada, una especificidad de acción elevada, toxicidad reducida, y estabilidad mejora en sangre en comparación con los inmunocombinados conocidos.

#### BREVE DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona inmunocombinados que muestran una eficacia mejorada, una especificidad de acción elevada, toxicidad reducida, y estabilidad mejorada en sangre en comparación con los inmunocombinados conocidos. Los inmunocombinados de la presente invención pueden utilizarse para administrar selectivamente fracciones efectoras en un sitio diana *in vivo*. En otra realización, el inmunocombinado administra una citoquina en un sitio diana, en el que la citoquina puede ejercer un efecto biológico localizado, tal como una respuesta inflamatoria local, la estimulación del crecimiento de las células T y la activación de las mismas, y/o la activación de células B y/o NK. La invención se refiere a los inmunocombinados, polinucleótidos, células huésped y métodos siguientes para producir un inmunocombinado, y a composiciones que comprenden un inmunocombinado:

(1) un inmunocombinado que comprende: (a) por lo menos una primera fracción efectora de cadena sencilla, y (b) una primera y una segunda fracciones de unión a antígeno, en el que dicha fracción de cadena sencilla es una citoquina seleccionada de entre el grupo que consiste de: interleuquina-2 (IL-2), factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (FEC-GM), interferón- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ) e interleuquina-12 (IL-12), en donde cada una de dichas primera y segunda fracciones de unión a antígeno es una molécula de Fab, en donde dicha primera fracción efectora de cadena sencilla comparte un enlace peptídico amino- o carboxi-terminal con dicha primera fracción de unión a antígeno, y en donde dicha segunda fracción de unión a antígeno comparte un enlace peptídico amino- o carboxi-terminal con dicha primera fracción efectora.

(2) El inmunocombinado de (1), en el que dicho inmunocombinado consiste esencialmente de una primera fracción efectora y primera y segunda fracciones de unión a antígeno unidas mediante una o más secuencias conectoras.

(3) El inmunocombinado de (1) o (2), en el que dicha primera molécula de Fab se une en su extremo carboxi-terminal de cadena pesada o ligera con el aminoácido amino-terminal de dicha fracción efectora, y dicha fracción efectora se une en su aminoácido carboxi-terminal con el aminoácido amino-terminal de la cadena pesada o ligera de la segunda molécula de Fab.

(4) El inmunocombinado de cualquiera de (1) a (3), en el que las regiones variables de dichas primera y segunda fracciones de unión a antígeno son específicas para el mismo antígeno.

(5) El inmunocombinado de cualquiera de (1) a (3), en el que las regiones variables de dichas primera y segunda fracciones de unión a antígeno son específicas para diferentes antígenos.

(6) El inmunocombinado de (4) o (5), en el que dichas primera y/o segunda fracción de unión a antígeno son específicas para un antígeno seleccionado de entre el grupo que consiste de proteína activada por fibroblastos (PAF), el proteoglicano condroitín-sulfato del melanoma (PCSM), el dominio A2 de la tenascina (TNC-A2), el dominio A2 de la tenascina (TNC-A1) y el dominio extra B de la fibronectina (DEB).

(7) El inmunocombinado de (6), en el que dicha primera y/o segunda fracciones de unión a antígeno son específicas para el dominio A2 de la tenascina (TNC-A2) y en el que dicho inmunocombinado comprende una secuencia de región variable de cadena pesada seleccionada de entre el grupo de SEC ID n° 7, SEC ID n° 179, SEC ID n° 183, SEC ID n° 187, SEC ID n° 191, SEC ID n° 195, SEC ID n° 199, SEC ID n° 203 y SEC ID n° 207, y una secuencia

de región variable de cadena ligera seleccionada de entre el grupo de SEC ID nº 3, SEC ID nº 5, SEC ID nº 177, SEC ID nº 181, SEC ID nº 185, SEC ID nº 189, SEC ID nº 193, SEC ID nº 197, SEC ID nº 201, SEC ID nº 205.

5 (8) El inmunoconjugado de (6), en el que dicha primera y/o segunda fracciones de unión a antígeno son específicas para la proteína activada por fibroblastos (PAF) y en el que dicho inmunoconjugado comprende una secuencia de región variable de cadena pesada seleccionada de entre el grupo de: SEC ID nº 21, SEC ID nº 25, SEC ID nº 27, SEC ID nº 31, SEC ID nº 35, SEC ID nº 39, SEC ID nº 43, SEC ID nº 47, SEC ID nº 51, SEC ID nº 69, SEC ID nº 73, SEC ID nº 77, SEC ID nº 81, SEC ID nº 85, SEC ID nº 89, SEC ID nº 93, SEC ID nº 123, SEC ID nº 127, SEC ID nº 131, SEC ID nº 135, SEC ID nº 139, SEC ID nº 143, SEC ID nº 147, SEC ID nº 151, SEC ID nº 155, SEC ID nº 159, SEC ID nº 163, SEC ID nº 167, SEC ID nº 171 y SEC ID nº 175, y una secuencia de región  
10 variable de cadena ligera seleccionada de entre el grupo de: SEC ID nº 17, SEC ID nº 19, SEC ID nº 23, SEC ID nº 29, SEC ID nº 33, SEC ID nº 37, SEC ID nº 41, SEC ID nº 45, SEC ID nº 49, SEC ID nº 67, SEC ID nº 71, SEC ID nº 75, SEC ID nº 79, SEC ID nº 83, SEC ID nº 87, SEC ID nº 91, SEC ID nº 121, SEC ID nº 125, SEC ID nº 129, SEC ID nº 133, SEC ID nº 137, SEC ID nº 141, SEC ID nº 145, SEC ID nº 149, SEC ID nº 153, SEC ID nº 157, SEC ID nº 161, SEC ID nº 165, SEC ID nº 169 y SEC ID nº 173.

15 (9) El inmunoconjugado de (6), en el que dicha primera y/o segunda fracciones de unión a antígeno son específicas para el proteoglicano condroitín-sulfato del melanoma (PCSM) y en el que dicho inmunoconjugado comprende una secuencia de región variable de cadena pesada seleccionada de SEC ID nº 257 ó a la secuencia SEC ID nº 261 y una secuencia de región variable de cadena ligera de SEC ID nº 259 ó a la secuencia SEC ID nº 271.

20 (10) El inmunoconjugado de (1), en el que dicha citoquina es IL-2.  
(11) Un polinucleótido aislado codificante de un fragmento del inmunoconjugado de cualquiera de (1) a (3), en el que dicho polinucleótido codifica (i) las cadenas pesadas de dicha primera y segunda fracciones de unión a antígeno y dicha primera fracción efectora, (ii) las cadenas ligeras de dichas primera y segunda fracciones de unión a antígeno y dicha primera fracción efectora, o (iii) una cadena ligera de dicha primera fracción de unión a antígeno, una cadena pesada de dicha segunda fracción de unión a antígeno y dicha primera fracción efectora.

25 (12) Una célula huésped que comprende el polinucleótido de (11).  
(13) Un método para producir el inmunoconjugado de cualquiera de (1) a (10), en el que el método comprende cultivar la célula huésped según la reivindicación 16 bajo condiciones adecuadas para la expresión del inmunoconjugado.

(14) Una composición que comprende el inmunoconjugado de cualquiera de (1) a (10) y un portador farmacéutico.

30 (15) El inmunoconjugado de cualquiera de (1) a (10) para el tratamiento de una enfermedad en un paciente en necesidad del mismo.

(16) El inmunoconjugado de (15), en el que dicha enfermedad es el cáncer.

35 La invención se refiere de manera general a un inmunoconjugado que comprende por lo menos una primera fracción efectora y por lo menos una primera y una segunda fracciones de unión a antígeno seleccionadas independientemente de entre el grupo que consiste de un Fv y un Fab, en el que una primera fracción efectora comparte un enlace peptídico aminoterminal o carboxiterminal con una primera fracción de unión a antígeno y una segunda fracción de unión a antígeno comparte un enlace peptídico aminoterminal o carboxiterminal con: i) la primera fracción efectora, o ii) la primera fracción de unión a antígeno.

40 Otro aspecto de la presente invención es un inmunoconjugado que comprende por lo menos una primera fracción efectora de cadena sencilla unida en su aminoácido aminoterminal a una o más moléculas de scFv, y en el que la primera fracción efectora de cadena sencilla se encuentra unida en sus aminoácidos carboxiterminales a una o más moléculas de scFv.

45 Otro aspecto de la presente invención es un inmunoconjugado que comprende por lo menos una primera fracción efectora de cadena sencilla y primera y segunda fracciones de unión a antígeno, en los que cada uno de entre la primera y la segunda fracciones de unión a antígeno comprende una molécula de scFv unida en su aminoácido carboxiterminal a una región constante que comprende un dominio constante de inmunoglobulina seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste de: CH1 de IgG, C<sub>kappa</sub> de IgG y CH4 de IgE, y en el que la primera fracción de unión a antígeno se encuentra unida en el aminoácido carboxiterminal de su región constante al aminoácido aminoterminal de uno de las fracciones efectoras, y en el que la primera y segunda fracciones de unión a antígeno se encuentran unidas covalentemente mediante por lo menos un enlace disulfuro. Otro aspecto de la presente invención es un inmunoconjugado que comprende por lo menos una primera fracción efectora de cadena sencilla y primera y segunda fracciones de unión a antígeno, en los que cada uno de la primera y segunda fracciones de unión a antígeno comprende una molécula de scFv unida en su extremo carboxiterminal a un dominio CH3 de IgG1, y en los que la primera fracción de unión a antígeno se encuentra unida en su aminoácido carboxiterminal al aminoácido aminoterminal de uno de las fracciones efectoras, y en los que la primera y la segunda fracciones de unión a antígeno se encuentran unidas covalentemente mediante por lo menos un enlace disulfuro.

60 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un inmunoconjugado que comprender una primera y una segunda fracciones efectoras de cadena sencilla y primera y segunda fracciones de unión a antígeno, en los que cada uno de las fracciones de unión a antígeno comprende una molécula Fab unida por el aminoácido carboxiterminal de cadena pesada o ligera a un dominio CH3 de IgG1, y en el que cada uno de los dominios CH3 de IgG1 se encuentra unido por su aminoácido carboxiterminal al aminoácido aminoterminal de una de las fracciones efectoras, y en el que la

65



primera y la segunda fracciones de unión a antígeno se encuentran unidas covalentemente mediante por lo menos un enlace disulfuro.

5 En una realización, el inmunoconjugado comprende la secuencia polipeptídica SEC ID nº 95. En otra realización, el inmunoconjugado comprende la secuencia polipeptídica SEC ID nº 104. En otra realización, el inmunoconjugado comprende la secuencia polipeptídica SEC ID nº 105. En otra realización, el inmunoconjugado comprende la secuencia polipeptídica SEC ID nº 106. En otra realización, el inmunoconjugado comprende la secuencia polipeptídica SEC ID nº 107. En otra realización, el inmunoconjugado comprende la secuencia polipeptídica SEC ID nº 96. En una realización adicional, el inmunoconjugado comprende la secuencia polipeptídica SEC ID nº 96 y una  
10 secuencia polipeptídica seleccionada de entre el grupo que consiste de las secuencias SEC ID nº 95 y 104 a 107. En otra realización, el inmunoconjugado comprende un polipéptido que presenta una secuencia que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% ó 99% idéntica a una secuencia seleccionada de entre el grupo que consiste de las secuencias SEC ID nº 95, 96 y 104 a 107.

15 En una realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica codificada por una secuencia polinucleótida que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% ó 99% idéntica a la secuencia SEC ID nº 108. En otra realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica que se encuentra codificada por la secuencia polinucleótida SEC ID nº 108. En una realización, el inmunoconjugado  
20 comprende una secuencia polipeptídica codificada por una secuencia polinucleótida que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% ó 99% idéntica a la secuencia SEC ID nº 117. En otra realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica codificada por una secuencia polinucleótida que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% ó 99% idéntica a la secuencia SEC ID nº 118. En otra realización, el inmunoconjugado  
25 comprende una secuencia polipeptídica que se encuentra codificada por la secuencia polinucleótida SEC ID nº 118. En una realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica codificada por una secuencia polinucleótida que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% ó 99% idéntica a la secuencia SEC ID nº 119. En otra realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica que se encuentra codificada por la secuencia polinucleótida SEC ID nº 119. En una realización, el inmunoconjugado  
30 comprende una secuencia polipeptídica codificada por una secuencia polinucleótida que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% ó 99% idéntica a la secuencia SEC ID nº 120. En otra realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica que se encuentra codificada por la secuencia polinucleótida SEC ID nº 120. En una realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica codificada por una secuencia polinucleótida que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%,  
35 95%, 96%, 97%, 98% ó 99% idéntica a la secuencia SEC ID nº 109. En otra realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica que se encuentra codificada por la secuencia polinucleótida SEC ID nº 109.

40 En una realización, el inmunoconjugado comprende una región variable de cadena pesada que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a la secuencia SEC ID nº 13 ó a la secuencia SEC ID nº 15. En otra realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia de región variable de cadena ligera que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a la secuencia SEC ID nº 9 ó a la secuencia SEC ID nº 11. En una realización adicional, el inmunoconjugado  
45 comprende una región variable de cadena pesada que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a la secuencia SEC ID nº 13 ó a la secuencia SEC ID nº 15, y una secuencia de región variable de cadena ligera que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a la secuencia SEC ID nº 9 ó a la secuencia SEC ID nº 11.

50 En una realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia de región variable de cadena pesada codificada por una secuencia polinucleótida que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% ó 99% idéntica a la secuencia SEC ID nº 14 ó a la secuencia SEC ID nº 16. En otra realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia de región variable de cadena pesada que se encuentra codificada por la secuencia polinucleótida SEC ID nº 14 ó a la secuencia SEC ID nº 16. En una realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia de región variable de cadena ligera codificada por una secuencia polinucleótida que es por lo menos  
55 aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% ó 99% idéntica a la secuencia SEC ID nº 10 ó a la secuencia SEC ID nº 12. En otra realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia de región variable de cadena ligera que se encuentra codificada por una secuencia polinucleótida SEC ID nº 10 ó a la secuencia SEC ID nº 12.

60 En una realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a la secuencia SEC ID nº 99. En otra realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a la secuencia SEC ID nº 100 ó a la secuencia SEC ID nº 215. En otra realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica que es por lo menos  
65 aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a la secuencia SEC ID nº 101 ó a la secuencia SEC ID nº 235. En una realización adicional, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a







5 En una realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica codificada por una secuencia polinucleótida que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% ó 99% idéntica a la secuencia SEC ID n° 252 ó a la secuencia SEC ID n° 256. En otra realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica que se encuentra codificada por la secuencia polinucleótida SEC ID n° 252 ó a la secuencia SEC ID n° 256. En una realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica codificada por una secuencia polinucleótida que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% ó 99% idéntica a la secuencia SEC ID n° 254 ó a la secuencia SEC ID n° 266. En otra realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica que se encuentra codificada por la secuencia polinucleótida SEC ID n° 254 ó a la secuencia SEC ID n° 266.

10 En otra realización, el inmunoconjugado comprende por lo menos una fracción efectora, en el que la fracción efectora es una citoquina. En una realización específica, la fracción efectora es una citoquina seleccionada de entre el grupo que consiste de: interleuquina-2 (IL-2), factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (FEC-GM), interferón- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ), interleuquina-12 (IL-12), interleuquina-8 (IL-8), proteína inflamatoria de macrófagos 1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ), proteína inflamatoria de macrófagos 1 $\beta$  (MIP-1 $\beta$ ) y factor  $\beta$  de crecimiento transformante (TGF- $\beta$ ). En otra realización, por lo menos una fracción de unión a antígeno es específico de uno de los determinantes antigénicos siguientes: el dominio extra B de la fibronectina (EDB), el dominio A1 de la tenascina (TNC-A1), el dominio A2 de la tenascina (TNC-A2), la proteína activada por fibroblastos (FAP) y el proteoglicano condroitín sulfato del melanoma (MCSP).

20 En otra realización, el inmunoconjugado descrito en la presente memoria se une a un receptor de fracción efectora que presenta una constante de disociación ( $K_D$ ) que es por lo menos aproximadamente 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 o 10 veces mayor que para una fracción efectora de control. En otra realización, el inmunoconjugado inhibe un incremento del volumen tumoral *in vivo* en por lo menos aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% o más al final del periodo de administración. En otra realización, el inmunoconjugado prolonga la supervivencia de mamíferos que presentan tumores malignos en por lo menos aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% al administrarse en un mamífero que necesita del mismo, respecto a una fracción efectora de control o una fracción efectora en una molécula de inmunoconjugado "diacuerpo".

30 Otro aspecto de la presente invención se refiere a polinucleótidos aislados codificantes de inmunoconjugados descritos en la presente memoria o fragmentos de los mismos. Otro aspecto de la presente invención se refiere a un vector de expresión que comprende un casete de expresión que comprende las secuencias polinucleótidas descritas en la presente memoria.

35 Otro aspecto de la presente invención se refiere a células huésped que expresan los inmunoconjugados descritos en la presente memoria o fragmentos de los mismos.

40 Otro aspecto de la presente invención se refiere a métodos para producir los inmunoconjugados descritos en la presente memoria o fragmentos de los mismos, en donde el método comprende cultivar células huésped transformadas con vectores de expresión codificantes de los inmunoconjugados descritos en la presente memoria o fragmentos de los mismos bajo condiciones adecuadas para la expresión de los mismos. Otro aspecto de la presente invención se refiere a la estimulación de la proliferación y la diferenciación en un linfocito T activado, que comprenden poner en contacto un linfocito T activado con una cantidad eficaz de los inmunoconjugados descritos en la presente memoria.

45 Otro aspecto de la presente invención se refiere a la estimulación de la proliferación y la diferenciación en un linfocito B activado, que comprende poner en contacto un linfocito B activado con una cantidad eficaz de los inmunoconjugados descritos en la presente memoria.

50 Otro aspecto de la invención se refiere a la estimulación de la proliferación y la diferenciación en una célula asesina natural (NK), que comprende poner en contacto una célula NK con una cantidad eficaz de los inmunoconjugados descritos en la presente memoria.

55 Otro aspecto de la invención se refiere a métodos para estimular la proliferación y la diferenciación en un granulocito, un monocito o una célula dendrítica, que comprende poner en contacto un granulocito, un monocito o una célula dendrítica con una cantidad eficaz de los inmunoconjugados descritos en la presente memoria. Otro aspecto de la invención se refiere a la estimulación de la diferenciación de los linfocitos T citotóxicos (LTC), que comprende poner en contacto un linfocito T con una cantidad eficaz de los inmunoconjugados descritos en la presente memoria.

60 Otro aspecto de la invención se refiere a la inhibición de la replicación vírica, que comprende poner en contacto una célula infectada por virus con una cantidad eficaz de los inmunoconjugados descritos en la presente memoria.

Otro aspecto de la invención se refiere a la regulación positiva de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad 1 (CMH 1), que comprenden poner en contacto una célula diana con una cantidad eficaz de los inmunoconjugados de la invención.

- 5 Otro aspecto de la invención se refiere a la inducción de la muerte celular, que comprende administrar en una célula diana una cantidad eficaz de los inmunoconjugados descritos en la presente memoria. Otro aspecto de la invención se refiere a la inducción de quimiotaxis en una célula diana, que comprende administrar en una célula diana una cantidad eficaz del inmunoconjugado descrito en la presente memoria.
- 10 Otro aspecto de la invención se refiere al tratamiento de una enfermedad en un individuo, que comprende las etapas de administrar en un individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende el inmunoconjugado descrito en la presente memoria y un portador farmacéutico.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS/FIGURAS

15 FIGURA 1. Vista general esquemática de los diversos formatos de fusión de inmunoconjugados. Todos los constructos en la FIGURA 1 comprenden dos fragmentos scFv de anticuerpo (en la misma fracción de unión a antígeno) y una o dos moléculas de citoquina (como las fracciones efectoras) conectadas a ellos. Los paneles A a E muestran diferentes conectividades y estequiometrías de las fracciones de unión a antígeno y grupos efectoras. El panel A) ilustra una fusión "diacuerpo" de IL-2. El "diacuerpo" ensambla no covalentemente dos cadenas polipeptídicas idénticas. El panel B muestra un inmunoconjugado que comprende una cadena pesada de una molécula Fab fusionada en su extremo carboxi-terminal con una citoquina que, a su vez, se fusiona en su extremo carboxi-terminal con una segunda cadena pesada de Fab. Se coexpresa una cadena ligera con el polipéptido cadena pesada de Fab-citoquina-cadena pesada de Fab para formar el inmunoconjugado. Alternativamente, las dos cadenas ligeras pueden fusionarse con la citoquina, y coexpresarse las cadenas pesadas. En el panel C, las dos cadenas pesadas de Fab se fusionan directamente entre sí. La citoquina comparte un enlace peptídico aminoterminal con la cadena pesada de la segunda fracción de unión a antígeno. Los dos formatos moleculares de los paneles B y C pueden modificarse de manera que la cadena de Fab se sustituya por un fragmento scFv, tal como en los paneles D y E.

30 FIGURA 2. Vista general esquemática de inmunoconjugados adicionales que comprenden dos grupos de unión a antígeno y por lo menos uno o más grupos efectoras. El panel A muestra una molécula Fab fusionada mediante su extremo carboxi-terminal a un dominio CH3 de IgG. Con el fin de conseguir la homodimerización de la fracción de unión covalente a antígeno, puede introducirse un enlace disulfuro artificial en el extremo carboxi-terminal del dominio CH3 de IgG (inmunoconjugado a la derecha dentro del panel A). El dominio CH3 de IgG1 mostrado en el panel A puede sustituirse por un dominio CH4 de IgE. Los grupos Fab en el panel A se sustituyen por fragmentos scFv en el panel B. Para el inmunoconjugado del panel C, se fusionó la bisagra natural de IgG C-terminalmente con las moléculas Fab. Debido a que la región carboxi-terminal de la bisagra podría imponer algunas restricciones geométricas al ensamblaje de los dominios constantes que se encuentran fusionados C-terminalmente con la región bisagra de IgG, puede introducirse un linker artificial entre la región carboxi-terminal de la bisagra y el extremo amino-terminal del dominio CH3 de IgG. La región bisagra también puede introducirse entre un fragmento scFv y un dominio constante de inmunoglobulina, tal como se muestra en el panel D. En los paneles A a D, se utiliza un dominio CH3 de IgG1 o CH4 de IgE para homodimerizar los constructos. El panel E ilustra un inmunoconjugado en el que se consigue la dimerización mediante una interacción de heterodimerización CH1/C<sub>kappa</sub>. El inmunoconjugado del panel D puede presentar una o dos citoquinas en cada inmunoconjugado.

45 La FIGURA 3 presenta los resultados de un experimento de eficacia con dos formatos moleculares de inmunoconjugado de interleuquina 2 diferentes específicos del estroma tumoral. Se inyectó subcutáneamente teratocarcinoma F9 en ratones 129SvEv y se midió el tamaño tumoral utilizando un calibrador. Se comparó la molécula "diacuerpo-IL-2 a dos concentraciones diferentes con el inmunoconjugado Fab-interleuquina-2-Fab (Fab-IL2-Fab), en donde las concentraciones reflejan un número similar de moléculas de inmunoconjugado. El inmunoconjugado Fab-IL2-Fab se denomina "Fab-L19", el control de interleuquina-2 no conjugado se denomina "rIL-2 no conj.", la molécula de "diacuerpo"-IL-2 se denomina "diacuerpo" en la FIGURA 3. Se utilizó el anticuerpo L19, dirigido contra el dominio extra B de la fibronectina (EDB), para generar las fracciones de unión a antígeno en los inmunoconjugados tanto de diacuerpo como Fab-L19. La cantidad de inmunoconjugado inyectada en cada ratón (en µg) se indica en la leyenda de la figura.

55 La FIGURA 4 presenta los resultados de un experimento de supervivencia con dos formatos moleculares de inmunoconjugado de interleuquina-2 diferentes específicos del estroma tumoral. Se inyectó intraesplénicamente la línea celular de tumor gástrico humano LS174T en ratones SCID-beige. El inmunoconjugado Fab-IL2-Fab se denomina "Fab-L19", el control de interleuquina-2 no conjugada se denomina "rIL-2 no conj.", la molécula de "diacuerpo"-IL-2 se denomina "diacuerpo" en la FIGURA 4. Se utilizó el anticuerpo anti-EDB, L19, para generar las fracciones de unión a antígeno en los inmunoconjugados tanto de diacuerpo como Fab-L19. La cantidad de inmunoconjugado inyectada en cada ratón (en µg) se indica en la leyenda de la figura, y refleja el mismo número de moléculas de inmunoconjugado.

65 La FIGURA 5 muestra las imágenes inmunohistoquímicas de tejido uterino humano a magnificaciones de 100X y 400X. La región variable 2B10 generada mediante los métodos descritos en el Ejemplo 3 se une al dominio A2 de la tenascina humana (TNC-A2). La región variable 2B10 en un fragmento Fab se fusionó con un fragmento FLAG (SHD2B10-FLAG). Se prepararon muestras de tejido uterino humano sano y canceroso para la tinción

inmunohistoquímica. A continuación, las muestras se incubaron con el fragmento Fab SHD2B10-FLAG. A continuación, las muestras se lavaron y se incubaron con un anticuerpo fluorescente específico para el epítipo FLAG. Las muestras de tejido canceroso mostraban niveles de expresión más altos de TNC-A2 que las muestras de tejido sano.

5 La FIGURA 6 muestra los niveles de expresión de TNC-A2 en diversas muestras de tejido humano en términos de % de área superficial inmunofluorescente. Se incubaron diversas muestras de tejido humano procedentes de individuos sanos y de pacientes de cáncer con fragmento Fab SHD2B10-FLAG tal como se describe en la FIGURA 5.

La FIGURA 7 muestra los niveles de expresión de proteína activada por fibroblastos (FAP) en diversas muestras de tejido humano en términos de % de área superficial inmunofluorescente. Se incubaron diversas muestras de tejido humano procedentes de individuos sanos y de pacientes de cáncer con un anticuerpo comercial contra FAP (Abcam). La parte superior de cada columna en el gráfico representa la expresión tumoral de FAP, mientras que la parte inferior de cada columna en el gráfico representa la expresión normal de FAP.

La FIGURA 8 presenta datos de BIACORE que muestran la afinidad de un anticuerpo de IgG conocido, L19, para EDB.

15 La FIGURA 9 presenta datos de BIACORE que muestran la afinidad de un inmunoconjugado Fab-IL-2-Fab específico para EDB. Los fragmentos Fab en el inmunoconjugado se derivaron del anticuerpo L19.

La FIGURA 10 presenta datos de BIACORE que muestran la afinidad de una proteína de fusión "diacuerpo"-IL2 específica para EDB. El fragmento scFv de diacuerpo se derivó a partir del anticuerpo L19. La proteína de fusión "diacuerpo"-IL2 incluye un linker de 8 aminoácidos situada entre el fragmento scFv y la molécula de IL-2.

20 La FIGURA 11 presenta datos de BIACORE que muestran la afinidad de una proteína de fusión "diacuerpo"-IL2 específica para EDB. El fragmento scFv de diacuerpo se derivó a partir del anticuerpo L19. La proteína de fusión "diacuerpo"-IL2 incluye un conector de 12 aminoácidos entre el fragmento scFv y la molécula de IL-2. La figura 12 presenta los datos del BIACORE que muestran la afinidad de un anticuerpo IgG conocido, F16, para el dominio A1 de tenascina inmovilizado (TNC-A1).

25 La FIGURA 12 también presenta datos de BIACORE que muestran la afinidad de un fragmento Fab del anticuerpo F16 para TNC-A1. Se indican en la figura las constantes de disociación ( $K_D$ ) calculadas para las moléculas IgG F16 y Fab.

La FIGURA 13 presenta los datos de BIACORE que muestran la afinidad de IL-2 para el receptor de IL-2 inmovilizado. Se consiguió heterodimerizar las cadenas  $\beta$  y  $\gamma$  de IL-2R mediante la fusión de las cadenas respectivas con las variantes "botón en ojal" de la parte Fc de una IgG1 humana, tal como se describe en Merchant A.M. *et al.*, Nat. Biotech. 16:677-681, 1998. Los valores de  $K_D$  calculados a partir de los datos de BIACORE se indican en la figura.

30 La FIGURA 14 presenta datos de BIACORE que muestran la afinidad de una proteína de fusión "diacuerpo"-IL-2 para TNC-A1 y el receptor de IL-2. La molécula de scFv en el diacuerpo se deriva del anticuerpo F16. Los valores de  $K_D$  calculados a partir de los datos de BIACORE se indican en la figura.

35 La FIGURA 15 presenta los datos de BIACORE, que muestran la afinidad de un inmunoconjugado Fab-IL-2-Fab para TNC-A1 y el receptor de IL-2. Las moléculas Fab en el inmunoconjugado se derivaron del anticuerpo F16. Los valores de  $K_D$  calculados a partir de los datos de BIACORE se indican en la figura.

40 La FIGURA 16 presenta los datos de BIACORE que muestran la afinidad de un inmunoconjugado scFv-IL-2-scFv para TNC-A1 y el receptor de IL-2. Las moléculas de scFv en el inmunoconjugado se derivaron a partir del anticuerpo F16. Los valores de  $K_D$  calculados a partir de los datos de BIACORE se indican en la figura.

La FIGURA 17 es una tabla resumen de los valores de  $K_D$  obtenidos de los estudios BIACORE presentados en las figuras 12 a 16.

45 La FIGURA 18 presenta los resultados de un experimento de eficacia que compara la molécula de "diacuerpo"-IL-2 con diana en el dominio EDB de la fibronectina con el inmunoconjugado Fab-interleuquina-2-Fab (denominado "Fab-SHD2B10", que comprende las regiones variables de cadenas pesada y ligera de secuencias SEC ID n° 3 y 7, respectivamente) con diana en el dominio A2 de la tenascina C. El control de interleuquina-2 no conjugada se denomina "rIL-2 no conj.", la molécula de "diacuerpo"-IL-2 se denomina "diacuerpo L12" en la FIGURA 18. Se utilizó el anticuerpo anti-EDB, L19, para generar la fracción de unión a antígeno en el inmunoconjugado de diacuerpo. Se inyectó subcutáneamente la línea celular de teratocarcinoma F9 en ratones inmunocompetentes de la cepa 129. La cantidad de inmunoconjugado inyectada en cada ratón (en  $\mu\text{g}$ ) se indica en la leyenda de la figura. El tratamiento se inició el día 6 y se realizaron 5 inyecciones en total hasta el día 11 del experimento.

50 La FIGURA 19 muestra la inducción de la proliferación de las células NK-92 por parte de los inmunoconjugados anti-FAP, anti-tenascina C y Fab-IL2-Fab (generados utilizando las secuencias de VH y de VL de los constructos 3F2, 3D9, 4B3 (anti-FAP), 2F11 y 2B10 (anti-tenascina C)) en comparación con la IL-2 humana no conjugada. Se midió la proliferación celular utilizando el sistema CellTiter Glo tras dos días de incubación.

55 La FIGURA 20 presenta los resultados de un ensayo ELISA que mide la inducción de la producción de IFN- $\gamma$  por parte de diversos inmunoconjugados que contienen interleuquina-12 en comparación con citoquinas no conjugadas, o con inmunoconjugados que contienen los dominios p35 y p40 de IL-12 en moléculas separadas. El panel A muestra los resultados en placas recubiertas de fibronectina. El panel B muestra los resultados en solución.

60 La FIGURA 21 muestran los análisis cinéticos basados en resonancia de plasmón superficial (SPR) de fragmentos Fab anti-FAP de afinidad madurada. Se presentan conjuntos de datos cinéticos procesados para la unión del clon 19G1 a FAP (A) humano (hu) y a FAP (B) murino (mu), para la unión del clon 20G8 a FAP hu (C), a FAP mu (D) y de unión del clon 4B9 a FAP hu (E) y a FAP mu (F). Las líneas continuas representan un ajuste global de los datos a un modelo de interacción 1:1.

65

- La FIGURA 22 muestra análisis cinéticos basados en SPR de fragmentos Fab anti-FAP de afinidad madurada. Se presentan conjuntos de datos cinéticos procesados para la unión del clon 5B8 a FAP hu (A) y a FAP mu (B), para la unión del clon 5F1 a FAP hu (C), a FAP mu (D) y para la unión del clon 14B3 a FAP hu (E) y a FAP mu (F). Las líneas continuas representan un ajuste global de los datos a un modelo de interacción 1:1.
- 5 La FIGURA 23 muestra análisis cinéticos basados en SPR de fragmentos Fab anti-FAP de afinidad madurada. Se presentan datos cinéticos procesados para la unión del clon 16F1 a FAP hu (A) y a FAP mu (B), de unión del clon 16F8 a FAP hu (C), a FAP mu (D) y de unión del clon O3C9 a FAP hu (E) y a FAP mu (F). Las líneas continuas representan un ajuste global de los datos a un modelo de interacción 1:1.
- 10 La FIGURA 24 muestra análisis cinéticos basados en SPR de fragmentos Fab anti-FAP de afinidad madurada. Se presentan datos cinéticos procesados para la unión del clon O2D7 a FAP hu (A) y a FAP mu (B), de la unión del clon 28H1 a FAP hu (C), a FAP mu (D), a FAP cyno (E) y para la unión del clon 22A3 a FAP hu (F), a FAP mu (G) y a FAP de Cynomolgus (cyno) (H). Las líneas continuas representan un ajuste global de los datos a un modelo de interacción 1:1.
- 15 La FIGURA 25 muestra análisis cinéticos basados en SPR de fragmentos Fab anti-FAP de afinidad madurada. Se presentan datos cinéticos procesados para la unión del clon 29B11 a FAP hu (A), a FAP mu (B), a FAP cyno (C) y para la unión del clon 23C10 a FAP hu (D), a FAP mu (E) y a FAP cyno (F). Las líneas continuas representan un ajuste global de los datos a un modelo de interacción 1:1.
- 20 La FIGURA 26 muestra análisis cinéticos basados en SPR de fragmentos Fab anti-TNC A2 de afinidad madura que se unen a TNC A2 humana (hu). Se presentan datos cinéticos procesados para los clones 2B10\_C3B6 (A), 2B10\_6A12 (B), 2B10\_C3A6 (C), 2B10\_O7D8 (D), 2B10\_O1F7 (E) y 2B10\_6H10 (F). Las líneas continuas representan un ajuste global de los datos a un modelo de interacción 1:1.
- 25 La FIGURA 27 proporciona una vista general de las tres etapas de purificación llevadas a cabo para la purificación de Fab-IL2-Fab basado en 3F2.
- La FIGURA 28 muestra los resultados de la purificación de Fab-IL2-Fab (A y B) basada en 3F2 y los resultados de la purificación de Fab-IL2-Fab (C y D) basada en 4G8. (A, C) SDS-PAGE Bis-Tris al 4-12% y Tris-acetato al 3-8% de fracciones del procedimiento de purificación y del producto final. (B, D) Cromatografía analítica de exclusión por tamaño tras las tres etapas de purificación aplicadas.
- 30 La FIGURA 29 muestra los resultados de la purificación del inmunoc conjugado Fab-IL2-Fab 2B10. (A) SDS-PAGE Bis-Tris al 4-12% de fracciones del procedimiento de purificación y del producto final. B) Cromatografía analítica de exclusión por tamaño tras las tres etapas de purificación aplicadas.
- 35 La FIGURA 30 muestra la evaluación de estabilidad del Fab-IL2-Fab basado en L19 anti-EDB de fibronectina. Se formuló Fab-IL2-Fab L19 en HCl de histidina 20 mM, NaCl 140 mM, pH 6,0 a una concentración de 6,3 mg/ml y se almacenó durante 4 semanas a temperatura ambiente y a 4°C. Se analizaron muestras cada semana para: (A) la concentración, mediante espectroscopía de UV (tras la centrifugación para peletizar cualquier material potencialmente precipitado), y (B) contenido agregado mediante cromatografía analítica de exclusión por tamaños.
- La FIGURA 31 muestra los análisis cinéticos basados en SPR de inmunoc conjugados Fab-IL2-Fab 3F2 con diana en FAP para FAP de Cynomolgus (cyno) y receptor  $\beta/\gamma$  de IL-2 humana (IL2R bg) según determinación mediante resonancia de plasmón superficial. Las líneas continuas representan un ajuste global de los datos a un modelo de interacción 1:1.
- 40 La FIGURA 32 muestra análisis cinéticos basados en SPR de inmunoc conjugados Fab-IL2-Fab 4G8 con diana en FAP para FAP humana, murina y de Cynomolgus (cyno) según determinación mediante resonancia de plasmón superficial. Las líneas continuas representan un ajuste global de los datos a un modelo de interacción 1:1.
- 45 La FIGURA 33 muestra los análisis cinéticos basados en SPR de constructos Fab-IL2-Fab 4G8 con diana en FAP para las cadenas  $\beta/\gamma$  and  $\alpha$  del receptor de IL-2 humano y murino, según determinación mediante resonancia de plasmón superficial. Las líneas suavizadas representan un ajuste global de los datos a un modelo de reacción de dos estados.
- La FIGURA 34 muestra los análisis cinéticos basados en SPR de inmunoc conjugados Fab-IL2-Fab 3D9 con diana en FAP para FAP humana, murina y de Cynomolgus (cyno) y receptor  $\beta/\gamma$  de IL-2 humana (IL2R bg) según determinación mediante resonancia de plasmón superficial. Las líneas continuas representan un ajuste global de los datos a un modelo de interacción 1:1.
- 50 La FIGURA 35 muestra análisis cinéticos basados en SPR de constructos Fab-IL2-Fab 2B10 con diana en TNC A2 para las proteínas de fusión TNC A2 quiméricas humanas, murinas y de Cynomolgus (cyno) y receptor  $\beta/\gamma$  de IL-2 humana (IL2R bg) según determinación mediante resonancia de plasmón superficial. Las líneas continuas representan un ajuste global de los datos a un modelo de interacción 1:1.
- 55 La FIGURA 36 ilustra la eficacia de los inmunoc conjugados Fab-IL2-Fab IL-2 dirigidos que reconocen TNC A2 (2B10) o FAP (3F2 y 4G8) en la inducción de la proliferación de las células NK92 en comparación con IL-2 (proleuquina) y con el diacuerpo L19 que reconoce la EDB de la fibronectina. El eje x se normaliza respecto al número de moléculas de IL-2, debido a que el diacuerpo presenta dos fracciones efectoras de IL-2, mientras que los constructos Fab-IL2-Fab contienen únicamente una fracción efectora IL-2. Se midió la proliferación celular utilizando el sistema CellTiter Glo tras dos días de incubación.
- 60 La FIGURA 37 muestra la inducción de la fosforilación de STAT5 como consecuencia de la señalización del receptor de IL-2 mediada por IL-2 tras la incubación con un inmunoc conjugado Fab-IL2-Fab de IL-2 basado en 4G8 con diana en FAB que reconoce FAP en diferentes poblaciones de células efectoras, incluyendo: (A) células NK CD56<sup>+</sup>, (B) células T ayudante CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup>, (C) células T citotóxicas CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, y (D) células T reguladoras CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> (Treg) procedentes de PBMC humanas en solución.
- 65



La FIGURA 38 ilustra la eficacia de inmunoconjugados Fab-IL2-Fab de IL-2 dirigidos que reconocen TNC A1 (2F11), TNC A2 (2B10) o FAP (3F2, 4B3 y 3D9) en la inducción de la liberación de IFN-gamma y la proliferación de células NK92 en comparación con IL-2, en el caso de que los inmunoconjugados se encuentren presentes en solución o inmovilizados mediante FAP o TNC A2 recubierto sobre placas de microtitulación.

La FIGURA 39 presenta los resultados de un experimento de supervivencia con dos formatos moleculares de inmunoconjugado de IL-2 específicos para el estroma tumoral. Se inyectó intraesplénicamente en ratones SCID la línea celular de tumor de colon humano LS174T. El inmunoconjugado Fab-IL2-Fab 2B10 con diana en TNC A2 se denomina "SH2B10", el control de IL-2 no conjugado se denomina "proleuquina", la molécula de diacuerpo de IL-2 con diana en EDB de fibronectina se denomina "diacuerpo". La cantidad de inmunoconjugado inyectada en cada ratón (en  $\mu\text{g}$ ) se indica en la leyenda de la figura, y refleja el mismo número de moléculas de inmunoconjugado.

La FIGURA 40 presenta los resultados de un experimento de supervivencia con dos formatos moleculares de inmunoconjugado de IL-2 específicos para el estroma tumoral. Se inyectó intrarrenalmente en ratones SCID la línea celular renal humana ACHN. Los inmunoconjugados Fab-IL2-Fab 3F2 o 4G8 con diana en FAP se denominan "FAP-3F2" y "FAP-4G8", el control de IL-2 no conjugado se denomina "proleuquina", la molécula de diacuerpo de IL-2 con diana en EDB de fibronectina se denomina "diacuerpo". La cantidad de inmunoconjugado inyectada en cada ratón (en  $\mu\text{g}$ ) se indica en la leyenda de la figura, y refleja el mismo número de moléculas de inmunoconjugado.

La FIGURA 41 presenta los resultados de un experimento de supervivencia con dos formatos moleculares de inmunoconjugado de IL-2 específicos para el estroma tumoral. Se inyectó i.v. en ratones SCID la línea celular de NSCLC humana A549. El inmunoconjugado Fab-IL2-Fab 2B10 con diana en TNC A2 se denomina "2B10", la molécula de diacuerpo de IL-2 con diana en EDB de fibronectina se denomina "diacuerpo". La cantidad de inmunoconjugado inyectada en cada ratón (en  $\mu\text{g}$ ) se indica en la leyenda de la figura, y refleja el mismo número de moléculas de inmunoconjugado.

La FIGURA 42 presenta (A) una vista general del procedimiento de purificación del inmunoconjugado Fab-GM-CSF-Fab con L19 (ligante del ectodominio B de fibronectina) como Fab, y (B) una SDS-PAGE (reducida, no reducida) del inmunoconjugado Fab-GM-CSF-Fab purificado.

La FIGURA 43 presenta los resultados de un ensayo de proliferación dependiente de GM-CSF que compara el efecto de GM-CSF y el inmunoconjugado Fab-GM-CSF-Fab con L19 (ligante del ectodominio B de la fibronectina) como Fab sobre células TF-1.

La FIGURA 44 presenta (A) una vista general del procedimiento de purificación del inmunoconjugado Fab-IL12-Fab con 4G8 (ligante de FAP) como Fab, y (B) una SDS-PAGE (reducida, no reducida) del inmunoconjugado Fab-IL12-Fab purificado.

La FIGURA 45 presenta los resultados de un ensayo de la liberación de IFN-gamma inducida por IL-12, comparando el efecto de IL-12 y el inmunoconjugado Fab-IL12-Fab purificado con 4G8 (ligante de FAP) como Fab, utilizando las PBMC aisladas a partir de sangre humana fresca procedente de un donante sano.

La FIGURA 46 presenta (A) una vista general del procedimiento de purificación del inmunoconjugado Fab-IFN $\alpha$ 2-Fab con L19 (ligante del ectodominio B de la fibronectina) como Fab, y (B) una SDS-PAGE (reducida, no reducida) del inmunoconjugado Fab-IFN $\alpha$ 2-Fab purificado.

La FIGURA 47 presenta los resultados de un ensayo que analizar la inhibición de la proliferación inducida por IFN- $\alpha$  de (A) células T Jurkat y

(B) células tumorales A549, comparando el efecto de IFN- $\alpha$  (Roferon A, Roche) y el inmunoconjugado purificado Fab-IFN $\alpha$ 2-Fab con L19 (ligante de ectodominio B de la fibronectina) como Fab.

La FIGURA 48 muestra (A) los perfiles de elución de la purificación del Fab-IL2-Fab basado en MHLG con diana en MCSP, y (B) los resultados de la caracterización analítica del mismo Fab-IL2-Fab mediante SDS-PAGE (minigel Bis-Tris Novex NuPAGE, Invitrogen, tampón de corrido MOPS, reducido y no reducido).

La FIGURA 49 muestra (A) los perfiles de elución de la purificación del Fab-IL2-Fab basado en MHLG con diana en PCSM, y (B) los resultados de la caracterización analítica del mismo Fab-IL2-Fab mediante SDS-PAGE (minigel Bis-Tris Novex NuPAGE, Invitrogen, tampón de migración MOPS, reducido y no reducido).

La FIGURA 50 presenta los resultados de un ensayo de la liberación de IFN- $\gamma$  inducida por IL-2 comparando el efecto del inmunoconjugado Fab-IL12-Fab purificado con 4G8 (ligante de FAP) como Fab, y el inmunoconjugado Fab-IL12-Fab purificado con MHLG KV9 (ligante de MCSP) como Fab, utilizando células NK92 privadas de IL-2.

La FIGURA 51 presenta los resultados de un ensayo de la liberación de IFN- $\gamma$  inducida por IL-2 comparando el efecto del inmunoconjugado Fab-IL12-Fab purificado con 4G8 (ligante de FAP) como Fab, y el inmunoconjugado Fab-IL12-Fab purificado con MHLG KV9 (ligante de PCSM) como Fab, utilizando células NK92 privadas de IL-2.

La FIGURA 52 muestra la unión del inmunoconjugado Fab-IL2-Fab MHLG1 KV9 con diana en PCSM a células Colo38, determinada mediante citometría de flujo. El anticuerpo secundario solo o células solas se muestran como controles negativos.

La FIGURA 53 presenta (A) una vista general del procedimiento de purificación del inmunoconjugado Fab-IL2-Fab 2B10 con 2B10 (ligante de TNC A2) como Fab, y (B) una SDS-PAGE (reducida, no reducida) del inmunoconjugado Fab-IL2-Fab 2B10 purificado.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

### Definiciones

A menos que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria de manera general presentan el mismo significado entendido comúnmente por el experto ordinario en la materia.

Generalmente, la nomenclatura utilizada en la presente memoria y los procedimientos de laboratorio de cultivo celular, genética molecular, química de ácidos nucleicos e hibridación descritos posteriormente son aquellos bien conocidos y utilizados comúnmente en la técnica. Las técnicas y procedimientos estándares se llevan a cabo generalmente según métodos convencionales de la técnica y diversas referencias generales (ver de manera general Sambrook *et al.* Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2a edición, 1989, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.), que se proporcionan durante la totalidad del presente documento.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “inmunoconjugado” se refiere a una molécula de polipéptido que incluye por lo menos una fracción efectora y por lo menos una fracción de unión a antígeno. En una realización, el inmunoconjugado comprende por lo menos una fracción efectora de cadena sencilla y por lo menos dos fracciones de unión a antígeno. La molécula de unión a antígeno puede unirse al grupo efecto mediante una diversidad de interacciones en una diversidad de configuraciones tal como se describe en la presente memoria.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión “fracción efectora” se refiere a un polipéptido, por ejemplo una proteína o glucoproteína, que influye sobre la actividad celular, por ejemplo mediante transducción de señales u otras rutas celulares. Por consiguiente, la fracción efectora puede asociarse a la señalización mediada por receptores que transmite una señal desde el exterior de la membrana celular para modular una respuesta en una célula que porta uno o más receptores de la fracción efectora. En una realización, un grupo efecto puede inducir una respuesta citotóxica en células que portan uno o más receptores de la fracción efectora. En otra realización, una fracción efectora puede inducir una respuesta proliferativa en células que portan uno o más receptores de la fracción efectora. En otra realización, un grupo efecto puede inducir la diferenciación en células que portan receptores de la fracción efectora. En otra realización, una fracción efectora puede alterar la expresión (es decir, regular positiva o negativamente) de una proteína celular endógena en células que portan receptores de la fracción efectora. Entre los ejemplos no limitativos de grupos efectores se incluyen citoquinas, factores de crecimiento, hormonas, enzimas, sustratos y cofactores. La fracción efectora puede asociarse a una fracción de unión a antígeno en una diversidad de configuraciones para formar un inmunoconjugado.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “citoquina” se refiere a una molécula que media y/o regula una función o proceso biológico o celular (por ejemplo la inmunidad, la inflamación y la hematopoyesis). El término “citoquina” tal como se utiliza en la presente memoria incluye “linfoquinas”, “quimoquinas”, “monoquinas” e “interleuquinas”. Entre los ejemplos de citoquinas útiles se incluyen, aunque sin limitación, GM-CSF, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  y TNF- $\beta$ .

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión “de cadena sencilla” se refiere a una molécula que comprende monómeros aminoácidos conectados linealmente mediante enlaces peptídicos. En una realización, la fracción efectora es una fracción efectora de cadena sencilla. Entre los ejemplos no limitativos de grupos efectores de cadena sencilla se incluyen citoquinas, factores de crecimiento, hormonas, enzimas, sustratos y cofactores. En el caso de que la fracción efectora sea una citoquina y la citoquina de interés se encuentre normalmente en forma de multímero en la naturaleza, cada subunidad de la citoquina multimérica se encuentra secuencialmente codificada por la cadena única de la fracción efectora. De acuerdo con lo anterior, entre los ejemplos de fracciones efectoras de cadena sencilla útiles se incluyen FEC-GM, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  y TNF- $\beta$ .

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión “fracción efectora de control” se refiere a una fracción efectora no conjugada. Por ejemplo, al comparar un inmunoconjugado de IL-2 descrito en la presente memoria con una fracción efectora de control, la fracción efectora de control es IL-2 no conjugada libre. De manera similar, por ejemplo, al comparar un inmunoconjugado de IL-2 descrito en la presente memoria con una fracción efectora de control, ésta es IL-2 no conjugado libre (por ejemplo presente como proteína heterodimérica en la que las subunidades p40 y p35 comparten únicamente uno o más enlaces disulfuro).

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión “receptor de fracción efectora” se refiere a una molécula de polipéptido capaz de unirse específicamente a una fracción efectora. Por ejemplo, en el caso de que IL-2 sea la fracción efectora, el receptor de la fracción efectora que se une a una IL-2 (por ejemplo un inmunoconjugado que comprenda IL-2) es el receptor de IL-2. De manera similar, por ejemplo, en el caso de que IL-12 sea la fracción efectora de un inmunoconjugado, el receptor de la fracción efectora es el receptor de IL-12. En el caso de que una fracción efectora se una específicamente a más de un receptor, todos los receptores que se unen específicamente a la fracción efectora son “receptores de fracción efectora” para dicha fracción efectora.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión “fracción de unión a antígeno” se refiere a una molécula de polipéptido que se une específicamente a un determinante antigénico. En una realización, una fracción de unión a antígeno es capaz de dirigir la entidad a la que se encuentra unida (por ejemplo una fracción efectora o una segunda fracción de unión a antígeno) a un sitio diana, por ejemplo a un tipo específico de célula tumoral o estroma tumoral que porta el determinante antigénico. Entre las fracciones de unión a antígeno se incluyen anticuerpos y fragmentos de los mismos, tal como se define adicionalmente en la presente memoria. La expresión “se une específicamente” se refiere a que la unión es selectiva para el antígeno y puede discriminarse de interacciones no deseadas o no específicas. En una realización, el inmunoconjugado comprende por lo menos un, típicamente dos o más, grupos de

unión a antígeno con regiones constantes, tal como se define adicionalmente en la presente memoria y es conocido de la técnica. Entre las regiones constantes de cadena pesada que resultan útiles se incluyen cualquiera de los cinco isotipos:  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma$  o  $\mu$ . Entre las regiones constantes de cadena ligera que resultan útiles se incluyen cualquiera de los dos isotipos:  $\kappa$  and  $\lambda$ .

5 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión “determinante antigénico” es sinónima de “antígeno” y “epítipo”, y se refiere a un sitio (por ejemplo un tramo contiguo de aminoácidos o una configuración conformacional constituida de diferentes regiones de aminoácidos no contiguos) en una macromolécula polipeptídica a la que se une una fracción de unión a antígeno, formando un complejo de fracción de unión a antígeno-antígeno.

10 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión “fracción de unión a antígeno de control” se refiere a una fracción de unión a antígeno tal como existiría libre de otras fracciones de unión a antígeno y fracciones efectoras. Por ejemplo, al comparar un inmunocombinado Fab-IL2-Fab descrito en la presente memoria con una fracción de unión a antígeno de control, la fracción de unión a antígeno de control es Fab libre, en la que el inmunocombinado Fab-IL2-Fab y la molécula Fab libre pueden unirse ambas específicamente al mismo determinante antigénico.

15 Tal como se utiliza en la presente memoria, los términos “primer” y “segundo” con respecto a las fracciones de unión a antígeno, fracciones efectoras, etc., se utilizan por conveniencia para distinguir en qué casos se encuentra presente más de uno de cada tipo de fracción. La utilización de dichas expresiones no pretende proporcionar un orden específico u orientación del inmunocombinado a menos que ello se indique explícitamente.

20 En el caso de que existan dos o más definiciones de una expresión que se utilicen y/o se encuentren aceptadas en la técnica, la definición del término utilizada en la presente memoria pretenderá incluir la totalidad de dichos significados, a menos que se indique explícitamente lo contrario. Un ejemplo específico es la utilización de la expresión “región determinante de complementariedad” (“CDR”) para referirse a los sitios de unión a antígeno no contiguos presentes dentro de la región variable de polipéptidos tanto pesados como ligeros. Esta región particular ha sido descrita por Kabat *et al.*, U.S. Dept. of Health and Human Services, “Sequences of Proteins of Immunological Interest”, 1986, y por Chothia *et al.*, J. Mol. Biol. 196:901-917, 1987, en las que las definiciones incluyen residuos aminoácidos solapantes o subconjuntos de residuos aminoácidos al compararlas entre sí. Sin embargo, la aplicación de cualquiera de las definiciones para referirse a una CDR de un anticuerpo o variantes de la misma pretende encontrarse comprendida dentro del alcance de la expresión según se define y se utiliza en la presente memoria. Los residuos aminoácidos apropiados que comprenden las CDRs tal como se definen en cada una de las referencias citadas se proporcionan a continuación, en la Tabla 1, a modo comparativo. El número exacto de residuos que comprende una CDR particular varía dependiendo de la secuencia y tamaño de la CDR. El experto en la materia podrá determinar rutinariamente qué residuos comprende una CDR particular dada la secuencia de aminoácidos de la región variable del anticuerpo.

TABLA 1. Definiciones de CDR<sup>1</sup>

CDR	Kabat	Chothia	AbM2
VH CDR1	31-35	26-32	26-35
VH CDR2	50-65	52-58	50-58
VH CDR3	95-102	95-102	95-102
VL CDR1	24-34	26-32	24-34
VL CDR2	50-56	50-52	50-56
VL CDR3	89-97	91-96	89-97
<sup>1</sup> La numeración de todas las definiciones de CDR en la Tabla 1 sigue las convenciones de numeración proporcionadas por Kabat <i>et al.</i> (ver posteriormente). <sup>2</sup> “AbM” con una “b” minúscula, tal como se utiliza en la Tabla 1, se refiere a las CDR según la definición del programa informático de modelaje de anticuerpos “AbM” de Oxford Molecular.			

40 Kabat *et al.* también han definido un sistema de numeración para las secuencias de dominio variable que resulta aplicable a cualquier anticuerpo. El experto ordinario en la materia podrá asignar inequívocamente este sistema de “numeración de Kabat” a cualquier secuencia de dominio variable sin basarse en ningún dato experimental más allá

de la secuencia misma. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión “numeración de Kabat” se refiere al sistema de numeración proporcionado por Kabat *et al.*, U.S. Dept. of Health and Human Services, “Sequences of Proteins of Immunological Interest”, 1983. A menos que se indique lo contrario, las referencias a la numeración de posiciones específicas de residuos aminoácidos en una fracción de unión a antígeno descrita en la presente memoria siguen el sistema de numeración de Kabat. Las secuencias polipeptídicas del listado de secuencias (es decir, SEC ID nº 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 96, 97, etc.) no se han numerado según el sistema de numeración de Kabat. Sin embargo, se encuentra perfectamente comprendido dentro de los conocimientos del experto ordinario en la materia convertir la numeración de las secuencias del listado de secuencias a la numeración de Kabat.

## 10 Inmunoconjugados

Los inmunoconjugados son moléculas de polipéptido que comprenden por lo menos una fracción efectora y por lo menos una fracción de unión a antígeno. En una realización, la fracción efectora es una fracción efectora de cadena sencilla. En una realización, el inmunoconjugado comprende por lo menos dos fracciones de unión a antígeno. Entre las fracciones de unión a antígeno y grupos efectores del inmunoconjugado se incluyen aquellos indicados en detalle en la presente memoria y posteriormente, y en las figuras adjuntas. La fracción de unión a antígeno del inmunoconjugado puede dirigirse contra una diversidad de moléculas diana (por ejemplo un determinante antigénico sobre una molécula de proteína expresada sobre una célula tumoral o estroma tumoral). Se proporcionan en la presente memoria ejemplos no limitativos de grupos de unión a antígeno. En una realización, el grupo o grupos de unión a antígeno se dirigen contra un determinante antigénico de uno o más de los polipéptidos representados en la Tabla 5, posteriormente en la presente memoria. Los inmunoconjugados descritos en la presente memoria típicamente muestran una o más de las propiedades siguientes: elevada especificidad de acción, toxicidad reducida y/o estabilidad mejorada, particularmente en comparación con los inmunoconjugados conocidos de diferentes configuraciones que presentan como diana los mismos determinantes antigénicos y que portan los mismos grupos efectores.

En una realización, el inmunoconjugado comprende por lo menos una primera fracción efectora y por lo menos una primera y una segunda fracciones de unión a antígeno. En una realización preferente, el primer grupo efector es una fracción efectora de cadena sencilla. En una realización preferente, la primera y la segunda fracciones de unión a antígeno se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste de un Fv y un Fab. En una realización específica, el primer grupo efector comparte un enlace peptídico amino-terminal o carboxi-terminal con una primera fracción de unión a antígeno, y una segunda fracción de unión a antígeno comparte un enlace peptídico amino-terminal o carboxi-terminal con: i) el primer grupo efector, o ii) el primer grupo de unión a antígeno. En otra realización, el inmunoconjugado consiste esencialmente de una primera fracción efectora de cadena sencilla y primera y segunda fracciones de unión a antígeno.

En una realización, una primera fracción efectora comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con una primera fracción de unión a antígeno y comparte además un enlace peptídico amino-terminal con una segunda fracción de unión a antígeno. En otra realización, una primera fracción de unión a antígeno comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con una primera fracción efectora, preferentemente una fracción efectora de cadena sencilla, y comparte además un enlace peptídico amino-terminal con una segunda fracción de unión a antígeno. En otra realización, una primera fracción de unión a antígeno comparte un enlace peptídico amino-terminal con una primera fracción efectora, preferentemente una fracción efectora de cadena sencilla y comparte además un péptido carboxi-terminal con una segunda fracción de unión a antígeno.

En una realización, una fracción efectora, preferentemente una fracción efectora de cadena sencilla, comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con una primera región variable de cadena pesada, y comparte además un enlace peptídico amino-terminal con una segunda región variable de cadena pesada. En otra realización, una fracción efectora, preferentemente una fracción efectora de cadena sencilla, comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con una primera región variable de cadena ligera y comparte además un péptido amino-terminal con una segunda región variable de cadena ligera. En otra realización, se une una primera región variable de cadena pesada o ligera mediante un enlace peptídico carboxi-terminal a una primera fracción efectora, preferentemente una fracción efectora de una cadena, y se une adicionalmente mediante un enlace peptídico amino-terminal a una segunda región variable de cadena pesada o ligera. En otra realización, se une una primera región variable de cadena pesada o ligera mediante un enlace peptídico amino-terminal a una primera fracción efectora, preferentemente una fracción efectora de cadena sencilla, y se une adicionalmente mediante un enlace peptídico carboxi-terminal a una segunda región variable de cadena pesada o ligera.

En una realización, una fracción efectora, preferentemente una fracción efectora de cadena sencilla, comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con una primera cadena pesada o ligera de un primer Fab y comparte además un enlace peptídico amino-terminal con una cadena pesada o ligera de un segundo Fab. En otra realización, una cadena pesada o ligera de un primer Fab comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con una primera fracción efectora de cadena sencilla y comparte además un enlace peptídico amino-terminal con una cadena pesada o ligera de un segundo Fab. En otras realizaciones, una cadena pesada o ligera de un primer Fab comparte un enlace

peptídico amino-terminal con una primera fracción efectora de cadena sencilla y comparte además un enlace peptídico carboxi-terminal con una cadena pesada o ligera de un segundo Fab.

5 En una realización, el inmunoconjugado comprende por lo menos una primera fracción efectora que comparte un enlace peptídico amino-terminal con una o más moléculas scFv y en el que la primera fracción efectora comparte además un enlace peptídico carboxi-terminal con una o más moléculas de scFv. En una realización preferente, la fracción efectora es una fracción efectora de cadena sencilla.

10 En otra realización, el inmunoconjugado comprende por lo menos una primera fracción efectora, preferentemente una fracción efectora de cadena sencilla, y primera y segunda fracciones de unión a antígeno, en las que cada uno de las fracciones de unión a antígeno incluye una molécula scFv unida en su aminoácido carboxi-terminal a una región constante que incluye un dominio constante de inmunoglobulina, y en las que la primera fracción de unión a antígeno se encuentra unida en su aminoácido carboxi-terminal de región constante al aminoácido amino-terminal de la primera fracción efectora, y en las que la primera y la segunda fracciones de unión a antígeno se encuentran covalentemente unidas mediante por lo menos un enlace disulfuro. En una realización preferente, la región constante se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste de los dominios CH1 de IgG, CH2 de IgG, CH3 de IgG, C<sub>kappa</sub> de IgG, C<sub>lambda</sub> de IgG y CH4 de IgE. En una realización, el dominio de inmunoglobulina de la primera fracción de unión a antígeno se encuentra covalentemente unido al dominio de inmunoglobulina de la segunda fracción de unión a antígeno mediante un enlace disulfuro. En una realización, por lo menos un enlace disulfuro se localiza en el lado carboxi-terminal de los dominios de inmunoglobulina de la primera y segunda fracciones de unión a antígeno. En otra realización, por lo menos un enlace disulfuro se localiza en el lado amino-terminal de los dominios de inmunoglobulina de la primera y segunda fracciones de unión a antígeno. En otra realización, por lo menos dos enlaces disulfuro se localizan en el lado amino-terminal de los dominios de inmunoglobulina de la primera y segunda fracciones de unión a antígeno. En una realización específica, el inmunoconjugado comprende primera y segunda fracciones de unión a antígeno, comprendiendo, cada una, una molécula scFv unida en su aminoácido carboxi-terminal a una región constante que comprende un dominio CH1 de IgG, en el que la primera fracción de unión a antígeno se encuentra unida en su aminoácido carboxi-terminal de región constante al aminoácido amino-terminal de la primera fracción efectora, preferentemente una fracción efectora de cadena sencilla, y en el que la primera y segunda fracciones de unión a antígeno se encuentran covalentemente unidas mediante por lo menos un enlace disulfuro. La segunda fracción de unión a antígeno del inmunoconjugado puede unirse además en su aminoácido carboxi-terminal al aminoácido amino-terminal de una segunda fracción efectora. En una realización, la segunda fracción efectora es una fracción efectora de cadena sencilla.

35 En una realización específica, el inmunoconjugado comprende primera y segunda fracciones de unión a antígeno, comprendiendo, cada una, una molécula de scFv unida en su aminoácido carboxi-terminal a una región constante que comprende un dominio C<sub>kappa</sub> de IgG, en el que la primera fracción de unión a antígeno se encuentra unida en su aminoácido carboxi-terminal de región constante al aminoácido amino-terminal de la primera fracción efectora, preferentemente una fracción efectora de cadena sencilla, y en el que la primera y segunda fracciones de unión a antígeno se encuentran unidas covalentemente mediante por lo menos un enlace disulfuro. La segunda fracción de unión a antígeno del inmunoconjugado puede unirse además en su aminoácido carboxi-terminal al aminoácido amino-terminal de una segunda fracción efectora. En una realización, la segunda fracción efectora es una fracción efectora de cadena sencilla.

45 En otra realización específica, el inmunoconjugado comprende primera y segunda fracciones de unión a antígeno, comprendiendo, cada una, una molécula de scFv unida en su aminoácido carboxi-terminal a una región constante que comprende un dominio CH4 de IgE, en el que la primera fracción de unión a antígeno se encuentra unida en su aminoácido carboxi-terminal de región constante al aminoácido amino-terminal de la primera fracción efectora, preferentemente una fracción efectora de cadena sencilla y en el que la primera y segunda fracciones de unión a antígeno se encuentran covalentemente unidas mediante por lo menos un enlace disulfuro. La segunda fracción de unión a antígeno del inmunoconjugado puede unirse además en su aminoácido carboxi-terminal al aminoácido amino-terminal de una segunda fracción efectora. En una realización, la segunda fracción efectora es una fracción efectora de cadena sencilla.

55 En otra realización específica, el inmunoconjugado comprende primera y segunda fracciones de unión a antígeno, comprendiendo, cada una, una molécula de scFv unida en su aminoácido carboxi-terminal a un dominio CH3 de IgE, en el que la primera fracción de unión a antígeno se encuentra unida en su aminoácido carboxi-terminal al aminoácido amino-terminal de la primera fracción efectora, preferentemente una fracción efectora de cadena sencilla, y en el que la primera y segunda fracciones de unión a antígeno se encuentran unidas covalentemente mediante por lo menos un enlace disulfuro. La segunda fracción de unión a antígeno del inmunoconjugado puede unirse además en su aminoácido carboxi-terminal al aminoácido amino-terminal de una segunda fracción efectora. En una realización, la segunda fracción efectora es una fracción efectora de cadena sencilla.

65 En otra realización, el inmunoconjugado comprende primera y segunda fracciones efectoras, y primer y segunda fracciones de unión a antígeno, en las que cada uno de las fracciones de unión a antígeno comprende una molécula de Fab unida en su aminoácido carboxi-terminal de cadena pesada o ligera a un dominio CH3 de IgG1, y en las que

5 cada uno de los dominios CH3 de IgG1 se encuentra unido a su aminoácido carboxi-terminal respectivo en el aminoácido amino-terminal de una de las fracciones efectoras, y en las que la primera y segunda fracciones de unión a antígeno se encuentran covalentemente unidas mediante por lo menos un enlace disulfuro. En una realización preferente, la primera y/o segunda fracciones efectoras es una fracción efectora de cadena sencilla. En una realización adicional, los dominios CH3 de IgG1 de las fracciones de unión a antígeno pueden unirse mediante enlaces disulfuro. En otra realización, por lo menos un enlace disulfuro se localiza en el lado carboxi-terminal de los dominios CH3 de IgG1 de la primera y segunda fracciones de unión a antígeno. En otra realización, por lo menos un enlace disulfuro se localiza en el lado amino-terminal de los dominios CH3 de IgG1 de la primera y segunda fracciones de unión a antígeno. En otra realización, por lo menos dos enlaces disulfuro se localizan en el lado amino-terminal de los dominios CH3 de IgG1 de la primera y segunda fracciones de unión a antígeno.

10 En otra realización, el inmunoconjugado comprende uno o más sitios de corte proteolítico localizados entre fracciones efectoras y fracciones de unión a antígeno.

15 Los componentes del inmunoconjugado (por ejemplo fracciones de unión a antígeno y/o fracciones efectoras) pueden unirse directamente o mediante diversos conectores (por ejemplo conectores peptídicos que comprenden uno o más aminoácidos, típicamente aproximadamente 2 a 10 aminoácidos) que se indican en la presente memoria o que son conocidos de la técnica. En una realización particular, el inmunoconjugado presenta una estabilidad mejorada en solución, particularmente en comparación con preparaciones de inmunoconjugados conocidas. En una realización, el inmunoconjugado se une a un determinante antigénico con una constante de disociación ( $K_D$ ) que es por lo menos aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 ó 25 veces inferior a la de una fracción de unión a antígeno de control. En una realización más específica, el inmunoconjugado se une a un determinante antigénico con una  $K_D$  que es aproximadamente 10 veces inferior a la de una fracción de unión a antígeno de control. En una realización, el inmunoconjugado se une a un determinante antigénico con una  $K_D$  que es inferior a aproximadamente 10 nM, inferior a aproximadamente 1 nM, o inferior a aproximadamente 0,1 nM.

20 En otra realización, el inmunoconjugado presenta un perfil de seguridad superior en comparación con preparaciones de inmunoconjugado conocidas. El inmunoconjugado preferentemente induce menos efectos secundarios y menos graves, tales como toxicidad, destrucción de células no tumorales, etc. La reducción de los efectos secundarios puede atribuirse a una afinidad de unión reducida de los inmunoconjugados descritos en la presente memoria para los receptores de fracción efectora. En una realización, el inmunoconjugado se une a un receptor de fracción efectora con una  $K_D$  que es por lo menos aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 ó 25 veces superior a la de una fracción efectora de control. En una realización más específica, el inmunoconjugado se une a un receptor de fracción efectora con una  $K_D$  que es aproximadamente 2 veces superior a la de una fracción efectora de control. En otra realización, el inmunoconjugado se une a un receptor de fracción efectora con una  $K_D$  que es aproximadamente 10 veces superior a la de una fracción efectora de control. En otra realización, el inmunoconjugado se une a un receptor de fracción efectora con una  $K_D$  que es por lo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 veces superior a la de una fracción efectora correspondiente en una molécula de inmunoconjugado "diacuerpo". En otra realización, el inmunoconjugado se une a un receptor de fracción efectora con una constante de disociación,  $K_D$ , que es aproximadamente 10 veces superior a la de una fracción efectora correspondiente en un inmunoconjugado "diacuerpo".

25 En otra realización, el inmunoconjugado presenta una eficacia superior, particularmente en comparación con preparaciones de inmunoconjugado conocidas. En una realización, el inmunoconjugado es más capaz de inhibir incrementos de volumen tumoral *in vivo* y/o más capaz de prolongar la supervivencia en mamíferos que presentan tumores malignos. En una realización, el inmunoconjugado inhibe un incremento del volumen tumoral *in vivo* en por lo menos aproximadamente 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ó 100% alcanzado el final del periodo de administración, de aproximadamente por lo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ó 30 días. En una realización, el inmunoconjugado inhibe un incremento del volumen tumoral *in vivo* en por lo menos 50%, 55%, 60%, 65%, 70% ó 75% alcanzado el final de un periodo de administración de 13 días. En otra realización, el inmunoconjugado prolonga la supervivencia de mamíferos que presentan tumores malignos en por lo menos aproximadamente %, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% ó 95% al administrarse en un mamífero que lo necesita, en comparación con una fracción efectora de control. En otra realización, el inmunoconjugado prolonga la supervivencia de mamíferos que presentan tumores malignos en por lo menos 30%, 32% ó 35% al administrarlo en un mamífero que lo necesita, en comparación con una fracción efectora de control. En otra realización, el inmunoconjugado prolonga la supervivencia de mamíferos que presentan tumores malignos en aproximadamente 30% al administrarlo en un mamífero que lo necesita, en comparación con una fracción efectora de control. En otra realización, el inmunoconjugado prolonga la supervivencia de mamíferos que presentan tumores malignos en por lo menos 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% ó 95% al administrarlo en un mamífero que lo necesita, en comparación con una fracción efectora en una molécula de inmunoconjugado "diacuerpo". En otra realización, el inmunoconjugado prolonga la supervivencia de mamíferos que presentan tumores malignos en por lo menos 30%, 32% ó 35% al administrarlo en un mamífero que lo necesita, en comparación con una fracción efectora en una molécula de inmunoconjugado "diacuerpo". En otra realización, el inmunoconjugado prolonga la supervivencia de mamíferos que

5 presentan tumores malignos en aproximadamente 30% al administrarlo en un mamífero que lo necesita, en comparación con una fracción efectora en una molécula de inmunoconjugado "diacuerpo". En otra realización, el inmunoconjugado prolonga la supervivencia de mamíferos que presentan tumores malignos en por lo menos 5%, 10% ó 15% en comparación con una fracción efectora de control o de una fracción efectora en una molécula de inmunoconjugado "diacuerpo".

#### Fracciones de unión a antígeno

10 La fracción de unión a antígeno del inmunoconjugado descrito en la presente memoria es generalmente una molécula de polipéptido que se une a un determinante antigénico específico y es capaz de dirigir la entidad a la que se une (por ejemplo una fracción efectora o una segunda fracción de unión a antígeno) a un sitio diana, por ejemplo a un tipo específico de célula tumoral o estroma tumoral que porta el determinante antigénico. El inmunoconjugado puede unirse a determinantes antigénicos presentes, por ejemplo, sobre las superficies de las células tumorales, sobre las superficies de las células infectadas por virus, sobre las superficies de otras células enfermas, libres en suero sanguíneo, y/o en la matriz extracelular (ECM).

15 Entre los ejemplos no limitativos de antígenos tumorales se incluyen MAGE, MART-1/Melan-A, gp100, dipeptidil-peptidasa IV (DPPIV), proteína de unión a adenosina desaminasa (AD Abp), ciclofilina b, antígeno asociado a cáncer colorrectal (CCR)-C017-1A/GA733, antígeno carcinoembrionario (ACE) y sus epítopos inmunogénicos CAP-1 y CAP-2, etv6, aml1, antígeno específico de próstata (AEP) y sus epítopos inmunogénicos AEP-1, AEP-2 y AEP-3, antígeno membranal específico de próstata (AMEP), receptor de células T/cadena CD3-zeta, familia MAGE de antígenos tumorales (por ejemplo MAGE-A1, MAGE-A2, MAGE-A3, MAGE-A4, MAGE-A5, MAGE-A6, MAGE-A7, MAGE-A8, MAGE-A9, MAGE-A10, MAGE-A11, MAGE-A12, MAGE-Xp2 (MAGE-B2), MAGE-Xp3 (MAGE-B3), MAGE-Xp4 (MAGE-B4), MAGE-C1, MAGE-C2, MAGE-C3, MAGE-C4, MAGE-C5), familia GAGE de antígenos tumorales (por ejemplo GAGE-1, GAGE-2, GAGE-3, GAGE-4, GAGE-5, GAGE-6, GAGE-7, GAGE-8, GAGE-9), BAGE, RAGE, LAGE-1, NAG, GnT-V, MUM-1, CDK4, tirosinasa, p53, familia MUC, HER2/neu, p21ras, RCAS1, á-fetoproteína, E-cadherina, á-catenina, â-catenina y ã-catenina, p120ctn, gp100 Pmel117, PRAME, NY-ESO-1, cdc27, proteína de la poliposis adenomatosa coli (APC), fodrina, conexina 37, idiotipo Ig, p15, gp75, gangliósidos Gm2 y GD2, productos víricos, tales como las proteínas del virus del papiloma humano, familia Smad de antígenos tumorales, Imp-1, P1A, antígeno 1 nuclear codificado por el VEB (ANEB), glucógeno fosforilasa cerebral, SSX-1, SSX-2 (HOM-MEL-40), SSX-1, SSX-4, SSX-5, SCP-1 y CT-7 y c-erbB-2.

20 Entre los ejemplos no limitativos de antígenos víricos se incluyen la hemaglutinina del virus influenza, LMP-1 del virus de Epstein-Barr, la glucoproteína E2 del virus de la hepatitis C, gp160 del VIH y gp120 del VIH.

25 Entre los ejemplos no limitativos de los antígenos de la MEC se incluyen sindecan, heparanasa, integrinas, osteopontina, link, cadherinas, laminina, FCE de tipo laminina, lectina, fibronectina, notch, tenascina y matrixina.

30 Los inmunoconjugados descritos en la presente memoria pueden unirse a los ejemplos no limitativos específicos siguientes de antígenos de superficie celular: FAP, Her2, RFCE, CD2 (antígeno de superficie de células T), CD3 (heteromultímero asociado al RCT), CD22 (receptor de células B), CD23 (receptor de IgE de baja afinidad), CD25 (cadena  $\alpha$  del receptor de IL-2), CD30 (receptor de citoquina), CD33 (antígeno de superficie de célula mielóide), CD40 (receptor del factor de necrosis tumoral), IL-6R (receptor de IL6), CD20, PCSM y PDGF $\beta$ R (receptor  $\beta$  del factor de crecimiento derivado de plaquetas).

35 En una realización, el inmunoconjugado comprende dos o más fracciones de unión a antígeno, en el que cada uno de dichas fracciones de unión a antígeno se une específicamente al mismo determinante antigénico. En otra realización, el inmunoconjugado comprende dos o más fracciones de unión a antígeno, en las que cada una de dichas fracciones de unión a antígeno se une específicamente a diferentes determinantes antigénicos.

40 La fracción de unión a antígeno puede ser cualquier tipo de anticuerpo o fragmento del mismo que conserve la unión específica a un determinante antigénico. Entre los fragmentos de anticuerpo se incluyen, aunque sin limitación, fragmentos de V<sub>H</sub>, fragmentos de V<sub>L</sub>, fragmentos Fab, fragmentos F(ab')<sub>2</sub>, fragmentos scFv, fragmentos Fv, minicuerpos, diacuerpos, triacuerpos y tetracuerpos (ver, por ejemplo, Hudson y Souriau, Nature Med. 9:129-134, 2003).

45 En una realización, el inmunoconjugado comprende por lo menos típicamente dos o más fracciones de unión a antígeno, que son específicos del dominio extra B de la fibronectina (DEB). En otra realización, el inmunoconjugado comprende por lo menos una fracción de unión a antígeno, típicamente dos o más, que pueden competir con el anticuerpo monoclonal L19 para la unión a un epítopo de EDB Ver, por ejemplo, la solicitud publicada de patente PCT n° WO 2007/128563 A1. En todavía otra realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica en la que una primera cadena pesada de Fab derivada del anticuerpo monoclonal L19 comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con una molécula de IL-2 que, a su vez, comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con una segunda cadena pesada de Fab derivada del anticuerpo monoclonal L19. En todavía otra realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica en la que una primera cadena pesada de Fab derivada del anticuerpo monoclonal L19 comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con una molécula de IL-

12 que, a su vez, comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con una segunda cadena pesada de Fab derivada del anticuerpo monoclonal L19. En todavía otra realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica en la que una primera cadena pesada de Fab derivada del anticuerpo monoclonal L19 comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con una molécula de IFN  $\alpha$  que, a su vez, comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con una segunda cadena pesada de Fab derivada del anticuerpo monoclonal L19. En todavía otra realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica en la que una primera cadena pesada de Fab derivada del anticuerpo monoclonal L19 comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con una molécula de GM-CSF que, a su vez, comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con una segunda cadena pesada de Fab derivada del anticuerpo monoclonal L19. En una realización adicional, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica en la que un primer scFv derivado del anticuerpo monoclonal L19 comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con una molécula de IL-2 que, a su vez, comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con un segundo scFv derivado del anticuerpo monoclonal L19.

En una realización más específica, el inmunoconjugado comprende la secuencia polipeptídica SEC ID n° 95 ó una variante de la misma que conserva funcionalidad. En otra realización, el inmunoconjugado comprende una cadena ligera de Fab derivada del anticuerpo monoclonal L19. En una realización más específica, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica que es por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a la secuencia SEC ID n° 96 ó una variante de la misma que conserva funcionalidad. En todavía otra realización, el inmunoconjugado comprende dos secuencias polipeptídicas que son por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a la secuencia SEC ID n° 95 y SEC ID n° 96 ó variantes de la misma que conservan funcionalidad. En una realización más específica, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica que es por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a la secuencia SEC ID n° 104 ó una variante de la misma que conserva funcionalidad. En todavía otra realización, el inmunoconjugado comprende dos secuencias polipeptídicas que son por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a la secuencia SEC ID n° 104 y SEC ID n° 96 ó variantes de la misma que conservan funcionalidad. En una realización más específica, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica que es por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a la secuencia SEC ID n° 105 ó una variante de la misma que conserva funcionalidad. En todavía otra realización, el inmunoconjugado comprende dos secuencias polipeptídicas que son por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a la secuencia SEC ID n° 105 y SEC ID n° 96 ó variantes de la misma que conservan funcionalidad. En una realización más específica, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica que es por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a la secuencia SEC ID n° 106 ó una variante de la misma que conserva funcionalidad. En todavía otra realización, el inmunoconjugado comprende dos secuencias polipeptídicas que son por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a la secuencia SEC ID n° 106 y SEC ID n° 96 ó variantes de la misma que conservan funcionalidad. En una realización más específica, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica que es por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a la secuencia SEC ID n° 107 ó una variante de la misma que conserva funcionalidad. En todavía otra realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a la secuencia SEC ID n° 107 y SEC ID n° 96 ó variantes de la misma que conservan funcionalidad. En otra realización específica, los polipéptidos se encuentran unidos covalentemente, por ejemplo mediante un enlace disulfuro.

En una realización, el inmunoconjugado comprende por lo menos una fracción de unión a antígeno, típicamente dos o más, que son específicas del dominio A1 de la tenascina (TNC-A1). En otra realización, el inmunoconjugado comprende por lo menos una fracción de unión a antígeno, típicamente dos o más, que pueden competir con el anticuerpo monoclonal F16 para la unión a un epítipo de TNC-A1 Ver, por ejemplo, la solicitud publicada de patente PCT n° WO 2007/128563 A1. En una realización, el inmunoconjugado comprende por lo menos una fracción de unión a antígeno, típicamente dos o más que son específicos para el dominio A1 y/o A4 de la tenascina (TNC-A1 o TNC-A4 o TNC-A1/A4). En otra realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica en la que una primera cadena pesada de Fab específica para el dominio A1 de la tenascina comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con una molécula de IL-2, una molécula de IL-12, una molécula de IFN  $\alpha$  o una molécula de FEC-GM, que a su vez comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con una segunda cadena pesada de Fab específica para el dominio A1 de la tenascina. En todavía otra realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica en la que una primera cadena pesada de Fab específica para el dominio A1 de la tenascina comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con una molécula de IL-2 que, a su vez, comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con una segunda cadena pesada de Fab específica para el dominio A1 de la tenascina. En una realización adicional, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica en la que un primer scFv específico para el dominio A1 de la tenascina comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con una molécula de IL-2 que, a su vez, comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con un segundo scFv específico para el dominio A1 de la tenascina. En una realización específica, las fracciones de unión a antígeno del inmunoconjugado comprenden una secuencia de región variable de cadena pesada que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a la secuencia SEC ID n° 13 ó a la secuencia SEC ID n° 15, o variantes de las mismas que conservan funcionalidad. En otra realización específica, las fracciones de unión a antígeno del inmunoconjugado comprenden una secuencia de región variable de cadena ligera que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a la secuencia SEC ID n° 9 ó a la secuencia SEC ID n° 11, o



variantes de las mismas que conservan funcionalidad. En una realización más específica, las fracciones de unión a antígeno del inmunoconjugado comprenden una secuencia de región variable de cadena pesada que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a la secuencia SEC ID nº 13 ó a la secuencia SEC ID nº 15 ó variantes de las mismas que conservan funcionalidad, y una secuencia de región variable de cadena ligera que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a la secuencia SEC ID nº 9 ó a la secuencia SEC ID nº 11 ó variantes de la misma que conservan funcionalidad. En otra realización específica, la secuencia de región variable de cadena pesada de las fracciones de unión a antígeno del inmunoconjugado se encuentra codificada por una secuencia polinucleótida que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% ó 99% idéntica a la secuencia SEC ID nº 14 ó a la secuencia SEC ID nº 16. En todavía otra realización específica, la secuencia de región variable de cadena pesada de las fracciones de unión a antígeno del inmunoconjugado se encuentra codificada por la secuencia polinucleótida de la secuencia SEC ID nº 14 ó a la secuencia SEC ID nº 16. En otra realización específica, la secuencia de región variable de cadena ligera de las fracciones de unión a antígeno del inmunoconjugado se encuentra codificada por una secuencia polinucleótida que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% ó 99% idéntica a la secuencia SEC ID nº 10 ó a la secuencia SEC ID nº 12. En todavía otra realización específica, la secuencia de región variable de cadena ligera de las fracciones de unión a antígeno del inmunoconjugado se encuentra codificada por la secuencia polinucleótida de SEC ID nº 10 ó a la secuencia SEC ID nº 12. En una realización específica, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a la secuencia SEC ID nº 99 ó variantes de la misma que conservan funcionalidad. En otra realización específica, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a SEC ID nº 100 ó a la secuencia SEC ID nº 215, o variantes de las mismas que conservan funcionalidad. En todavía otra realización específica, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a SEC ID nº 101 ó a la secuencia SEC ID nº 235 ó variantes de la misma que conservan funcionalidad. En una realización más específica, el inmunoconjugado comprende dos secuencias polipeptídicas que son por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idénticas a SEC ID nº 100 y SEC ID nº 101 ó variantes de la misma que conservan funcionalidad. En otra realización específica, el inmunoconjugado comprende dos secuencias polipeptídicas que son por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a SEC ID nº 215 y SEC ID nº 235 ó variantes de la misma que conservan funcionalidad. En una realización específica, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica codificada por una secuencia polinucleótida que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% ó 99% idéntica a SEC ID nº 112. En otra realización específica, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica codificada por la secuencia polinucleótida de secuencia SEC ID nº 112. En otra realización específica, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica codificada por una secuencia polinucleótida que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% ó 99% idéntica a SEC ID nº 113 ó a la secuencia SEC ID nº 216. En todavía otra realización específica, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica codificada por la secuencia polinucleótida de secuencia SEC ID nº 113 ó a la secuencia SEC ID nº 216. En otra realización específica, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica codificada por una secuencia polinucleótida que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% ó 99% idéntica a la secuencia SEC ID nº 114 ó a la secuencia SEC ID nº 236. En todavía otra realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica codificada por la secuencia polinucleótida de la secuencia SEC ID nº 114 ó a la secuencia SEC ID nº 236.

45 En una realización, el inmunoconjugado comprende por lo menos una fracción de unión a antígeno, típicamente dos o más, que son específicas del dominio A2 de la tenascina (TNC-A2). En otra realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica en la que una primera cadena pesada de Fab específica para el dominio A2 de la tenascina comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con una molécula de IL-2, una molécula de IL-2, una molécula de IFN  $\alpha$  o una molécula de FEC-GM, que a su vez comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con una segunda cadena pesada de Fab específica para el dominio A2 de la tenascina. En todavía otra realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica en la que una primera cadena pesada de Fab específica para el dominio A2 de la tenascina comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con una molécula de IL-2, que a su vez comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con una segunda cadena pesada de Fab específica para el dominio A2 de la tenascina. En una realización específica, las fracciones de unión a antígeno del inmunoconjugado comprenden una secuencia de región variable de cadena pesada que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a una secuencia seleccionada de entre el grupo de secuencias SEC ID nº 7, SEC ID nº 179, SEC ID nº 183, SEC ID nº 187, SEC ID nº 191, SEC ID nº 195, SEC ID nº 199, SEC ID nº 203 y SEC ID nº 207, o variantes de las mismas que conservan funcionalidad. En otra realización específica, las fracciones de unión a antígeno del inmunoconjugado comprenden una secuencia de región variable de cadena ligera que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a una secuencia seleccionada de entre el grupo de las secuencias SEC ID nº 3, SEC ID nº 5, SEC ID nº 177, SEC ID nº 181, SEC ID nº 185, SEC ID nº 189, SEC ID nº 193, SEC ID nº 197, SEC ID nº 201 y SEC ID nº 205, o variantes de las mismas que conservan funcionalidad. En una realización más específica, las fracciones de unión a antígeno del inmunoconjugado comprenden una secuencia de región variable de cadena pesada que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a una secuencia seleccionada de entre el grupo de secuencias SEC ID nº 7, SEC ID nº 179, SEC ID nº 183, SEC ID nº 187, SEC ID nº 191, SEC ID

n° 195, SEC ID n° 199, SEC ID n° 203 y SEC ID n° 207, o variantes de las mismas que conservan funcionalidad, y una secuencia de región variable de cadena ligera que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a una secuencia seleccionada de entre el grupo de las secuencias SEC ID n° 3, SEC ID n° 5, SEC ID n° 177, SEC ID n° 181, SEC ID n° 185, SEC ID n° 189, SEC ID n° 193, SEC ID n° 197, SEC ID n° 201 y SEC ID n° 205, o variantes de las mismas que conservan funcionalidad. En otra realización específica, la secuencia de región variable de cadena pesada de las fracciones de unión a antígeno del inmunoconjugado se encuentra codificada por una secuencia polinucleótida que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, ó 99% idéntica a una secuencia seleccionada de entre el grupo de secuencias SEC ID n° 8, SEC ID n° 180, SEC ID n° 184, SEC ID n° 188, SEC ID n° 192, SEC ID n° 196, SEC ID n° 200, SEC ID n° 204 y SEC ID n° 208. En todavía otra realización específica, la secuencia de región variable de cadena pesada de las fracciones de unión a antígeno del inmunoconjugado se encuentra codificada por una secuencia polinucleótida seleccionada de entre el grupo de las secuencias SEC ID n° 8, SEC ID n° 180, SEC ID n° 184, SEC ID n° 188, SEC ID n° 192, SEC ID n° 196, SEC ID n° 200, SEC ID n° 204 y SEC ID n° 208. En otra realización específica, la secuencia de región variable de cadena ligera de las fracciones de unión a antígeno del inmunoconjugado se encuentra codificada por una secuencia polinucleótida seleccionada de entre el grupo de secuencias SEC ID n° 4, SEC ID n° 6, SEC ID n° 178, SEC ID n° 182, SEC ID n° 186, SEC ID n° 190, SEC ID n° 194, SEC ID n° 198, SEC ID n° 202 y SEC ID n° 206. En todavía otra realización específica, la secuencia de región variable de cadena ligera de las fracciones de unión a antígeno del inmunoconjugado se encuentra codificada por una secuencia polinucleótida seleccionada de entre el grupo de secuencias SEC ID n° 4, SEC ID n° 6, SEC ID n° 178, SEC ID n° 182, SEC ID n° 186, SEC ID n° 190, SEC ID n° 194, SEC ID n° 198, SEC ID n° 202 y SEC ID n° 206. En una realización específica, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a una secuencia seleccionada de entre el grupo de SEC ID n° 239, SEC ID n° 241 y SEC ID n° 243, o variantes de las mismas que conservan funcionalidad. En otra realización específica, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a una secuencia seleccionada de entre el grupo de SEC ID n° 245, SEC ID n° 247 y la secuencia SEC ID n° 249, o variantes de las mismas que conservan funcionalidad. En una realización más específica, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a una secuencia seleccionada de entre el grupo de SEC ID n° 239, SEC ID n° 241 y SEC ID n° 243 ó variantes de las mismas que conservan funcionalidad, y una secuencia polipeptídica que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a una secuencia seleccionada de entre el grupo de secuencias SEC ID n° 245, SEC ID n° 247 y SEC ID n° 249 ó variantes de las mismas que conservan funcionalidad. En otra realización específica, el inmunoconjugado comprende dos secuencias polipeptídicas que son por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idénticas a SEC ID n° 239 y a la secuencia SEC ID n° 247 ó a la secuencia SEC ID n° 249, o variantes de las mismas que conservan funcionalidad. En todavía otra realización específica, el inmunoconjugado comprende dos secuencias polipeptídicas que son por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idénticas a SEC ID n° 241 y a la secuencia SEC ID n° 245 ó a la secuencia SEC ID n° 247, o variantes de las mismas que conservan funcionalidad. En otra realización específica, el inmunoconjugado comprende dos secuencias polipeptídicas que son por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idénticas a SEC ID n° 243 y SEC ID n° 245, o variantes de las mismas que conservan funcionalidad. En una realización específica, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica codificada por una secuencia polinucleótida que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% ó 99% idéntica a una secuencia seleccionada de entre el grupo de SEC ID n° 240, SEC ID n° 242 y SEC ID n° 244. En otra realización específica, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica codificada por una secuencia polinucleótida seleccionada de entre el grupo de secuencias SEC ID n° 240, SEC ID n° 242 y SEC ID n° 244. En otra realización específica, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica codificada por una secuencia polinucleótida que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% ó 99% idéntica a una secuencia seleccionada de entre el grupo de las secuencias SEC ID n° 246, SEC ID n° 248 y SEC ID n° 250. En todavía otra realización específica, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica codificada por una secuencia polinucleótida seleccionada de entre el grupo de las secuencias SEC ID n° 246, SEC ID n° 248 y SEC ID n° 250.

En una realización, el inmunoconjugado comprende por lo menos una fracción de unión a antígeno, típicamente dos o más, que son específicas para la proteína activada por fibroblastos (PAF). En otra realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica en la que una primera cadena pesada de Fab específica para PAF comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con una molécula de IL-2, una molécula de IL-12, una molécula de IFN  $\alpha$  o una molécula de FEC-GM, que a su vez comparten un enlace peptídico carboxi-terminal con una segunda cadena pesada de Fab específica para PAF. En todavía otra realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica en la que una primera cadena pesada de Fab específica para PAF comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con una molécula de IL-2, que a su vez comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con una segunda cadena pesada de Fab específica para PAF. En otra realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica en la que una primera cadena pesada de Fab específica para PAF comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con una molécula de IL-12, que a su vez comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con una segunda cadena pesada de Fab específica para PAF. En una realización específica, las fracciones de unión a antígeno del inmunoconjugado comprenden una secuencia de región variable de cadena pesada que es por lo



mismas que conservan funcionalidad, y una secuencia polipeptídica que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a SEC ID nº 231 ó variantes de la misma que conservan funcionalidad. En otra realización específica, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a una secuencia seleccionada de entre el grupo de SEC ID nº 209, SEC ID nº 223, SEC ID nº 225 y SEC ID nº 227 ó variantes de las mismas que conservan funcionalidad, y una secuencia polipeptídica que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a SEC ID nº 229 ó variantes de la misma que conservan funcionalidad. En una realización específica adicional, el inmunoconjugado comprende dos secuencias polipeptídicas que son por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idénticas a SEC ID nº 213 y SEC ID nº 233 ó variantes de la misma que conservan funcionalidad. En todavía otra realización específica, el inmunoconjugado comprende dos secuencias polipeptídicas que son por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idénticas a SEC ID nº 217 y SEC ID nº 237 ó variantes de la misma que conservan funcionalidad. En todavía otra realización específica, el inmunoconjugado comprende dos secuencias polipeptídicas que son por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idénticas a SEC ID nº 221 y SEC ID nº 231 ó variantes de la misma que conservan funcionalidad. En todavía otra realización específica, el inmunoconjugado comprende dos secuencias polipeptídicas que son por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idénticas a SEC ID nº 223 y SEC ID nº 229 ó variantes de la misma que conservan funcionalidad. En todavía otra realización específica, el inmunoconjugado comprende dos secuencias polipeptídicas que son por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idénticas a SEC ID nº 225 y SEC ID nº 229 ó variantes de la misma que conservan funcionalidad. En todavía otra realización específica, el inmunoconjugado comprende dos secuencias polipeptídicas que son por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idénticas a SEC ID nº 227 y SEC ID nº 229 ó variantes de la misma que conservan funcionalidad. En otra realización específica, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica codificada por una secuencia polinucleótida que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% ó 99% idéntica a una secuencia seleccionada de entre el grupo de las secuencias SEC ID nº 210, SEC ID nº 212, SEC ID nº 214, SEC ID nº 218, SEC ID nº 220, SEC ID nº 222, SEC ID nº 224, SEC ID nº 226 y SEC ID nº 228. En todavía otra realización específica, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica codificada por una secuencia polinucleótida seleccionada de entre el grupo de SEC ID nº 210, SEC ID nº 212, SEC ID nº 214, SEC ID nº 218, SEC ID nº 220, SEC ID nº 222, SEC ID nº 224, SEC ID nº 226 y SEC ID nº 228. En otra realización específica, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica codificada por una secuencia polinucleótida que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% ó 99% idéntica a una secuencia seleccionada de entre el grupo de las secuencias SEC ID nº 230, SEC ID nº 232, SEC ID nº 234 y SEC ID nº 238. En todavía otra realización específica, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica codificada por una secuencia polinucleótida seleccionada de entre el grupo de SEC ID nº 230, SEC ID nº 232, SEC ID nº 234 y SEC ID nº 238.

En una realización, el inmunoconjugado comprende por lo menos una fracción de unión a antígeno, típicamente dos o más, que son específicas del proteoglicano condroitín sulfato del melanoma (PCSM). En otra realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica en la que una primera cadena pesada de Fab específica para PCSM comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con una molécula de IL-2, una molécula de IL-12, una molécula de IFN  $\alpha$  o una molécula de FEC-GM, que a su vez comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con una segunda cadena pesada de Fab específica para PCSM. En todavía otra realización, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica en la que una primera cadena pesada de Fab específica para MCSP comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con una molécula de IL-2, que a su vez comparte un enlace peptídico carboxi-terminal con una segunda cadena pesada de Fab específica para MCSP. En una realización específica, las fracciones de unión a antígeno del inmunoconjugado comprenden una secuencia de región variable de cadena pesada que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a SEC ID nº 257 ó a la secuencia SEC ID nº 261 ó variantes de la misma que conservan funcionalidad. En otra realización específica, las fracciones de unión a antígeno del inmunoconjugado comprenden una secuencia de región variable de cadena ligera que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a SEC ID nº 259 ó a la secuencia SEC ID nº 271 ó variantes de la misma que conservan funcionalidad. En una realización más específica, las fracciones de unión a antígeno del inmunoconjugado comprenden una secuencia de región variable de cadena pesada que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a SEC ID nº 257 ó a la secuencia SEC ID nº 261 ó variantes de las mismas que conservan funcionalidad, y una secuencia de región variable de cadena ligera que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a SEC ID nº 259 ó a la secuencia SEC ID nº 271, o variantes de las mismas que conservan funcionalidad. En una realización más específica, las fracciones de unión a antígeno del inmunoconjugado comprenden una secuencia de región variable de cadena pesada que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a SEC ID nº 257, y una secuencia de región variable de cadena ligera que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a SEC ID nº 259. En otra realización específica, las fracciones de unión a antígeno del inmunoconjugado comprenden una secuencia de región variable de cadena pesada que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a SEC ID nº 261, y una secuencia de región variable de cadena ligera que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a SEC ID nº 259. En otra realización específica, la secuencia de región variable de cadena pesada de las fracciones de unión a antígeno del inmunoconjugado se encuentra codificada por una

5 secuencia polinucleótida que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% ó 99%  
 idéntica a SEC ID nº 258 ó a la secuencia SEC ID nº 262. En todavía otra realización específica, la secuencia de  
 región variable de cadena pesada de las fracciones de unión a antígeno del inmunoconjugado se encuentra  
 10 codificada por la secuencia polinucleótida de la secuencia SEC ID nº 258 ó a la secuencia SEC ID nº 262. En otra  
 realización específica, la secuencia de región variable de cadena ligera de las fracciones de unión a antígeno del  
 inmunoconjugado se encuentra codificada por una secuencia polinucleótida que es por lo menos aproximadamente  
 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% ó 99% idéntica a SEC ID nº 260 ó a la secuencia SEC ID nº 272. En todavía  
 15 otra realización específica, la secuencia de región variable de cadena ligera de las fracciones de unión a antígeno  
 del inmunoconjugado se encuentra codificada por la secuencia polinucleótida de la secuencia SEC ID nº 260 ó a la  
 secuencia SEC ID nº 272. En una realización específica, el inmunoconjugado comprende una secuencia  
 polipeptídica que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a  
 20 SEC ID nº 251 ó a la secuencia SEC ID nº 255, o variantes de las mismas que conservan funcionalidad. En otra  
 realización específica, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica que es por lo menos  
 aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a SEC ID nº 253 ó a la secuencia  
 SEC ID nº 265, o variantes de las mismas que conservan funcionalidad. En una realización más específica, el  
 inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%,  
 25 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a SEC ID nº 251 ó a la secuencia SEC ID nº 255 ó variantes de las  
 mismas que conservan funcionalidad, y una secuencia polipeptídica que es por lo menos aproximadamente 80%,  
 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a SEC ID nº 253 ó a la secuencia SEC ID nº 265, o  
 variantes de las mismas que conservan funcionalidad. En otra realización específica, el inmunoconjugado  
 comprende una secuencia polipeptídica que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%,  
 30 98%, 99% ó 100% idéntica a SEC ID nº 251 ó variantes de las mismas que conservan funcionalidad, y una  
 secuencia polipeptídica que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100%  
 idéntica a SEC ID nº 253 ó variantes de la misma que conservan funcionalidad. En otra realización específica, el  
 inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%,  
 35 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a SEC ID nº 255 ó variantes de las mismas que conservan  
 funcionalidad, y una secuencia polipeptídica que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%,  
 97%, 98%, 99% ó 100% idéntica a SEC ID nº 253 ó variantes de la misma que conservan funcionalidad. En otra  
 realización específica, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica codificada por una secuencia  
 polinucleótida que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% ó 99% idéntica a SEC  
 40 ID nº 252 ó a la secuencia SEC ID nº 256. En todavía otra realización específica, el inmunoconjugado comprende  
 una secuencia polipeptídica codificada por la secuencia polinucleótida de secuencia SEC ID nº 252 ó a la  
 secuencia SEC ID nº 256. En otra realización específica, el inmunoconjugado comprende una secuencia  
 polipeptídica codificada por una secuencia polinucleótida que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%,  
 45 95%, 96%, 97%, 98% ó 99% idéntica a SEC ID nº 254 ó a la secuencia SEC ID nº 266. En todavía otra realización  
 específica, el inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica codificada por la secuencia polinucleótida  
 de secuencia SEC ID nº 254 ó a la secuencia SEC ID nº 266.

40 En una realización, las fracciones de unión a antígeno comprenden por lo menos una región variable capaz de  
 unirse a un determinante antigénico. Las regiones variables no limitativas que resultan útiles en los  
 inmunoconjugados descritos en la presente memoria pueden ser de origen murino, de primate o humano. Las  
 regiones variables humanas pueden derivarse de anticuerpos monoclonales humanos preparados mediante el  
 45 método del hibridoma. Las líneas celulares de mieloma humano y de heteromieloma de ratón-humano para la  
 producción de anticuerpos monoclonales humanos han sido descritas, por ejemplo, por Kozbor *et al.*, J. Immunol.  
 133:3001-3005, 1984, y Brodeur *et al.*, Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, páginas 51 a  
 63 (Marcel Dekker Inc., New York, 1987). Las regiones variables humanas también pueden ser producidas por  
 animales transgénicos (por ejemplo ratones) que son capaces, tras la inmunización, de producir un repertorio de  
 50 anticuerpos humanos en ausencia de producción endógena de inmunoglobulinas. Por ejemplo, se ha descrito que la  
 delección homocigótica del gen de la región de unión ( $J_H$ ) de cadena pesada de anticuerpo en ratones quiméricos y  
 mutantes de línea germinal resulta en la inhibición total de la producción endógena de anticuerpos. La transferencia  
 de la serie génica de inmunoglobulinas de línea germinal humana en dichos ratones mutantes de la línea germinal  
 resultará en la producción de anticuerpos humanos tras el reto antigénico Ver, por ejemplo, Jakobovits, Nature  
 362:255-258, 1993.

55 Alternativamente, puede utilizarse la expresión fágica para producir anticuerpos humanos y regiones variables  
 humanas *in vitro* a partir de repertorios génicos de dominio variable (V) de inmunoglobulina, por ejemplo de  
 donantes no inmunizados (McCafferty *et al.*, Nature 348:552-554, 1990). En un ejemplo de esta técnica, se clonan  
 genes de dominio V de anticuerpo dentro del marco de un gen de proteína de cubierta mayor o menor de un  
 60 bacteriófago filamentoso, tal como M13 o fd, y se expresa en forma de fragmentos funcionales de anticuerpo sobre  
 la superficie de la partícula fágica.

Debido a que la partícula filamentosa contiene una copia de ADN de cadena sencilla del genoma fágico, las  
 selecciones basadas en las propiedades funcionales de los anticuerpos/fragmentos de anticuerpo también resultan  
 65 en la selección del gen codificante de los anticuerpos/fragmentos anticuerpo que muestran dichas propiedades. De  
 esta manera, el fago imita algunas de las propiedades de la célula B. La expresión fágica puede llevarse a cabo en  
 una diversidad de formatos. Para una revisión de los formatos de expresión fágica, ver Hoogenboom *et al.*, Nucleic

Acids Res. 19:4133-4137 (1991). Pueden utilizarse varias fuentes de segmentos del gen V para la expresión fágica. Clackson *et al.* aislaron una serie diversa de anticuerpos anti-oxazolona a partir de una biblioteca combinatorial aleatoria pequeña de genes V derivada de los bazo de ratones inmunizados Ver Clackson *et al.*, Nature 352:624-628, 1991. Puede construirse un repertorio de genes V a partir de donantes humanos no inmunizados y pueden aislarse anticuerpos contra una serie diversa de antígenos (incluyendo autoantígenos) esencialmente según las técnicas descritas por Marks *et al.*, J. Mol. Bio. 222:581-597, 1991. En una respuesta inmunológica natural, los genes de anticuerpo acumulan mutaciones a una tasa elevada (hipermutación somática). Algunos de los cambios introducidos proporcionan una afinidad más alta, y las células B que expresan inmunoglobulinas superficiales de alta afinidad se replicarán y diferenciarán preferentemente durante el reto de antígenos posterior. Este proceso natural puede ser imitado mediante la utilización de la técnica conocida como "reorganización de cadenas". Ver Marks *et al.*, Biotech. 10:779-783, 1992. En este método, la afinidad de los anticuerpos humanos "primarios" o de regiones variables obtenidas mediante expresión fágica puede mejorarse mediante la sustitución secuencial de los genes de región V de las cadenas pesada y ligera por repertorios de variantes naturales (repertorios) de genes de dominio V obtenidos de donantes no inmunizados. Esta técnica permite la producción de anticuerpos y regiones variables con afinidades en el intervalo de nM. Una estrategia para preparar repertorios fágicos muy grandes de anticuerpos ha sido descrita por Waterhouse *et al.*, Nucl. Acids Res. 21:2265-2266, 1993, y el aislamiento de un anticuerpo humano de alta afinidad directamente a partir de dicha biblioteca fágica grande se informa en Griffith *et al.*, J. Cell. Bio. 120:885-896, 1993. También puede utilizarse la reorganización génica para derivar anticuerpos humanos y regiones variables de anticuerpos de roedor, en los que el anticuerpo o región variable humana presenta afinidades y especificidades similares a las del anticuerpo o región variable de roedor de partida. Según este método, que también se denomina "modificación de epítomos", el gen de dominio V de la cadena pesada o ligera de anticuerpos de roedor obtenido mediante técnicas de expresión fágica se sustituye por un repertorio de genes de dominio V humanos, creando quimeras roedor-humano. La selección con antígeno resulta en el aislamiento de regiones variables humanas capaces de restaurar el sitio de unión a antígeno funcional, es decir, el epítipo gobierna (modifica) la elección de pareja. Al repetir el procedimiento para sustituir el dominio V de roedor restante, se obtiene un anticuerpo humano (ver la publicación de patente PCT n° WO 93/06213). Al contrario que la humanización tradicional de anticuerpos de roedor, la técnica de modificación de epítomos proporciona anticuerpos o regiones variables completamente humanos, que no presentan marco o residuos CDR de origen roedor.

Entre las regiones variables que pueden utilizarse también se incluyen secuencias de región variable murinas que han sido primatizadas o humanizadas, o secuencias de región variable de primate que han sido humanizadas. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "humanizado" se refiere a una secuencia de región variable de grupo de unión a antígeno derivada de un anticuerpo no humano, por ejemplo un anticuerpo murino, que conserva o que conserva sustancialmente las propiedades de unión a antígeno de la molécula parental, pero que es menos inmunogénica en seres humanos. Lo anterior puede llevarse a cabo mediante diversos métodos, incluyendo: (a) injertación de únicamente CDR no humanas en regiones marco humanas con o sin conservación de los residuos de marco críticos (por ejemplo, aquellos que resultan importantes para conservar una buena afinidad de unión a antígeno o funciones de anticuerpo), y (b) "enmascaramiento" de las regiones variables no humanas con una sección de tipo humano mediante sustitución de los residuos superficiales. Dichos métodos se dan a conocer en Jones *et al.*, Morrison *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. 81:6851-6855, 1984; Morrison y Oi, Adv. Immunol., 44:65-92, 1988; Verhoeyen *et al.*, Science, 239:1534-1536, 1988; Padlan, Molec. Immun. 28:489-498, 1991; Padlan, Molec. Immun. 31(3):169-217, 1994. Existen de manera general 3 regiones determinantes de complementariedad, o CDR (CDR1, CDR2 y CDR3) en cada una de las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera de un anticuerpo, que se encuentran flanqueadas por cuatro subregiones de marco (FR1, FR2, FR3 y FR4) en cada uno de los dominios variables de cadena pesada y de cadena ligera de un anticuerpo: FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4. Puede encontrarse un comentario sobre los anticuerpos con regiones variables humanizadas en, *inter alia*, la patente US n° 6.632.927, y en la solicitud publicada de patente US n° 2003/0175269.

De manera similar, tal como se utiliza en la presente memoria, el término "primatizado" se utiliza para referirse a una región variable de fracción de unión a antígeno derivada de un anticuerpo no de primate, por ejemplo un anticuerpo murino, que conserva, o que conserva sustancialmente, las propiedades de unión a antígeno de la molécula parental, pero que es menos inmunogénica en primates.

La elección de dominios variables humanos, tanto pesados como ligeros, durante la preparación de fracciones de unión a antígeno humanizadas resulta muy importante para reducir la antigenicidad. De acuerdo con el método denominado de "ajuste óptimo", la secuencia de la región variable de una fracción de unión a antígeno de roedor se criba frente a la biblioteca completa de secuencias de región variable humanas conocidas. La secuencia humana más similar a la del roedor seguidamente se acepta como la región marco humana (FR) para la fracción de unión a antígeno humanizada (Sims *et al.*, J. Immunol. 151:2296, 1993; Chothia *et al.*, J. Mol. Biol. 196:901, 1987). Otro método para seleccionar la secuencia de marco humana es comparar la secuencia de cada subregión individual del marco de roedor completo (FR1, FR2, FR3 y FR4) o alguna combinación de las subregiones individuales (p.ej. FR1 y FR2) con una biblioteca de secuencias de región variable humana conocidas que corresponden a dicha subregión de marco (p.ej. según se determina mediante numeración de Kabat) y seleccionar la secuencia humana para cada subregión o combinación que es más similar a la del roedor (solicitud publicada de patente US n° 2003/0040606A1).

Otro método utiliza una región de marco particular derivada de la secuencia de consenso de todos los anticuerpos humanos de un subgrupo particular de cadenas ligeras o pesadas. Puede utilizarse el mismo marco para varias

fracciones de unión a antígeno humanizadas diferentes (Carter *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4285, 1992; Presta *et al.*, J. Immunol. 151:2623, 1993).

5 Generalmente, las fracciones de unión a antígeno del inmunoconjugado descrito en la presente memoria conservan una elevada afinidad para determinantes antigénicos específicos u otras propiedades biológicas favorables. Por consiguiente, se preparan regiones variables humanizadas mediante el análisis de las secuencias parentales y diversos productos humanizados conceptuales utilizando modelos tridimensionales de las secuencias parentales y humanizadas. Los modelos tridimensionales de inmunoglobulina se encuentran comúnmente disponibles y resultarán familiares para el experto en la materia. Se encuentran disponibles programas informáticos que ilustran y muestran estructuras tridimensionales probables de la conformación de secuencias de región variable de inmunoglobulina candidatas seleccionadas. La inspección de estas visualizaciones permite analizar el papel probable de los residuos en el funcionamiento de la secuencia de región variable de inmunoglobulina candidata, es decir, el análisis de residuos que influyen sobre la capacidad de la secuencia de región variable candidata para la unión a su antígeno. De esta manera, pueden seleccionarse y combinarse residuos de FR procedentes del receptor e importar secuencias de manera que se consiga la característica deseada de la fracción de unión a antígeno, tal como una afinidad incrementada para el antígeno o antígenos diana. En general, los residuos de la región hipervariable se encuentran directa y más sustancialmente implicados en la influencia sobre la unión a antígeno.

20 En otra realización, las moléculas de unión a antígeno descritas en la presente memoria se manipulan para que presenten una afinidad de unión incrementada de acuerdo con, por ejemplo, los métodos dados a conocer en la solicitud publicada de patente US nº 2004/0132066. La capacidad del inmunoconjugado descrito en la presente memoria de unirse a un receptor de fracción efectora o a un determinante antigénico específico puede medirse mediante un ensayo de inmunosorción ligada a enzima (ELISA) u otra técnica que resulte familiar para el experto en la materia, por ejemplo la técnica de resonancia del plasmón superficial (analizada en un sistema BIACORE T100) (Liljebblad *et al.*, Glyco. J. 17:323-329, 2000) y ensayos de unión tradicionales (Heeley R.P., Endocr. Res. 28:217-229, 2002).

#### Fracciones efectoras

30 Las fracciones efectoras para la utilización en los inmunoconjugados descritos en la presente memoria generalmente son polipéptidos que influyen sobre la actividad celular, por ejemplo mediante rutas de transducción de señales. Por consiguiente, la fracción efectora del inmunoconjugado descrito en la presente memoria puede asociarse a la señalización mediada por receptor que transmite una señal desde el exterior de la membrana celular para modular una respuesta dentro de la célula. Por ejemplo, una fracción efectora del inmunoconjugado puede ser una citoquina. En una realización particular, la fracción efectora es una fracción efectora de cadena sencilla tal como se define en la presente memoria. En una realización, una o más fracciones efectoras, típicamente fracciones efectoras de cadena sencilla, de los inmunoconjugados descritos en la presente memoria son citoquinas seleccionadas de entre el grupo que consiste de: IL-2, GM-CSF, IFN- $\alpha$  e IL-12. En otra realización, una o más fracciones efectoras de cadena sencilla de los inmunoconjugados son citoquinas seleccionadas de entre el grupo que consiste de: IL-8, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , and TGF- $\beta$ .

45 En una realización, la fracción efectora, preferentemente una fracción efectora de cadena sencilla, del inmunoconjugado es IL-2. En una realización específica, la fracción efectora de IL-2 puede inducir una o más respuestas celulares seleccionadas de entre el grupo que consiste de: la proliferación de linfocitos T activados, la diferenciación de linfocitos T activados, la actividad de células T citotóxicas (CTL), la proliferación de células B activadas, la diferenciación de células B activadas, la proliferación de células asesinas naturales (NK), la diferenciación de células NK, y la citotoxicidad antitumoral de NK/linfocitos asesinos activados (LAK). En una realización, la fracción efectora, preferentemente una fracción efectora de cadena sencilla, del inmunoconjugado es GM-CSF. En una realización específica, la fracción efectora GM-CSF puede inducir la proliferación y/o diferenciación de granulocitos, monocitos o células dendríticas. En una realización, la fracción efectora, preferentemente una fracción efectora de cadena sencilla, del inmunoconjugado es IFN- $\alpha$ . En una realización específica, la fracción efectora de IFN- $\alpha$  puede inducir una o más respuestas celulares seleccionadas de entre el grupo que consiste de: la inhibición de la replicación vírica en una célula infectada por virus, y la regulación positiva de la expresión del complejo de histocompatibilidad mayor I (MHC I). En otra realización específica, la fracción efectora de IFN  $\alpha$  puede inhibir la proliferación en una célula tumoral. En una realización, la fracción efectora, preferentemente una fracción efectora de cadena sencilla, del inmunoconjugado es IL-12. En una realización específica, la fracción efectora de IL-12 puede inducir una o más respuestas celulares seleccionadas de entre el grupo que consiste de: la proliferación de células NK, la diferenciación de las células NK, la proliferación de las células T y la diferenciación de las células T. En una realización, la fracción efectora, preferentemente una fracción efectora de cadena sencilla, del inmunoconjugado es IL-8. En una realización específica, la fracción efectora IL-8 puede inducir la quimiotaxis en neutrófilos. En una realización, la fracción efectora, preferentemente una fracción efectora de cadena sencilla, del inmunoconjugado, es MIP-1 $\alpha$ . En una realización específica, la fracción efectora MIP-1 $\alpha$  puede inducir la quimiotaxis en monocitos y en linfocitos T. En una realización, la fracción efectora, preferentemente una fracción efectora de cadena sencilla, del inmunoconjugado es MIP-1 $\beta$ . En una realización específica, la fracción efectora MIP-1 $\beta$  puede inducir la quimiotaxis de monocitos y de linfocitos T. En una realización, la fracción efectora, preferentemente una fracción efectora de cadena sencilla, del inmunoconjugado es TGF- $\beta$ . En una realización específica, la fracción

efectora de TGF- $\beta$  puede inducir una o más respuestas celulares seleccionadas de entre el grupo que consiste de: la quimiotaxis de monocitos, la quimiotaxis de macrófagos, la regulación positiva de la expresión de IL-1 en macrófagos activados y la regulación positiva de la expresión de IgA en células B activadas.

## 5 Polipéptidos y polinucleótidos de inmunoconjugado

Los inmunoconjugados descritos en la presente memoria comprenden polipéptidos y fragmentos de los mismos. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "polipéptido" pretende comprender un "polipéptido" singular además de una pluralidad de "polipéptidos", y se refiere a una molécula compuesta de monómeros (aminoácidos) unidos linealmente mediante enlaces amida (también conocidos como enlaces peptídicos). El término "polipéptido" se refiere a cualquier cadena o cadenas de dos o más aminoácidos, y no se refiere a una longitud específica del producto. De esta manera, dentro de la definición de "polipéptido" se incluyen péptidos, dipéptidos, tripéptidos, oligopéptidos, "proteína", "cadena de aminoácidos" o cualquier otra expresión utilizada para referirse a una cadena o cadenas de dos o más aminoácidos, y el término "polipéptido" puede utilizarse en lugar de, o intercambiamente con cualquiera de dichos términos. El término "polipéptido" también pretende referirse a los productos de las modificaciones posteriores a la expresión del polipéptido, incluyendo, aunque sin limitación, la glucosilación, acetilación, fosforilación, amidación, derivatización con grupos protectores/bloqueantes, corte proteolítico o modificación con aminoácidos naturales. Puede derivarse un polipéptido de una fuente biológica natural o producirse mediante tecnología recombinante, aunque no se traduce necesariamente a partir de una secuencia de ácidos nucleicos designada. Puede generarse de cualquier manera, incluyendo mediante síntesis química.

Un polipéptido tal como se describe en la presente memoria puede presentar un tamaño de aproximadamente 3 ó más, 5 ó más, 10 ó más, 20 ó más, 25 ó más, 50 ó más, 75 ó más, 100 ó más, 200 ó más, 500 ó más, 1.000 ó más, ó 2.000 ó más aminoácidos. Los polipéptidos pueden presentar una estructura tridimensional definida, aunque no presentan necesariamente dicha estructura. Se hace referencia a los polipéptidos con una estructura tridimensional definida como plegados, y a los polipéptidos que no presentan una estructura tridimensional definida, sino que pueden adoptar un gran número de conformaciones diferentes, como no plegados.

Un polipéptido o variante del mismo "aislado", o una variante o derivado del mismo, pretende referirse a un polipéptido que no se encuentra en su ambiente natural. No resulta necesario un nivel particular de purificación. Por ejemplo, puede extraerse un polipéptido aislado de su ambiente nativo o natural. Los polipéptidos producidos recombinantemente y las proteínas expresadas en células huésped se consideran aislados para los fines de la invención, al igual que los polipéptidos nativos o recombinantes que han sido separados, fraccionados o parcial o sustancialmente purificados mediante cualquier técnica adecuada.

También se encuentran incluidos como polipéptidos según la presente exposición, los derivados, análogos o variantes de los polipéptidos anteriormente indicados, y cualquier combinación de los mismos. Los términos "variante", "derivado" y "análogo" en referencia a los polipéptidos descritos en la presente memoria incluyen cualesquiera polipéptidos que conserven por lo menos algunas de las propiedades biológicas, antigénicas o inmunogénicas del polipéptido nativo correspondiente. Entre las variantes de polipéptidos descritos en la presente memoria se incluyen polipéptidos que presentan secuencias alteradas de aminoácidos debido a sustituciones, deleciones o inserciones de aminoácidos. Las variantes pueden ser naturales o no naturales. Pueden producirse variantes no naturales utilizando técnicas de mutagénesis conocidas de la técnica. Los polipéptidos variantes pueden comprender sustituciones, deleciones o adiciones de aminoácidos conservadoras o no conservadoras. Los derivados de los polipéptidos descritos en la presente memoria son polipéptidos que han sido alterados de manera que muestren características adicionales no presentes en el polipéptido nativo. Entre los ejemplos se incluyen proteínas de fusión. Los polipéptidos variantes también pueden denominarse en la presente memoria "análogos de polipéptidos". Tal como se utiliza en la presente memoria, un "derivado" de un polipéptido se refiere a un polipéptido de la invención que presenta uno o más residuos químicamente derivatizados mediante reacción de un grupo lateral funcional. También incluidos como "derivados" se encuentran aquellos péptidos que contienen uno o más derivados de aminoácidos naturales de los veinte aminoácidos estándares. Por ejemplo, la 4-hidroxiprolina puede sustituirse por prolina; la 5-hidroxilisina puede sustituirse por lisina; la 3-metilhistidina puede sustituirse por histidina; la homoserina puede sustituirse por serina, y la ornitina puede sustituirse por lisina. Alternativamente pueden sintetizarse o seleccionarse variantes recombinantes codificantes de polipéptidos iguales o similares, o seleccionarse mediante la utilización de la "redundancia" del código genético. Pueden introducirse diversas sustituciones de codones, tales como los cambios silenciosos que producen diversos sitios de restricción, con el fin de optimizar la clonación en un plásmido o vector vírico o la expresión en un sistema procariontario o eucariótico particular. Las mutaciones en la secuencia polinucleótido pueden reflejarse en el polipéptido o dominios de otros péptidos añadidos al polipéptido para modificar las propiedades de cualquier parte del polipéptido, para modificar características tales como las afinidades de unión de ligando, las afinidades entre cadenas o la tasa de degradación/renovación.

Preferentemente, las "sustituciones" de aminoácidos son el resultado de sustituir un aminoácido por otro aminoácido que presenta propiedades estructurales y/o químicas similares, es decir, sustituciones de aminoácidos conservadoras. Pueden realizarse dichas sustituciones de aminoácidos "conservadoras" basándose en la similitud de polaridad, carga, solubilidad, hidrofobicidad, hidrofiliidad y/o la naturaleza anfipática de los residuos implicados.



5 Por ejemplo, entre los aminoácidos no polares (hidrofóbicos) se incluyen alanina, leucina, isoleucina, valina, prolina, fenilalanina, triptófano y metionina; entre los aminoácidos neutros polares se incluyen glicina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina y glutamina; entre los aminoácidos cargados positivamente (básicos) se incluyen arginina, lisina e histidina, y entre los aminoácidos cargados negativamente (ácidos) se incluyen ácido aspártico y ácido glutámico. Las "inserciones" o "deleciones" preferentemente son de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 aminoácidos, más preferentemente de entre 1 y 10 aminoácidos. La variación permitida puede determinarse experimentalmente llevando a cabo sistemáticamente inserciones, deleciones o sustituciones de aminoácidos en una molécula de polipéptido utilizando técnicas de ADN recombinante y sometiendo a ensayo las variantes recombinantes resultantes para la actividad.

10 Por un polipéptido que presenta una secuencia de aminoácidos por lo menos, por ejemplo, 95% "idénticas" a una secuencia de aminoácidos problema descrita en la presente memoria pretende hacerse referencia a que la secuencia de aminoácidos del polipéptido de la invención es idéntica a la secuencia de pregunta, excepto en que la secuencia del polipéptido de la invención puede incluir hasta cinco alteraciones de aminoácidos por cada 100 aminoácidos de la secuencia de aminoácidos problema. En otras palabras, con el fin de obtener un polipéptido que presente una secuencia de aminoácidos idéntica por lo menos al 95% a una secuencia de aminoácidos problema, hasta 5% de los residuos aminoácidos en la secuencia de pregunta pueden insertarse, deleccionarse o sustituirse por otro aminoácido. Estas alteraciones de la secuencia de referencia pueden producirse en las posiciones amino- o carboxi-terminales de la secuencia de aminoácidos de referencia o en cualquier sitio entre dichas posiciones terminales, entre los residuos individualmente en la secuencia de referencia o en uno o más grupos contiguos dentro de la secuencia de referencia.

25 Como cuestión práctica, puede determinarse si cualquier polipéptido particular es idéntico por lo menos al 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% a un polipéptido de referencia convencionalmente utilizando programas informáticos conocidos. Un método preferente para determinar la correspondencia global óptima entre una secuencia de pregunta (una secuencia descrita en la presente memoria) y una secuencia objeto, también denominado alineación global de secuencias, es la utilización del programa informático FASTDB en el algoritmo de Brutlag *et al.*, Comp. Appl. Biosci. 6:237-245, 1990. En una alineación de secuencias, la secuencia de pregunta y de la invención son ambas secuencias de nucleótidos o son ambas secuencias de aminoácidos. El resultado de dicha alineación global se expresa en porcentaje de identidad. Los parámetros preferentes utilizados en una alineación de aminoácidos de FASTDB son: Matriz=PAM 0, k-tuplo=2, penalización de no correspondencia=1, penalización de unión=20, longitud del grupo de aleatorización=0, puntuación de corte=1, tamaño de ventana=longitud de secuencia, penalización de hueco=5, penalización de tamaño de hueco=0,05, tamaño de ventana=500 ó la longitud de la secuencia de aminoácidos de la invención, la más corta de entre los dos valores

35 En el caso de que la secuencia objeto sea más corta que la secuencia de pregunta debido a deleciones N- o C-terminales, no debido a deleciones internas, debe realizarse una corrección manual de los resultados. Lo anterior se debe a que el programa FASTDB no incluye truncaciones N- y C-terminales de la secuencia objeto al calcular el porcentaje de identidad global. Para las secuencias objeto truncadas en los extremos N- y C-terminal, respecto a la secuencia de pregunta, el porcentaje de identidad se corrige mediante el cálculo del número de residuos de la secuencia de pregunta que se encuentran en posición N- y C-terminal respecto a la secuencia objeto, que no son correspondientes/desalineados con un residuo objeto correspondiente, como porcentaje del número total de bases de la secuencia de pregunta. Se determina si un nucleótido es correspondiente/alineado a partir de los resultados de la alineación de secuencias de FASTDB. A continuación, este porcentaje se resta del porcentaje de identidad, calculado mediante el programa FASTDB anteriormente indicado utilizando los parámetros especificados, para alcanzar un puntuación final de porcentaje de identidad. Esta puntuación corregida es la utilizada para los fines de la presente invención. Únicamente las bases más allá de los extremos N-terminal y C-terminal de la secuencia objeto, que son no correspondientes/desalineados respecto a la secuencia de pregunta, son utilizadas para el cálculo para los fines de ajustar manualmente la puntuación de porcentaje de identidad. Es decir, sólo las posiciones de residuo de la secuencia de pregunta más allá de los residuos N-terminales y C-terminales más alejados de la secuencia objeto.

55 Por ejemplo, se alinea una secuencia objeto de 90 aminoácidos con una secuencia de pregunta de 100 residuos para determinar el porcentaje de identidad. La deleción se produce en el extremo N-terminal de la secuencia objeto y, por lo tanto, la alineación de FASTD no muestra una correspondencia/alineación de los primeros 10 residuos en el extremo N-terminal. Las 10 bases no apareadas representan 10% de la secuencia (número de bases en los extremos N-terminal y C-terminal no correspondientes/número total de bases de la secuencia de pregunta), de manera que se resta 10% de la puntuación de porcentaje de identidad calculada por el programa FASTDB. En el caso de que los 90 residuos fueran perfectamente correspondientes, el porcentaje final de identidad sería de 90%. En otro ejemplo, se compara una secuencia objeto de 90 residuos con una secuencia de pregunta de 100 residuos. En este caso las deleciones son deleciones internas, de manera que no hay residuos en los extremos N-terminal o C-terminal de la secuencia objeto que no sean correspondientes/alineados con la secuencia de pregunta. En este caso, el porcentaje de identidad calculado por FASTDB no se corrige manualmente. Nuevamente, únicamente las posiciones de residuos en los extremos N-terminal y C-terminal de la secuencia objeto, tal como se muestran en la alineación de FASTDB, que no son correspondientes/alineados con la secuencia de pregunta se corrigen manualmente. No debe realizarse ninguna otra corrección manual para los fines de la presente invención.

Entre los polinucleótidos descritos en la presente memoria se incluyen aquellos que son por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idénticos a las secuencias proporcionadas en las Tablas 3 y 4, posteriormente, incluyendo los fragmentos funcionales o variantes de los mismos. La invención comprende además polipéptidos que comprenden secuencias de la Tabla 3 o 4 con sustituciones conservadoras de aminoácidos.

Los polipéptidos descritos en la presente memoria pueden estar codificados por un único polinucleótido. Alternativamente, pueden estar codificados por múltiples (por ejemplo dos o más) polinucleótidos, de manera que los polipéptidos son coexpresados. Los polipéptidos que son coexpresados a partir de múltiples polinucleótidos pueden asociarse mediante, por ejemplo, enlaces disulfuro u otros medios para formar un inmunoconjugado funcional. Por ejemplo, la parte de cadena pesada de una fracción de unión a antígeno puede estar codificada por un polinucleótido separado de la parte del inmunoconjugado que comprende la parte de cadena ligera de la fracción de unión a antígeno y la fracción efectora. Al coexpresarse, los polipéptidos de cadena pesada se asocian con los polipéptidos de cadena pesada para formar la fracción de unión a antígeno. Alternativamente, en otro ejemplo, la parte de cadena ligera de una fracción de unión a antígeno puede estar codificada por un polinucleótido separado de la parte del inmunoconjugado que comprende la parte de cadena pesada de la fracción de unión a antígeno y la fracción efectora.

Los inmunoconjugados descritos en la presente memoria y fragmentos de los mismos generalmente están codificados por polinucleótidos. El término "polinucleótido" pretende comprender un único ácido nucleico, así como una pluralidad de ácidos nucleicos, y se refiere a una molécula o constructo de ácido nucleico aislado, por ejemplo ARN mensajero (ARNm), ARN derivado de un virus o ADN de plásmido (ADNp). Un polinucleótido puede comprender un enlace fosfodiéster convencional o un enlace no convencional (por ejemplo un enlace amida, tal como el presente en los ácidos péptido-nucleicos (APN)). La expresión "ácidos nucleicos" se refiere a uno o más segmentos de ácidos nucleicos cualesquiera, por ejemplo fragmentos de ADN o de ARN, presentes en un polinucleótido. El término "aislado" referido a un ácido nucleico o polinucleótido se refiere a una molécula de ácido nucleico, ADN o ARN, que ha sido extraída de su ambiente nativo. Por ejemplo, un polinucleótido recombinante codificante de un polipéptido terapéutico contenido en un vector se considera aislado para los fines de la presente invención. Entre los ejemplos adicionales de un polinucleótido aislado se incluyen los polinucleótidos recombinantes mantenidos en células huésped heterólogas o los polinucleótidos purificados (parcial o sustancialmente) en solución. Entre las moléculas de ARN aisladas se incluyen los transcritos de ARN *in vivo* o *in vitro*, así como las formas de cadena positiva y negativa, y las formas de doble cadena, de vectores pestivirus dados a conocer en la presente memoria.

Entre los polinucleótidos o ácidos nucleicos aislados según la presente invención se incluyen además dichas moléculas producidas sintéticamente. Además, un polinucleótido o un ácido nucleico puede ser, o puede incluir un elemento regulador, tal como un promotor, un sitio de unión ribosómica o un terminador de transcripción.

Tal como se utiliza en la presente memoria, una "región codificante" es una parte de un ácido nucleico que consiste de codones traducidos en aminoácidos. Aunque un "codón de parada" (TAG, TGA o TAA) no se traduce en un aminoácido, puede considerarse parte de una región codificante, en caso de encontrarse presente, mientras que cualquier secuencia flanqueante, por ejemplo promotores, sitios de unión ribosómica, terminadores de transcripción, intrones, regiones 5' y 3' no traducidas y similares, no son parte de una región codificante. Pueden encontrarse presentes dos o más regiones codificantes descritas en la presente memoria, en un solo constructo polinucleótido, por ejemplo en un solo vector, o en constructos polinucleótidos separados, por ejemplo en vectores separados (diferentes). Además, cualquier vector puede contener una única región codificante, o puede comprender dos o más regiones codificantes, por ejemplo un vector descrito en la presente memoria puede codificar una o más poliproteínas, que se separan post-traduccionalmente o cotraduccionalmente en las proteínas finales mediante corte proteolítico. Además, un vector, polinucleótido o ácido nucleico descrito en la presente memoria puede codificar regiones codificantes heterólogas, fusionadas o no fusionadas con un primer o segundo ácido nucleico codificante del inmunoconjugado descrito en la presente memoria, o variante o derivado del mismo. Entre las regiones codificantes heterólogas se incluyen, aunque sin limitación, elementos especializados o motivos, tales como un péptido de señal secretoria o un dominio funcional heterólogo.

En determinadas realizaciones, el polinucleótido o ácido nucleico es ADN. En el caso de ADN, un polinucleótido que comprende un ácido nucleico, que codifica un polipéptido, normalmente puede incluir un promotor y/o otros elementos de control de la transcripción o de la traducción operablemente asociados a una o más regiones codificantes. Una asociación operable se produce en el caso de que una región codificante de un producto génico, por ejemplo un polipéptido, se asocie a una o más secuencias reguladoras de manera que sitúa la expresión del producto génico bajo la influencia o el control de la secuencia o secuencias reguladoras. Dos fragmentos de ADN (tales como una región codificante de polipéptido y un promotor asociado a la misma) se encuentran "operablemente asociados" en el caso de que la inducción de la función del promotor resulte en la transcripción de ARNm codificante del producto génico deseado y en el caso de que la naturaleza del enlace entre los dos fragmentos de ADN no interfiera con la capacidad de las secuencias reguladoras de la expresión de dirigir la expresión del producto génico o de interferir con la capacidad del molde de ADN de ser transcrito. De esta manera, una región promotora se encontraría operablemente asociada a un ácido nucleico codificante de un polipéptido en el caso de que el promotor

fuera capaz de inducir la transcripción de dicho ácido nucleico. El promotor puede ser un promotor específico de un tipo de célula que dirige una transcripción sustancial del ADN únicamente en células predeterminadas. Otros elementos de control de la transcripción, aparte de un promotor, por ejemplo intensificadores, operadores, represores y señales de terminación de la transcripción, pueden asociarse operablemente al polinucleótido para dirigir la transcripción específica de un tipo celular. Los promotores y otras regiones de control de la transcripción que resultan adecuados se dan a conocer en la presente memoria.

Una diversidad de regiones de control de la transcripción es conocida por el experto en la materia. Entre ellas se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, regiones de control de la transcripción que funcionan en células de vertebrado, tales como, aunque sin limitarse a ellos, segmentos de promotor e intensificador procedentes de citomegalovirus (por ejemplo el promotor temprano inmediato, conjuntamente con el intrón A), el virus 40 del simio (por ejemplo el promotor temprano) y los retrovirus (tales como, por ejemplo, el virus del sarcoma de Rous). Entre otras regiones de control de la transcripción se incluyen aquéllas derivadas de genes de vertebrado, tales como actina, proteína de choque térmico, hormona de crecimiento bovina y  $\beta$ -globina de conejo, así como otras secuencias capaces de controlar la expresión génica en las células eucarióticas. Entre las regiones de control de la transcripción adecuadas adicionales se incluyen los promotores e intensificadores específicos de un tejido, así como los promotores inducibles por linfoquinas (por ejemplo los promotores inducibles por interferones o por interleuquinas).

De manera similar, el experto ordinario en la materia conocerá una diversidad de elementos de control de la transcripción. Entre ellos se incluyen, aunque sin limitación, sitios de unión ribosómica, codones de inicio y terminación de la traducción, y elementos derivados de sistemas víricos (particularmente un sitio interno de entrada ribosómica, o IRES, también denominado secuencia CITE).

En otras realizaciones, un polinucleótido de la presente invención es ARN, por ejemplo en forma de ARN mensajero (ARNm). El ARN de la presente invención puede ser de cadena sencilla o de doble cadena.

Las regiones codificantes polinucleótidas y de ácidos nucleicos descritas en la presente memoria pueden encontrarse asociadas a regiones codificantes adicionales que codifican péptidos secretorios o de señal, que dirigen la secreción de un polipéptido codificado por un polinucleótido descrito en la presente memoria. Según la hipótesis de la señal, las proteínas secretadas por las células de mamífero presentan un péptido de señal o secuencia líder secretoria que resulta cortada de la proteína madura tras iniciarse la exportación de la cadena proteica en crecimiento a través del retículo endoplasmático rugoso. El experto ordinario en la materia conocerá que los polipéptidos secretados por las células de vertebrado generalmente presentan un péptido de señal fusionado al extremo N-terminal del polipéptido, que resulta cortado del polipéptido completo o "de longitud completa" para producir una forma secretada o "madura" del polipéptido. En determinadas realizaciones, se utiliza el péptido de señal nativo, por ejemplo una cadena ligera de inmunoglobulina o péptido de señal de cadena ligera, o un derivado funcional de dicha secuencia que conserve la capacidad de dirigir la secreción del polipéptido operablemente asociado al mismo. Alternativamente, puede utilizarse un péptido de señal de mamífero heterólogo, o un derivado funcional del mismo. Por ejemplo, la secuencia líder de tipo salvaje puede sustituirse por la secuencia líder del activador del plasminógeno tisular humano (APT) o de la  $\beta$ -glucuronidase de ratón.

La expresión "casete de expresión" se refiere a un polinucleótido generado recombinantemente o sintéticamente, con una serie de elementos ácido nucleico especificados que permiten la transcripción de un ácido nucleico particular en una célula diana. El casete de expresión recombinante puede incorporarse en un plásmido, cromosoma, ADN mitocondrial, ADN de plástido, virus o fragmento de ácido nucleico. Típicamente, la parte de casete de expresión recombinante de un vector de expresión incluye, entre otras secuencias, una secuencia de ácidos nucleicos que debe transcribirse y un promotor. En una realización, el casete de expresión descrito en la presente memoria comprende secuencias polinucleótidas que codifican inmunoconjugados descritos en la presente memoria o fragmentos de los mismos.

La expresión "vector de expresión" es sinónima de "constructo de expresión" y se refiere a una molécula de ADN que se utiliza para introducir y dirigir la expresión de un gen específico al que se encuentra operablemente asociada en una célula diana. El vector de expresión de la presente invención comprende un casete de expresión. Los vectores de expresión permiten la transcripción de grandes cantidades de ARNm estable. Una vez el vector de expresión se encuentra en el interior de la célula diana, la molécula de ácido ribonucleico o la proteína que se encuentra codificada por el gen es producida por la maquinaria celular de transcripción y/o traducción. En una realización, el vector de expresión descrito en la presente memoria comprende un casete de expresión que comprende secuencias polinucleótidas que codifican inmunoconjugados descritos en la presente memoria o fragmentos de los mismos.

El término "artificial" se refiere a una composición sintética o no derivada de la célula huésped, por ejemplo un oligonucleótido sintetizado químicamente.

Por un ácido nucleico o polinucleótido que presenta una secuencia de nucleótidos por lo menos, por ejemplo, 95% "idéntica" a una secuencia de nucleótidos de referencia descrita en la presente memoria se hace referencia a que la secuencia de nucleótidos del polinucleótido es idéntica a la secuencia de referencia excepto en que la secuencia de polinucleótidos puede incluir hasta cinco mutaciones puntuales por cada 100 nucleótidos de la secuencia de

nucleótidos de referencia. En otras palabras, para obtener un polinucleótido que presente una secuencia de nucleótidos por lo menos 95% idéntica a una secuencia de nucleótidos de referencia, hasta 5% de los nucleótidos en la secuencia de referencia pueden deleccionarse o sustituirse por otro nucleótido, o puede insertarse en la secuencia de referencia un número de nucleótidos de hasta 5% del total de nucleótidos de la secuencia de referencia.

5 En la práctica, puede determinarse convencionalmente si cualquier molécula de ácido nucleico o polipéptido particular es por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% ó 99% idéntica a una secuencia de nucleótidos o de polipéptido descrita en la presente memoria utilizando programas informáticos conocidos. Un método preferente para determinar la correspondencia global óptima entre una secuencia problema (una secuencia descrita en la presente memoria) y una secuencia de la invención, también denominado alineación global de secuencias, es la utilización del programa informático FASTDB en el algoritmo de Brutlag *et al.*, Comp. Appl. Biosci. 6:237-245, 1990. En una alineación de secuencias, las secuencias de pregunta y objeto son ambas secuencias de ADN. Puede compararse una secuencia de ARN mediante la conversión de las U en T. El resultado de dicha alineación global de secuencias se expresa en porcentaje de identidad. Los parámetros preferentes utilizados en una alineación FASTDB de secuencias de ADN para calcular el porcentaje de identidad son: Matriz=unitaria, k-tuplo=4, penalización de no correspondencia=1, penalización de unión=30, longitud del grupo de aleatorización=0, puntuación de corte=1, penalización de hueco=5, penalización de tamaño de hueco=0,05, tamaño de ventana=500 ó la longitud de la secuencia objeto de aminoácidos, la más corta de entre los dos valores.

20 En el caso de que la secuencia objeto sea más corta que la secuencia de pregunta debido a deleciones 5' ó 3', no debido a deleciones internas, debe realizarse una corrección manual de los resultados. Lo anterior se debe a que el programa FASTDB no incluye truncados 5' y 3' de la secuencia objeto al calcular el porcentaje de identidad global. Para las secuencias objeto truncadas en los extremos 5' ó 3', respecto a la secuencia de pregunta, el porcentaje de identidad se corrige mediante el cálculo del número de residuos de la secuencia de pregunta que se encuentran 5' y 3' respecto a la secuencia objeto, que no son correspondientes/desalineadas, como porcentaje del número total de bases de la secuencia de pregunta. Se determina si un nucleótido es correspondiente/alineado a partir de los resultados de la alineación de secuencias de FASTDB. A continuación, este porcentaje se resta del porcentaje de identidad, calculado mediante el programa FASTDB anteriormente indicado utilizando los parámetros especificados, para alcanzar un puntuación final de porcentaje de identidad. Esta puntuación corregida es la utilizada para los fines de la presente invención. Únicamente las bases más allá de las bases 5' y 3' de la secuencia objeto, según muestra la alineación de FASTDB, que son no correspondientes/desalineados respecto a la secuencia de pregunta, son utilizadas para el cálculo para los fines de ajustar manualmente la puntuación de porcentaje de identidad.

35 Por ejemplo, se alinea una secuencia objeto de 90 bases con una secuencia de pregunta de 100 bases para determinar el porcentaje de identidad. Las deleciones se producen en el extremo 5' de la secuencia objeto y, por lo tanto, la alineación de FASTDB no muestra una correspondencia/alineación de las primeras 10 bases en el extremo 5'. Las 10 bases no apareadas representan 10% de la secuencia (número de bases en los extremos 5' y 3' no correspondientes/número total de bases de la secuencia de pregunta), de manera que se resta 10% de la puntuación de porcentaje de identidad calculada por el programa FASTDB. En el caso de que las 90 bases fueran perfectamente correspondientes, el porcentaje final de identidad sería de 90%. En otro ejemplo, se compara una secuencia objeto de 90 bases con una secuencia de pregunta de 100 bases. En este caso las deleciones son deleciones internas, de manera que no hay bases en el extremo 5' o 3' de la secuencia objeto que no sean correspondientes/alineadas con la secuencia de pregunta. En este caso, el porcentaje de identidad calculado por FASTDB no se corrige manualmente. Nuevamente, únicamente las bases 5' y 3' de la secuencia objeto que no son correspondientes/alineadas con la secuencia de pregunta se corrigen manualmente. No debe realizarse ninguna otra corrección manual para los fines de la presente invención.

50 Entre los polinucleótidos descritos en la presente memoria se incluyen aquellos que son por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ó 100% idénticos a las secuencias proporcionadas en las Tablas 6 y 8, posteriormente, incluyendo los fragmentos funcionales o variantes de los mismos. Los polinucleótidos pueden expresarse en forma de un único polinucleótido que codifique el inmunoconjugado completo, o en forma de múltiples (por ejemplo dos o más) polinucleótidos que se coexpresen. Los polipéptidos codificados por polinucleótidos que se coexpresan pueden asociarse mediante, por ejemplo, enlaces disulfuro u otros medios para formar un inmunoconjugado funcional. Por ejemplo, la parte de cadena pesada de una fracción de unión a antígeno puede estar codificada por un polinucleótido separado de la parte del inmunoconjugado que comprende la parte de cadena ligera de la fracción de unión a antígeno y la fracción efectora. Al coexpresarse, los polipéptidos de cadena pesada se asocian con los polipéptidos de cadena ligera para formar la fracción de unión a antígeno. Alternativamente, en otro ejemplo, la parte de cadena ligera de una fracción de unión a antígeno puede estar codificada por un polinucleótido separado de la parte del inmunoconjugado que comprende la parte de cadena pesada de la fracción de unión a antígeno y la fracción efectora.

65 En una realización específica, un polinucleótido aislado descrito en la presente memoria codifica un fragmento de un inmunoconjugado que comprende por lo menos una fracción efectora, preferentemente una fracción efectora de cadena sencilla, y por lo menos una fracción de unión a antígeno, preferentemente dos o más, en el que una primera fracción efectora comparte un enlace peptídico amino-terminal o carboxi-terminal con una primera fracción de unión a antígeno y una segunda fracción de unión a antígeno comparte un enlace peptídico amino-terminal o carboxi-

terminal con la primera fracción efectora o la primera fracción de unión a antígeno. En una realización preferente, las fracciones de unión a antígeno se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste de Fv y Fab. En otra realización específica, el polinucleótido codifica las cadenas pesadas de dos de las fracciones de unión a antígeno y una de las fracciones efectoras.. En otra realización específica, el polinucleótido codifica las cadenas ligeras de dos de las fracciones de unión a antígeno y una de las fracciones efectoras. En otra realización específica, el polinucleótido codifica una cadena ligera de una de las fracciones de unión a antígeno, una cadena pesada de una segunda fracción de unión a antígeno y una de las fracciones efectoras.

En otra realización específica, un polinucleótido aislado descrito en la presente memoria codifica un fragmento de un inmunoconjugado, en el que el polinucleótido codifica las cadenas pesadas de dos moléculas de Fab y una fracción efectora, preferentemente una fracción efectora de cadena sencilla.. En otra realización específica, un polinucleótido aislado descrito en la presente memoria codifica un fragmento de un inmunoconjugado, en el que el polinucleótido codifica las cadenas ligeras de dos moléculas de Fab y una fracción efectora, preferentemente una fracción efectora de cadena sencilla.. En otra realización específica, un polinucleótido aislado descrito en la presente memoria codifica un fragmento de un inmunoconjugado, en el que el polinucleótido codifica la cadena pesada de una molécula de Fab, la cadena ligera de una segunda molécula de Fab y una fracción efectora, preferentemente una fracción efectora de cadena sencilla.

En una realización, un polinucleótido aislado descrito en la presente memoria codifica un inmunoconjugado que comprende por lo menos una fracción efectora, preferentemente una fracción efectora de cadena sencilla, unida en sus aminoácidos amino-terminales o carboxi-terminales a una o más moléculas de scFv.

En una realización, un polinucleótido aislado descrito en la presente memoria codifica un fragmento de inmunoconjugado que comprende por lo menos una fracción efectora, preferentemente una fracción efectora de cadena sencilla y por lo menos una primera y una segunda fracciones de unión a antígeno, en las que cada uno de las fracciones de unión a antígeno comprende una molécula de scFv unida en su aminoácido carboxi-terminal a una región constante que comprende un dominio constante de inmunoglobulina seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste de CH1 de IgG1, C<sub>kappa</sub> de IgG y CH4 de IgE, y en el que uno de las fracciones de unión a antígeno se unen en su aminoácido carboxi-terminal de región constante al aminoácido amino-terminal de una de las fracciones efectoras, y en el que la primera y la segunda fracciones de unión a antígeno se unen covalentemente mediante un enlace disulfuro. En una realización adicional, el polinucleótido de la invención codifica una de las fracciones de unión a antígeno y una fracción efectora, preferentemente una fracción efectora de cadena sencilla.

En una realización, un polinucleótido aislado de la invención codifica un fragmento de inmunoconjugado que comprende primera y segunda fracciones efectoras y dos fracciones de unión a antígeno, en el que cada uno de las fracciones de unión a antígeno comprende una molécula de scFv unida en su aminoácido carboxi-terminal a una región constante que comprende un dominio constante de inmunoglobulina, y en el que uno de las fracciones de unión a antígeno se une en su aminoácido carboxi-terminal de región constante al aminoácido amino-terminal de una de las fracciones efectoras, y en el que la segunda fracción de unión a antígeno se une en su aminoácido carboxi-terminal de región constante al aminoácido amino-terminal de la segunda fracción efectora, y en el que la primera y segunda fracciones de unión a antígeno se unen covalentemente mediante un enlace disulfuro. En una realización preferente, la primera y/o segunda fracciones efectoras son fracciones efectoras de cadena sencilla. En una realización preferente, el dominio constante se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste de CH1 de IgG1, C<sub>kappa</sub> de IgG y CH4 de IgE. En una realización adicional, el polinucleótido de la invención codifica una de las fracciones de unión a antígeno y una de las fracciones efectoras.

En una realización, un polinucleótido aislado de la invención codifica un fragmento de inmunoconjugado que comprende por lo menos una fracción efectora, preferentemente una fracción efectora de cadena sencilla y por lo menos una primera y una segunda fracciones de unión a antígeno, en el que cada una de las fracciones de unión a antígeno comprende una molécula de scFv unida en su aminoácido carboxi-terminal a un dominio CH3 de IgG, y en el que una de las fracciones de unión a antígeno se une en su aminoácido carboxi-terminal al aminoácido amino-terminal de una de las fracciones efectoras, y en las que la primera y segunda fracciones de unión a antígeno se unen covalentemente mediante un enlace disulfuro. En una realización adicional, el polinucleótido de la invención codifica una de las fracciones de unión a antígeno y una fracción efectora, preferentemente una fracción efectora de cadena sencilla.

En una realización, un polinucleótido aislado de la invención codifica un fragmento de inmunoconjugado que comprende dos fracciones efectoras y dos fracciones de unión a antígeno, en el que cada una de las fracciones de unión a antígeno comprende una molécula de scFv unida en su aminoácido carboxi-terminal a un dominio CH3 de IgG, y en el que una de las fracciones de unión se une en su aminoácido carboxi-terminal al aminoácido amino-terminal de uno de las fracciones efectoras, y en el que la segunda fracción de unión a antígeno se une en su aminoácido carboxi-terminal al aminoácido amino-terminal de la segunda fracción efectora, y en el que la primera y segunda fracciones de unión a antígeno se unen covalentemente mediante un enlace disulfuro. En una realización preferente, la primera y/o segunda fracciones efectoras son fracciones efectoras de cadena sencilla. En una realización adicional, el polinucleótido de la invención codifica uno de las fracciones de unión a antígeno y una de las fracciones efectoras, preferentemente una fracción efectora de cadena sencilla.

5 En una realización, un polinucleótido aislado de la invención codifica un fragmento de inmunocombinado que comprende dos fracciones efectoras y dos fracciones de unión a antígeno, en el que cada uno de los fracciones de unión a antígeno comprende una molécula de Fab unida en su aminoácido carboxi-terminal de cadena pesada o ligera a un dominio CH3 de IgG1, y en el que cada uno de los dominios CH3 de IgG1 se une en su aminoácido carboxi-terminal al aminoácido amino-terminal de uno de las fracciones efectoras, y en el que la primera y segunda fracciones de unión a antígeno se unen covalentemente mediante un enlace disulfuro. En una realización preferente, la primera y/o segunda fracciones efectoras son fracciones efectoras de cadena sencilla. En una realización adicional, el polinucleótido de la invención comprende una secuencia codificante de la región variable de cadena pesada de una de las fracciones de unión a antígeno y una de dichas fracciones efectoras, preferentemente una fracción de cadena sencilla. En todavía otra realización, el polinucleótido de la invención comprende una secuencia codificante de la región variable de cadena ligera de una de las fracciones de unión a antígeno y una de las fracciones efectoras, preferentemente una fracción efectora de cadena sencilla.

10

15 En otra realización, la presente invención se refiere a un polinucleótido aislado codificante de un inmunocombinado o fragmento del mismo, en el que el polinucleótido comprende una secuencia que codifica una secuencia de región variable tal como se muestra en la Tabla 3, posteriormente. En otra realización, la presente invención se refiere a un polinucleótido aislado codificante de un inmunocombinado o fragmento del mismo, en el que el polinucleótido comprende una secuencia que codifica una secuencia polipeptídica tal como se muestra en la Tabla 4. En otra realización, la invención se refiere además a un ácido nucleico aislado codificante de un inmunocombinado o fragmento del mismo, en el que el ácido nucleico comprende una secuencia que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% ó 99% idéntica a una secuencia de nucleótidos mostrada en las Tablas 6 y 8, posteriormente. En otra realización, la invención se refiere a un ácido nucleico aislado codificante de un inmunocombinado o fragmento del mismo, en el que el ácido nucleico comprende una secuencia de ácidos nucleicos mostrada en las Tablas 6 y 8. En otra realización, la invención se refiere a un ácido nucleico aislado codificante de un inmunocombinado o fragmento del mismo, en el que el ácido nucleico comprende una secuencia que codifica una secuencia de región variable que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% ó 99% idéntica a una secuencia de aminoácidos en la Tabla 3. En otra realización, la invención se refiere a un ácido nucleico aislado codificante de un inmunocombinado o fragmento del mismo, en el que el ácido nucleico comprende una secuencia que codifica una secuencia polipeptídica que es por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% ó 99% idéntica a una secuencia de aminoácidos en la Tabla 4. La invención comprende un ácido nucleico aislado codificante de un inmunocombinado o fragmento del mismo, en el que el ácido nucleico comprende una secuencia que codifica las secuencias de región variable de la Tabla 3 con sustituciones conservadoras de aminoácidos. La invención también comprende un ácido nucleico aislado codificante de un inmunocombinado de la invención o fragmento del mismo, en el que el ácido nucleico comprende una secuencia que codifica las secuencias polipeptídicas de la Tabla 4 con sustituciones conservadoras de aminoácidos.

20

25

30

35

TABLA 2.

Constructo	SECUENCIA DE NUCLEÓTIDOS	SEC ID nº
Molde para la biblioteca DP47-3; región codificante completa de Fab que comprende la secuencia líder PeIB + dominio V kappa Vk3_20 + dominio constante C <sub>L</sub> para la cadena ligera y PeIB + dominio V VH3_23 + dominio constante CH1 para la cadena pesada; pMS25opt	<b>ATGAAATACCTATTGCCTACGGCAGCCGCTGGATTGTTAT</b>	1

Constructo	SECUENCIA DE NUCLEÓTIDOS	SEC ID nº
	<p>TACTCGCGGCCAGCCGGCCATGGCCGAAATCGTGTTAAC  GCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA  GCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA  GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCC  CAGGCTCCTCATCTATGGAGCATCCAGCAGGGCCACTGGC  ATCCCAGACAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCCGGGACAGAC  TTCACTCTACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTG  CAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGCTGAC  GTTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGGAAATCAAACGTACGGT  GGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC GCCATCTGATGAG  CAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGA  ATAACTTCTATCCCAGAGAGGGCAAAGTACAGTGGAAAGG  TGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTG  TCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCA  GCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAAC  ACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGA  GCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTG  GAGCCGCAGAACAAAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGA  ATGGAGCCGCAGACTACAAGGACGACGACGACAAGGGTG  CCGCATAATAAGGCGCGCCAATTCTATTTCAAGGAGACA  GTCATATGAAATACCTGCTGCCGACCGCTGCTGCTGGTCT  GCTGCTCCTCGCTGCCAGCCGGCGATGGCCGAGGTGCA  ATTGCTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG  GTCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTT  AGCAGTTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGG  AAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGT  GGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC  ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGC  AGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATT  ACTGTGCGAAACCGTTTCCGTATTTGACTACTGGGGCCA  AGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACCAAAGG  CCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACC  TCTGGGGGACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC  TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAAGTACAGGCG  CCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC GGCTGTCCTACA  GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTG  CCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG  TGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAAGTGGACAAGAAAG  TTGAGCCCAAATCTTGTGACGCGGCCGCAAGCACTAGTGC  CCATCACCATCACCATCACGCCGCGGCATAG</p>	
<p>Molde para la biblioteca DP88-3; región codificante completa de Fab que comprende la secuencia líder PeIB + dominio V kappa Vk1_17 + dominio constante C<sub>L</sub> para la cadena ligera y PeIB + dominio V VH1_69 + dominio constante CH1 para la cadena pesada; pRJH32</p>	<p>ATGAAATACCTATTGCCTACGGCAGCCGCTGGATTGTTAT  TACTCGCGGCCAGCCGGCCATGGCCGATATCCAGATGA  CCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTGCGGAGACCG  GGTCACCATCACCTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAA  TGATTTAGGCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGAAAGCCCC  TAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAGAGTGGC  GTCCCATCAAGGTTACAGCGCAGTGGATCCGGGACAGAG  TTCACTCTACCATCAGCAGCTTGCAGCCTGAAGATTTTG  CCACCTATTACTGCTTGCAGCATAATAGTACCCACGTT  TGGCCAGGGCACAAAGTCGAGATCAAGCGTACGGTGGC  TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC GCCATCTGATGAGCAG  TTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATA  ACTTCTATCCCAGAGAGGGCAAAGTACAGTGGAAAGGTGG</p>	<p>2</p>

Constructo	SECUENCIA DE NUCLEÓTIDOS	SEC ID nº
	ATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCA GCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACA AAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC GCCCCTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTGGAGC CGCAGAACAAAACATCTCAGAAGAGGATCTGAATGG AGCCGCAGACTACAAGGACGACGACGACAAGGGTGGCCG ATAATAAGGCGCGCAATTCTATTTCAGGAGACAGTCAT ATGAAATACCTGCTGCCGACCGCTGCTGCTGGTCTGCTGC TCCTCGCTGCCAGCCGGCGATGGCCAGGTGCAATTGGT GCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCCTCGGT GAAGTCTCCTGCAAGGCCTCCGGAGGCACATTCAGCAG CTACGCTATAAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGG GCTCGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTATCTTTGGTACA GCAAACACGCACAGAAGTTCAGGGCAGGGTCAACCATT ACTGCAGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTG AGCAGCCTGAGATCTGAGGACACCCCGTGTATTACTGTG CGAGACTATCCCAGGCGGTTACTATGTTATGGATGCCTG GGGCCAAGGGACCACCGTGACCGTCTCCTCAGCTAGCAC CAAAGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAG AGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTC AAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTG TCCTACAGTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGT GACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC TGCAACGTGAATACAAGCCCAGCAACACCAAAGTGGAC AAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACGCGGCCGCAAGC ACTAGTGCCCATCACCATCACCATCACGCCGCGGCATAG	

TABLA 3.

Constructo	SECUENCIA POLIPEPTÍDICA	SEC ID nº
2B10; V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGWYQQKPKAPKRLIYA ASSLQSGVPSRFSGGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQNLQPATFGQ GTKVEIK	3
2B10(GS); V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGWYQQKPKAPKRLIYA ASSLQSGVPSRFSGGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQNLQPATFGQ GTKVEIK	5
2B10; V <sub>H</sub>	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM GGIPIFGTANYAQKFKQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDATAVYYCARL YGYAYYGAFDYWGQGTITVTVSS	7
2F11; V <sub>L</sub>	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY GASSRATGVPDRFSGSGSDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGQYTPPTF GQGTKVEIK	9
2F11(VI); V <sub>L</sub>	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGSDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGQYTPPTFG QGTKVEIK	11
2F11; V <sub>H</sub>	EVQLLESGGGLVQPGGSLRSLCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDMAVYYCAK WRWMMFDYWGQGLTVTVSS	13
2F11(MT); V <sub>H</sub>	EVQLLESGGGLVQPGGSLRSLCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK WRWMMFDYWGQGLTVTVSS	15
3F2; V <sub>L</sub>	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVTSSYLAWYQQKPGQAPRLLIN VGSRRATGIPDRFSGSGSDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGIMLPPTFG QGTKVEIK	17
3F2(YS); V <sub>L</sub>	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVTSSYLAWYQQKPGQAPRLLIN VGSRRATGIPDRFSGSGSDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGIMLPPTFG QGTKVEIK	19
3F2; V <sub>H</sub>	EVQLLESGGGLVQPGGSLRSLCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK	21



ES 2 534 085 T3

Constructo	SECUENCIA POLIPEPTÍDICA	SEC ID nº
	GWFGGFNYWGQGLTVTVSS	
3D9; V <sub>L</sub>	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGQLIPPTFG QGTKVEIK	23
3D9; V <sub>H</sub>	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQTPGKGLEWV SAIGVSTGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK GWLGPFDYWGQGLTVTVSS	25
2D9(TA); V <sub>H</sub>	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAIGVSTGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK GWLGPFDYWGQGLTVTVSS	27
4G8; V <sub>L</sub>	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVRSYLAWYQQKPGQAPRLLIIG ASTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGQVIPPTFGQ GTKVEIK	29
4G8; V <sub>H</sub>	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK GWLGNFDYWGQGLTVTVSS	31
4B3; V <sub>L</sub>	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIY GAYIRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGQVIPPTFGQ GTKVEIK	33
4B3; V <sub>H</sub>	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK GWLGNFDYWGQGLTVTVSS	35
4D6; V <sub>L</sub>	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIQ GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGQVIPPTFG QGTKVEIK	37
4D6; V <sub>H</sub>	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK GWLGNFDYWGQGLTVTVSS	39
2C6; V <sub>L</sub>	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGQIPPTFG QGTKVEIK	41
2C6; V <sub>H</sub>	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSAGYTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK GWFGNFDYWGQGLTVTVSS	43
5H5; V <sub>L</sub>	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGNQIPPTFG QGTKVEIK	45
5H5; V <sub>H</sub>	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRRSPGKGLEWV SAISGGRTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK WFTPFYWGQGLTVTVSS	47
2C4; V <sub>L</sub>	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIY GASIRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGNQIPPTFGQ GTKVEIK	49
2C4; V <sub>H</sub>	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK GWFTPFYWGQGLTVTVSS	51
2D9; V <sub>L</sub>	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGNQIPPTFG QGTKVEIK	67
2D9; V <sub>H</sub>	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK GWFTPFYWGQGLTVTVSS	69
4B8; V <sub>L</sub>	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGQVIPPTFG QGTKVEIK	71
4B8; V <sub>H</sub>	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK GWLGNFDYWGQGLTVTVSS	73
7A1; V <sub>L</sub>	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGQIPPTFG QGTKVEIK	75
7A1; V <sub>H</sub>	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK GWFGNFDYWGQGLTVTVSS	77

ES 2 534 085 T3

Constructo	SECUENCIA POLIPEPTÍDICA	SEC ID nº
13C2; V <sub>L</sub>	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGQLIPPTFG QGTKVEIK	79
13C2; V <sub>H</sub>	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK GWLGPFDYWGGTLTVSS	81
13E8; V <sub>L</sub>	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGLNIPSTFG QGTKVEIK	83
13E8; V <sub>H</sub>	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK GWLGPFDYWGGTLTVSS	85
14C10; V <sub>L</sub>	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGHIPPTFG GTKVEIK	87
14C10; V <sub>H</sub>	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK AWMGPFYWGQGLTVTVSS	89
17A11; V <sub>L</sub>	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGLNIPSTFG QGTKVEIK	91
17A11; V <sub>H</sub>	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK GWLGPFDYWGGTLTVTVSS	93
19G1; V <sub>L</sub>	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVTSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIN VGSRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGIMLPPTFG QGTKVEIK	121
19G1; V <sub>H</sub>	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAIISGGLTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK WFGGFNYWGQGLTVTVSS	123
20G8; V <sub>L</sub>	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVTSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIN VGSRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGIMLPPTFG QGTKVEIK	125
20G8; V <sub>H</sub>	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAIIGSGSRTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK GWFGGFNYWGQGLTVTVSS	127
4B9; V <sub>L</sub>	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVTSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIN VGSRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGIMLPPTFG QGTKVEIK	129
4B9; V <sub>H</sub>	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAIIGSGASTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK GWFGGFNYWGQGLTVTVSS	131
5B8; V <sub>L</sub>	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVTSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIN VGSRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGIMLPPTFG QGTKVEIK	133
5B8; V <sub>H</sub>	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAIWGGRRSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA KGWFGGFNYWGQGLTVTVSS	135
5F1; V <sub>L</sub>	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVTSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIN VGSRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGIMLPPTFG QGTKVEIK	137
5F1; V <sub>H</sub>	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAIISGASTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK WFGGFNYWGQGLTVTVSS	139
14B3; V <sub>L</sub>	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVTSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIN VGSRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGIMLPPTFG QGTKVEIK	141
14B3; V <sub>H</sub>	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAILASGAIYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK WFGGFNYWGQGLTVTVSS	143
16F1; V <sub>L</sub>	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVTSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIN VGSRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGIMLPPTFG QGTKVEIK	145
16F1; V <sub>H</sub>	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV	147

ES 2 534 085 T3

Constructo	SECUENCIA POLIPEPTÍDICA	SEC ID nº
	SGIIGSGGITYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKG WFGGFNYWGQGLTVTVSS	
16F8; V <sub>L</sub>	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVTSSYLAWYQQKPGQAPRLLIN VGSRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGIMLPPTFG QGTKVEIK	149
16F8; V <sub>H</sub>	EVQLLES GGGLVQP GGS LRLS CAASGFT FSSYAMS WVRQAPGKGLEWV SAILGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK GWF GGFNYWGQGLTVTVSS	151
O3C9; V <sub>L</sub>	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVTSSYLAWYQQKPGQAPRLLIN VGSRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGIMLPPTFG QGTKVEIK	153
O3C9; V <sub>H</sub>	EVQLLES GGGLVQP GGS LRLS CAASGFT FSS FAMS WVRQSPGKGLEWV SAIIGSGSNTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK GWF GGFNYWGQGLTVTVSS	155
O2D7; V <sub>L</sub>	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVTSSYLAWYQQKPGQAPRLLIN VGSRRATGTPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAIMLPPTFG QGTKVEIK	157
O2D7; V <sub>H</sub>	EVQLLES GGGLVQP GGS LRLS CAASGFT FSSYAMS WVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK GWF GGFNYWGQGLTVTVSS	159
28H1; V <sub>L</sub>	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSRSYLAWYQQKPGQAPRLLIIG ASTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGQVIPPTFGQ GTKVEIK	161
28H1; V <sub>H</sub>	EVQLLES GGGLVQP GGS LRLS CAASGFT FSS HAMS WVRQAPGKGLEWV SAIWASGEQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK GWLGNFDYWGQGLTVTVSS	163
22A3; V <sub>L</sub>	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVTSSYLAWYQQKPGQAPRLLIN VGSRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGIMLPPTFG QGTKVEIK	165
22A3; V <sub>H</sub>	EVQLLES GGGLVQP GGS LRLS CAASGFT FSSYAMS WVRQAPGKGLEWV SAIIGSGSITYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKG WFGGFNYWGQGLTVTVSS	167
29B11; V <sub>L</sub>	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVTSSYLAWYQQKPGQAPRLLIN VGSRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGIMLPPTFG QGTKVEIK	169
29B11; V <sub>H</sub>	EVQLLES GGGLVQP GGS LRLS CAASGFT FSSYAMS WVRQAPGKGLEWV SAIIGSGGITYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKG WFGGFNYWGQGLTVTVSS	171
23C10; V <sub>L</sub>	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSRSYLAWYQQKPGQAPRLLIIG ASTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGQVIPPTFGQ GTKVEIK	173
23C10; V <sub>H</sub>	EVQLLES GGGLVQP GGS LRLS CAASGFT FSSSAMS WVRQAPGKGLEWV SAISTNGNYTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK GWLGNFDYWGQGLTVTVSS	175
2B10_C3B6; V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYA ASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQNGLQPATFGQ GTKVEIK	177
2B10_C3B6; V <sub>H</sub>	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGLEWM GAIIPILGIANAYA QKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARLY GYAYYGAFDYWGQGT TTVTVSS	179
2B10_6A12; V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYA ASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQNGLQPATFGQ GTKVEIK	181
2B10_6A12; V <sub>H</sub>	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGLEWM GVIIPIPGTANYA QKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARLY GYAYYGAFDYWGQGT TTVTVSS	183
2B10_C3A6; V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNVLGWYQQKPGKAPKRLIYD SSSLQSGVPSRFSGGGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQNGLQPATFGQ GTKVEIK	185
2B10_C3A6; V <sub>H</sub>	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGLEWM GGIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARL GYAYYGAFDYWGQGT TTVTVSS	187
2B10_D1A2_w t; V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNVLGWYQQKPGKAPKRLIYD AYSLQSGVPSRFSGGGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQNGLQPATFGQ	189

Constructo	SECUENCIA POLIPEPTÍDICA	SEC ID nº
	GTKVEIK	
2B10_D1A2_w t; V <sub>H</sub>	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAISWVRQAPGGLEWM GGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARL YGYAYYGAFDYWGQGT TTVTVSS	191
2B10_D1A2_V D; V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGWYQQKPKGKAPKRLIYD AYSLQSGVPSRFSGGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQNGLQPATFGQ GTKVEIK	193
2B10_D1A2_V D; V <sub>H</sub>	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAISWVRQAPGGLEWM GGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARL YGYAYYGAFDYWGQGT TTVTVSS	195
2B10_O7D8; V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIRNVLGWYQQKPKGKAPKRLIYD VSSLQSGVPSRFSGGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQNGLQPATFGQ GTKVEIK	197
2B10_O7D8; V <sub>H</sub>	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAISWVRQAPGGLEWM GGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARL YGYAYYGAFDYWGQGT TTVTVSS	199
2B10_O1F7; V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNVLGWYQQKPKGKAPKRLIYD ASSLQSGVPSRFSGGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQNGLQPATFGQ GTKVEIK	201
2B10_O1F7; V <sub>H</sub>	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAISWVRQAPGGLEWM GGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARL YGYAYYGAFDYWGQGT TTVTVSS	203
2B10_6H10; V <sub>L</sub>	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNVLGWYQQKPKGKAPKRLIQA ATSLQSGVPSRFSGGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQNGLQPATFGQ GTKVEIK	205
2B10_6H10; V <sub>H</sub>	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAISWVRQAPGGLEWM GGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARL YGYAYYGAFDYWGQGT TTVTVSS	207
MHLG1; V <sub>H</sub>	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEW VAEIRLKSNNFGRYAASVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYY CTTYGNYVGHYFDHWGQGT TTVTVSS	257
KV9; V <sub>L</sub>	DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCKASQNVDTNVAWYQQKPGQAPRPLIYS ASYRYTGVPSRFSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQYNSYPLTFGG GTKVEIKRT	259
MHLG; V <sub>H</sub>	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEW VAEIRLKSNNFGRYAASVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYY CTTYGNYVGHYFDHWGQGT TTVTVSS	261
KV1; V <sub>L</sub>	DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASQNVDTNLAWYQQKPKGKAPKLLIYSASY RYTGVPSRFSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQYNSYPLTFGGGTKVEI KRT	269
KV7; V <sub>L</sub>	DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCKASQNVDTNVAWYQQKPKGKAPKPLIYSASY RYTGVPSRFSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQYNSYPLTFGGGTKVEI KRT	271

TABLA 4:

Constructo	SECUENCIA POLIPEPTÍDICA	SEC ID nº
Fab de cadena pesada derivado del anticuerpo monoclonal L19-variante C125A de Fab de cadena pesada de IL2 derivado del anticuerpo monoclonal L19	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSFSMSWVRQAPGKGLEWV SSISGSSGTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK PFPYFDYWGQGT LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY ICNVN HKPSNTKVDKKEPKSCDSGGGGSGGGGGGAPTSSSTKKT QLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFK FYMPK KATEL KHLQCLEE ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETAT IVEFLNRWITFAQSIISTLTSGGGSGGGGGGGEVQLLES GGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSFSMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSSGTTYADSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK PFPYFDYWGQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDK KVEPKSCD	95
Fab de cadena ligera derivada del	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY YASSRATGIPDRFSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQTGRIPPTFG QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWK	96

Construeto	SECUENCIA POLIPEPTÍDICA	SEC ID nº
anticuerpo monoclonal L19	VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	
scFv derivado del anticuerpo monoclonal L19-líker de 8 aminoácidos-variante C125A de IL2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFSMSWVRQAPGKGLEWV SSISGSSGTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK PFPYFDYWGGTGLVTVSSSGSGGASEIVLTQSPGTLSPGERATLSC RASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYYASSRATGIPDRFSGSGSGTDF TLISRLEPEDFAVYYCQQTGRIPPTFGQGTKVEISVLSSSSGSSSSGSSS SGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKK ATELKHLQCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSET TFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	97
Proteína F16-diacuerpo-IL2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYGMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK AHNAFDYWGGTGLVTVSSASGGSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSL RSYASWYQQKPGQAPVLIYVKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGA QAEDADYYCNSSVYTMPPVVFVGGGKTLTVLGSSSSGSSSSGSSSSGA PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM CEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	98
scFv-IL2-scFv (F16, proteína)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYGMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK AHNAFDYWGGTGLVTVSRGGGGSGGGGGGGGGGGGGSELTQDPAVSVALG QTVRITCQGDSLRSYASWYQQKPGQAPVLIYVKNNRPSGIPDRFSGS SSGNTASLTITGAQAEDADYYCNSSVYTMPPVVFVGGGKTLTVLGSSSS GSSSSGSSSSGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRM LTFKFYMPKKATELKHLQCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNIN VIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLTSGGGGGSGGG GSGGGGGSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYASWYQQKPGQA PVLVIYVKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDADYYCNSSVY TMPPVVFVGGGKTLTVLGSGGGGSGGGGGSGGSEVQLLESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSRYGMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADS VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAHNAFDYWGGTGLV TVS	99
Fab-IL2-Fab (F16, constructo de fusión de cadena pesada y citoquina, proteína)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYGMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK AHNAFDYWGGTGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDSSSSGSSSSGSSSSGAPTSSSTKKTQ LQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEE LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFAQSIISTLTSGGGGGSGGGGGSGGGGGEVQLLESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSRYGMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADS VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAHNAFDYWGGTGLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKEPKSCD	100
F16, cadena ligera, proteína	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYASWYQQKPGQAPVLIYV KNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDADYYCNSSVYTMPPVVF VGGGKTLTVLGGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA WKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWVKSHRSYSCQV THEGSTVEKTVAPTECS	101
proteína de fusión IL2R-β-Fc(ojal), proteína	MDMRVPAQLLGLLLWFPGARCAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDG ALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLT VDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNIS WEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPD TQYEFQVRVKPLQGEFTTWSWPWSQPLAFRTKPAALGKDTGAQDKHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLTSCAVKGFPY SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	102
IL2R-γ-Fc(botón), proteína	MLKPSLPFTSLFLQLPLLVGLNTTILTPNGNEDTTADFFLTTMPTDLSV STLPLPEVQCFVFNVEYMNCTWNSSEPQPTNLTLYHYWYKNSDNDKVVQ KCSHYLFSEEITSGCQLQKKEIHLVQTFVVLQDQPREPRRQATQMLKLQN	103

Constructo	SECUENCIA POLIPEPTÍDICA	SEC ID nº
	LVIPWAPENLTLHKLSESQLELNWNNRFLNHCLEHLVQYRTDWDHSWTE QSVDYRHKFSLPSVDGQKRYTFRVRSRFPNPLCGSAQHWSEWSHPIHWG SNTSKENPFLFALEAGAQDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
anticuerpo L19 Fab-IL12- Fab, scIL12 murino, proteína	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFSMSWVRQAPGKGLEWV SSISGSSGTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK PFYFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGSGGGGAMWELEKDV YVVEVDWTPDAPGETVNLCDTPEEDDITWTSDQRHGVIGSGKTLTITVK EFLDAGQYTCCHKGETLSHSHLLLHKKENGIWSTEILKNFKNKTKCEAP NYSGRFTCSWLVRNMDLKFNIKSSSSPPDSRAVTCGMASLSAEKVTLD QRDYEKYSVSCQEDVTCPTAEETLPIELALEARQQNKYENYSTSFFIRDIK PDPPKQLQMKPLKNSQVEVSWEYPSWSTPRSYFSLKFFVRIQRKKEKM KETEEGCNQKGAFFVEKSTEVQCKGGNVCVQAQDRYINSSCSKWACV PCRVRSGDGGGGGGGGGSRVIPVSGPARCLSQSRNLLKTTDDMVK TAREKLKHYSCAEDIDHEDITRDQTSTLKTCLPELHKNESCLATRETSS TTRGSCLPQKTSMLMMLTCLGSIYEDLKMYQTEFQAINAALQNHNHQIIL DKGMLVAIDELMQSLNHNGETLRQKPPVGEADPYRVKMKLCILLHAFSTR VVTINRVMGYLSSAGGGGGGGGGGGEVQLLESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFTFSSFSMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSSGTTYADSVKGRFT ISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPFYFDYWGQGTLLTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCD	104
anticuerpo L19 Fab-IL12- Fab scIL12 humano, proteína	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFSMSWVRQAPGKGLEWV SSIRGSSGTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK PFYFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGSGGGGIWELKKDYYV VELDWYPDAPGEMVVLCDTPEEDGITWTLQDSSEVLGSGKTLTIQVKEF GDAGQYTCCHKGEVLSHSHLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNTFLRCE AKNYSGRFTCWVLTITDITDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERV GDNKEYEYSVEQEDSACPAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSFFIRDI IKPDPKQLKPLKNSRQVEVSWEYPTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKS KREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYSSSWSEWASVPCSGG GGSGGGGGGGGSRNLPVATPDGPMFPLHHSQNLLRAVSNMLQKAR QTLEFYPCSTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPELTKNESCLNSRETSFITNG SCLASRKTSMFMMALCLSSYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQN MLAVIDELMQALNFNSETVPKSSLEEDPFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDR VMSYLNASGGGGGGGGGGEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSFSMSWVRQAPGKGLEWVSSIRGSSGTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPFYFDYWGQGTLLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD	105
anticuerpo L19 Fab- GMCSF-Fab, GM-CSF humano, proteína	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFSMSWVRQAPGKGLEWV SSIRGSSGTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK PFYFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGSGGGGAPARSPSPST QPWEHVNAIQEARRLLNLSRDAAEMNETVEVISEMFDLQEPTCLQTRLE LYKQGLRGLSLTKLKGPLTMMASHYKQHCPPTPETSACATQITFESFENLK DFLLVIPFDCWEPVQESGGGGSGGGGSGGGGGEVQLLESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFTFSSFSMSWVRQAPGKGLEWVSSIRGSSGTTYADSVK GRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPFYFDYWGQGTLLTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCD	106
Fab-IFNα2- Fab, anticuerpo	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFSMSWVRQAPGKGLEWV SSIRGSSGTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK PFYFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD	107

Constructo	SECUENCIA POLIPEPTÍDICA	SEC ID nº
L19, proteína	YFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGGGGGCDLPQTHSLG NRRALILLAQMRRISPFSLKDRHDFGFPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMI QQTFNLFSTKDSAAWDESLEKFYTELYQQLNDEACVIEVQVEETPL MNVDSILAVKKYFQRITLYLTKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQERL RRKESGGGGSGGGGGGGGGEVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFT FSSFMSWVRQAPGKGLEWVSSIRGSSGTTYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPFYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD	
Fab-IL2-Fab 3F2 (constructo de fusión cadena pesada- citoquina)	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGGGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK GWFGGFNWYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGGGGGAPTSSST KKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQC LEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADE TATIVEFLNRWITFAQSIISTLTSGGGGGSGGGGGGGGGEVQLLES GGGLV QPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGGGGSTYY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK GWFGGFNWYWG QGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCD	209
Fab-IL2-Fab 4G8 (constructo de fusión cadena pesada- citoquina)	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGGGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK GWLGNFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGGGGGAPTSSSTKK TQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQC LEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLTSGGGGGSGGGGGGGGGEVQLLES GGGLVQ GGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGGGGSTYYAD SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK GWLGNFDYWGQ GLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCD	211
Fab-IL2-Fab 3D9 (constructo de fusión cadena pesada- citoquina)	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQTPGKGLEWV SAIGVSTGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK GWLGPFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGGGGGAPTSSSTKK TQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQC LEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLTSGGGGGSGGGGGGGGGEVQLLES GGGLVQ GGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQTPGKGLEWVSAIGVSTGSTYYADS VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK GWLGPFDYWGQGL TVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCD	213
Fab-IL2-Fab 2F11 (constructo de fusión cadena pesada- citoquina)	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGGGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK WRWMMFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGGGGGAPTSSST KKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQC LEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADE TATIVEFLNRWITFAQSIISTLTSGGGGGSGGGGGGGGGEVQLLES GGGLV QPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGGGGSTYY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK WRWMMFDYWG QGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCD	215
Fab-IL2-Fab 4B3	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGGGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK	217

Constructo	SECUENCIA POLIPEPTÍDICA	SEC ID nº
(constructo de fusión cadena pesada-citoquina)	GWLGNFYDWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGGSGGGGAPTSSSTKK TQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLE EELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLTSGGGGSGGGGSGGGGGEVQLLESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGGSTYYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGWLGNFYDWGQGL TLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCD	
Fab-IL2-Fab 4G8 (IL-12 murina; constructo de fusión cadena pesada-citoquina)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK GWLGNFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGSGGGGAMWELEKD VYVVEVDWTPDAPGETVNLTCDTPEEDDITWTSQDRHGVIGSGKTLTITV KEFLDAGQYTCHKGETLSHSHLLLHKKENGIWSTEILKNFKNKTLFKCEA PNYSGRFTCSWLVRNMDLKFNIKSSSSPPDSRAVTCGMASLSAEKVTI DQRDYEKYSVSCQEDVTCPTAEETLPIELALEARQNKYENYSTFFIRDI IKPDPPKLNQMKPLKNSQVEVSWEYVPSWSTPRSYFLKFFVRIQRKKEK MKETEEGCNQKGAFFVEKSTEVQCKGGNVCVQAQDRYNSSSCKWA CVPCRVRSGGDGSGGGGSGGGGSRVIPVSGPARCLSQSRNLLKTTDDM VKTAREKLKHYSCAEDIDHEDITRDQSTLTKTCLPLELHKNESCLATRET SSTTRGSLPPQKTSMLMMLCLGSIYEDLKMYQTEFQAINAALQNHNHQQ IILDKGMLVAIDELMQSLNHNGETLRQKPPVGEADPYRVKMKLCILLHAFS TRVVTINRVMGYLSSAGGGGSGGGGSGGGGGEVQLLESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGGSTYYADSVK GRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGWLGNFYDWGQGLTV VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCD	219
Fab-IL2-Fab 28H1 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHAMSWVRQAPGKGLEWV SAIWASGEQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK GWLGNFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGSGGGGAPTSSSTKK TQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLE EELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLTSGGGGSGGGGSGGGGGEVQLLESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSSHAMSWVRQAPGKGLEWVSAIWASGEQYYADS VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGWLGNFYDWGQGL LTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCD	221
Fab-IL2-Fab 29B11 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAIIGSGGITYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKG WFGGFNYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGSGGGGAPTSSSTKK TQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLE EELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLTSGGGGSGGGGSGGGGGEVQLLESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIIGSGGITYYADS VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGWFGGFNYWGQGL LTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCD	223
Fab-IL2-Fab 19G1 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAIISGGLTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKG WFGGFNYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGSGGGGAPTSSSTKK TQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLE	225



Constructo	SECUENCIA POLIPEPTÍDICA	SEC ID nº
	EELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSIISTLTSGGGGSGGGGSGGGGGEVQLLESGGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVSAIISGGLTYADS VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGWFGGFNYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCD	
Fab-IL2-Fab 20G8 (constructo de fusión cadena pesada- citoquina)	EVQLLESGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWV SAIIGSGSRTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK GWFGGFNYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGSGGGGAPTSSST KKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKATELKHLC LEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADE TATIVEFLNRWITFAQSIISTLTSGGGGSGGGGSGGGGGEVQLLESGGGGLV QPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVSAIIGSGSRTYYA DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGWFGGFNYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCD	227
cadena ligera de 3F2	EIVLTQSPGTLTSLSPGERATLSCRASQSVTSSYLAWYQQKPGQAPRLLIN VGSRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGIMLPPTFG QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	229
cadena ligera de 4G8	EIVLTQSPGTLTSLSPGERATLSCRASQSVSRSYLAWYQQKPGQAPRLLIIG ASTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGQVIPPTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC	231
cadena ligera de 3D9	EIVLTQSPGTLTSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGQLIPPTFG QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	233
cadena ligera de 2F11	EIVLTQSPGTLTSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGQYTPPTFG QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	235
cadena ligera de 4B3	EIVLTQSPGTLTSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIY GAYIRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGQVIPPTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC	237
Fab-IL2-Fab 2B10 (constructo de fusión cadena pesada- citoquina)	QVQLVQSGAEVVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM GGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARL YGYAYYGAFDYWGQGT TTVVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGSGGGGAPTSSS TKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKATELKHLC CLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFAQSIISTLTSGGGGSGGGGSGGGGQVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYA QKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARLYGYAYYGAFDY WGQGT TTVVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCD	239
Fab-IL2-Fab C3B6 (constructo de fusión cadena pesada- citoquina)	QVQLVQSGAEVVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM GAIPIILGIANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARLY GYAYYGAFDYWGQGT TTVVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGSGGGGAPTSSS TKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKATELKHLC	241

Constructo	SECUENCIA POLIPEPTÍDICA	SEC ID nº
	LEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININVIVLELKGSETTFMCEYADE TATIVEFLNRWITFAQSIISTLTSGGGGSGGGGSGGGGQVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSCASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGAIIPILGIANYAQ KFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARLYGYAYYGAFDYW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCD	
Fab-IL2-Fab 6A12 (constructo de fusión cadena pesada- citoquina)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM GVIIPILGTANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARLY GYAYYGAFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGSGGGGAPTSSST KKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKGYMPKKATELHLQC LEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININVIVLELKGSETTFMCEYADE TATIVEFLNRWITFAQSIISTLTSGGGGSGGGGSGGGGQVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSCASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGVIIPILGTANYAQ KFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARLYGYAYYGAFDYW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCD	243
cadena ligera de 2B10	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYA ASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQNLQPATFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC	245
cadena ligera de D1A2	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYD AYSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQNLQPATFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC	247
cadena ligera de O7D8	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIRNVLGWYQQKPGKAPKRLIYD VSSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQNLQPATFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC	249
MHLG1 Fab- IL2-Fab (constructo de fusión cadena pesada- citoquina)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEW VAEIRLKSNNFGRYAASVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYY CTTYGNYVGHYFDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGSGGGGAPT SSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKGYMPKKATEL HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLTSGGGGSGGGGSGGGGGEVQVLES GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAEIRLKS NFGRYAASVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTTYGNYV GHYFDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD	251
cadena ligera de KV9	DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCKASQNVDTNVAWYQQKPGQAPRPLIYS ASYRYTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQYNSYPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC	253
Fab-IL2-Fab MHLG (constructo de fusión de cadena pesada- citoquina)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEW VAEIRLKSNNFGRYAASVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYY CTTYGNYVGHYFDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDSGGGGSGGGGSGGGGAPT SSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKGYMPKKATEL HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLTSGGGGSGGGGSGGGGGEVQVLES GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAEIRLKS NFGRYAASVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTTYGNYV GHYFDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY	255

Constructo	SECUENCIA POLIPEPTÍDICA	SEC ID nº
	FPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD	
cadena ligera de KV1	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQNVDTNLAWYQQKPGKAPKLLIYSASY RYTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGGGKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEN	263
cadena ligera de KV7	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCASQNVDTNVAWYQQKPGKAPKPLIYSASY RYTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGGGKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEN	265

TABLA 5:

Constructo	SECUENCIA POLIPEPTÍDICA	SEC ID nº
Ectodominio de FAP humana+etiquet a poli-lys+etiqueta his <sub>6</sub>	RPSRVHNSEENTMRALTLKDILNGTFSYKTFPPNWISGQEYLHQSADNNI VLYNIETGQSYTILSNRTMKSVNASNYGLSPDRQFVYLESDYSLWRYSY TATYYIDLNGEFVVRGNEPRPIQYLCWSPVGSKLAYVYQNNIYLKQRP GDPPFQITFNGRENKIFNGIPDWVYEEMLATKYALWWSPNGKFLAYAEF NDTDIPVIAYSYYGDEQYPRINIPYKAGAKNPVVRIFIIDTTYPAYVGPQE VPVPAMIASSDYFWSL TWVTDERVCLQWLKRVQNVSVLSICDFREDWQ TWDCPKTQEHIEESRTGWAGGFFVSTPVFSYDAISYYKIFSDKDYKHH YIKDTVENAIQITSGKWEAINIFRVTQDSLFSYSSNEFEEYPGRRNIYRISIGS YPPSKKCVTCHLRKERCQYYTASFSDYAKYYALVCYGPPISTLHDGRT DQEIKILEENKELENALKNIQLPKEEIKKLEVEITLWYKMLPPQFDRSKY PLLIQVYGGPCSQSVRSVFAVNWISYLASKEGMVIALVDGRGTAFQGDKL LYAVYRKLGVYEVEDQITAVRKFIEMGFIDEKRIAIWGSYGGYVSSLALA SGTGLFKCGIAPVSSWEYYASVYTERFMGLPTKDDNLEHYKNSTVMA RAEYFRNVDYLLIHGTADDNVHFQNSAQIAKALVNAQVDFQAMWYSDQN HGLSGLSTNHLYTHMTHFLKQCFSLSDGKKKKKKGGHHHHH	53
Ectodominio de FAP murina+etiqueta poli-lys+etiqueta his <sub>6</sub>	RPSRVYKPEGNTKRALTLKDILNGTFSYKTYFPNWISEQEYLHQSEDDNIV FYNIETRESYIILSNSTMKSVNATDYGLSPDRQFVYLESDYSLWRYSYTA TYYYIDLQNGEFVVRGYELPRPIQYLCWSPVGSKLAYVYQNNIYLKQRP PPFQITYTGRENRIKIFNGIPDWVYEEMLATKYALWWSPDGKFLAYVEFND SDIPIIAYSYYGDGQYPRINIPYKAGAKNPVVRVIFVDTTYPHVGPMVEV VPPEMIASSDYFWSL TWVSSERVCLQWLKRVQNVSVLSICDFREDWHA WECPKNQEHVVEESRTGWAGGFFVSTPAFSQDATSYKIFSDKDYKHH YIKDTVENAIQITSGKWEAIYFRVTQDSLFSYSSNEFEGYPGRRNIYRISIGN SPPSKKCVTCHLRKERCQYYTASFYKAKYYALVCYGPGLPISTLHDGRT DQEIQVLEENKELENSLRNIQLPKEIKKLDGGLTFWYKMLPPQFDRSK KYPLLIQVYGGPCSQSVKSVFAVNWITYLASKEGIVIALVDGRGTAFQGDK FLHAVYRKLGVYEVEDQLTAVRKFIEMGFIDEERIAIWGSYGGYVSSLAL ASGTGLFKCGIAPVSSWEYYASISYERFMGLPTKDDNLEHYKNSTVMA RAEYFRNVDYLLIHGTADDNVHFQNSAQIAKALVNAQVDFQAMWYSDQN HGLSGRSQNHLYTHMTHFLKQCFSLSDGKKKKKKGGHHHHH	55
TNC-A2 humano+etiquet a avi+etiqueta his <sub>6</sub>	ASTGETPNLGEVVVAEVDGWDALKNWTAPEGAYEYFFIQVQEADTVEAA QNLTPVGGRLRSTDLPLGLKAATHYTITIRGVTQDFSTTPLSVEVLTASGLNDI FEAQKIEWHEGTHHHHHH	57
TNC-A1 humano+etiquet a avi+etiqueta his <sub>6</sub>	EQAPELENLTVTEVGWDGLRLNWTAAADQAYEHFIIQVQEANKVEAARNLT VPGSLRAVDIPGLKAATPYTVSIYGVIIQGYRTPVLSAEASTASGLNDIFEAQ KIEWHEGTHHHHHH	59
TNC-A1 murino+etiqueta avi+etiqueta his <sub>6</sub>	ISEFGSSTEEVPSLENLTVTEAGWDGLRLNWTADDLAYEYFVIQVQEANN VETAHNFTVPGNLRAADIPGLKVATSYRVSIVGVARGYRTPVLSAETSTAS GLNDIFEAQKIEWHEGTHHHHHH	61
TNC-A4 humano+etiquet a avi+etiqueta his <sub>6</sub>	EDLPQLGDLAVSEVGWDGLRLNWTAAADNAYEHFVIQVQEVNKVEAAQNL TLPGLRAVDIPGLEAATPYRVSIVGVIRGYRTPVLSAEASTASGLNDIFEAQ KIEWHEGTHHHHHH	63
TNC-A4 murino+etiqueta avi+etiqueta his <sub>6</sub>	ISEFGSLTEDLPQLGGLSVTEVSWDGLTLNWTDDLAYKHFVVQVQEAN NVEAAQNLTPVPGSLRAVDIPGLKADTPYRVSIVGVIIQGYRTPMLSTDVSTA SGLNDIFEAQKIEWHEGTHHHHHH	65

TABLA 6:

Constructo	SECUENCIA POLINUCLEÓTIDA	SEC ID nº
2B10; V <sub>L</sub>	GATATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTGCGGA GACCGGGTCACCATCACCTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGA TTTAGGCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGA TCTATGCTGCATCCAGTTTGCAGAGTGGCGTCCCATCAAGGTTTCAGCG GCGGTGGATCCGGGACAGAGTTCACCTCACCATCAGCAGCTTGCAG CCTGAAGATTTTGGCCACCTATTACTGCTTGCAGAATGGTCTGCAGCCC GCGACGTTTGGCCAGGGCACCAAAGTCGAGATCAAG	4
2B10(GS); V <sub>L</sub>	GATATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTGCGGA GACCGGGTCACCATCACCTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGA TTTAGGCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGA TCTATGCTGCATCCAGTTTGCAGAGTGGCGTCCCATCAAGGTTTCAGCG GCAGTGGATCCGGGACAGAGTTCACCTCACCATCAGCAGCTTGCAG CCTGAAGATTTTGGCCACCTATTACTGCTTGCAGAATGGTCTGCAGCCC GCGACGTTTGGCCAGGGCACCAAAGTCGAGATCAAG	6
2B10; V <sub>H</sub>	CAGGTGCAATTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTC CTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCCGGAGGCACATTCAGCAGCT ACGCTATAAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTCGAGTG GATGGGAGGGATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACCTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGGGTCACCATTACTGCAGACAAATCCACGAGCACAG CCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACCCCGGTGTAT TACTGTGCGAGACTGTACGGTTACGCTTACTACGGTGCTTTTACTAC TGGGGCCAAGGGACCACCGTGACCGTCTCCTCA	8
2F11; V <sub>L</sub>	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCTATGGAGCATCCAGCAGGGCCACTGGCGTCCCAGACAGGTTT AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTCAGTATAC TCCCCCAGGTTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGGAATCAAA	10
2F11(VI); V <sub>L</sub>	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCTATGGAGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTT AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTCAGTATAC TCCCCCAGGTTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGGAATCAAA	12
2F11; V <sub>H</sub>	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGCAGTT ATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACATGGCCGTATAT TACTGTGCGAAATGGAGATGGATGATGTTTGACTACTGGGGCCAAGG AACCTGGTCACCGTCTCGAGT	14
2F11(MT); V <sub>H</sub>	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGCAGTT ATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACATGGCCGTATAT TACTGTGCGAAATGGAGATGGATGATGTTTGACTACTGGGGCCAAGG AACCTGGTCACCGTCTCGAGT	16
3F2; V <sub>L</sub>	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTATCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTACCAAGTAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCAATGTGGGCTCCCGTAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTT AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTATTATGCT TCCCCCAGGTTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGGAATCAAA	18
3F2(YS); V <sub>L</sub>	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTACCAAGTAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCAATGTGGGCTCCCGTAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTT AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTATTATGCT TCCCCCAGGTTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGGAATCAAA	20

ES 2 534 085 T3

Constructo	SECUENCIA POLINUCLEÓTIDA	SEC ID nº
	AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTATTATGCT TCCCCGACGTTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGGAATCAAA	
3F2; V <sub>H</sub>	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGCAGTT ATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGTTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT TACTGTGCGAAAGGGTGGTTTGGTGGTTTTAACTACTGGGGCCAAGG AACCTGGTCACCGTCTCGAGT	22
3D9; V <sub>L</sub>	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCTATGGAGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGTTTC AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTCAGTTAT TCCCCCTACGTTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGGAATCAAA	24
3D9; V <sub>H</sub>	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGCAGTT ATGCTATGAGCTGGGTCCGCCAGACTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTGGTGTAGTACTGGTAGCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGTTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT TACTGTGCGAAAGGTTGGCTGGTCTTTTTGACTACTGGGGCCAAGG AACCTGGTCACCGTCTCGAGT	26
2D9(TA); V <sub>H</sub>	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGCAGTT ATGCTATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTGGTGTAGTACTGGTAGCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGTTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT TACTGTGCGAAAGGTTGGCTGGTCTTTTTGACTACTGGGGCCAAGG AACCTGGTCACCGTCTCGAGT	28
4G8; V <sub>L</sub>	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCCGCAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCATTGGGGCCTCCACCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGTTTC AGTGGCAGTGGATCCGGGACGGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTCAGTTAT TCCCCCTACGTTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGGAATCAAA	30
4G8; V <sub>H</sub>	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGCAGTT ATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGTTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT TACTGTGCGAAAGGGTGGCTGGGTAATTTTACTACTGGGGCCAAGG AACCTGGTCACCGTCTCGAGT	32
4B3; V <sub>L</sub>	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAA TTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCTATGGCGCCTACATCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGTTTC AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTCAGTTAT TCCCCCTACGTTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGGAATCAAA	34
4B3; V <sub>H</sub>	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGCAGTT ATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGTTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT TACTGTGCGAAAGGGTGGCTGGGTAATTTTACTACTGGGGCCAAGG AACCTGGTCACCGTCTCGAGT	36

ES 2 534 085 T3

Constructo	SECUENCIA POLINUCLEÓTIDA	SEC ID nº
4D6; V <sub>L</sub>	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAA CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCCAGGGCGCCTCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCC AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTCAGGTTAT TCCCCCTACGTTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGAAATCAAA	38
4D6; V <sub>H</sub>	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACTTTAGCAGTT ATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT TACTGTGCGAAAGGTTGGCTGGGTAATTTTACTACTGGGGCCAAGG AACCTGGTCACCGTCTCGAGT	40
2C6; V <sub>L</sub>	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCTATGGAGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCC AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGGCT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTCAGCAGAT TCCCCCTACGTTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGAAATCAAA	42
2C6; V <sub>H</sub>	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATCCACTTTAGCAGTT ATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTAGTGGGAGTGTGGTTATACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT TACTGTGCGAAAGGTTGGTTTGGGAATTTTACTACTGGGGCCAAGGA ACCCTGGTCACCGTCTCGAGT	44
5H5; V <sub>L</sub>	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCTATGGAGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCC AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTAATCAGAT TCCCCCTACGTTTCGGTCAGGGGACCAAAGTGAAATCAAA	46
5H5; V <sub>H</sub>	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACTTTAGCAGTT ATACCATGAGCTGGGTCCGCCGGTCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTAGTGGTGGTGGTAGGACATACTACGCAGACTCCG TGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTA CTGTGCGAAAGGTTGGTTTACGCCTTTTACTACTGGGGCCAAGGAA CCCTGGTCACCGTCTCGAGT	48
2C4; V <sub>L</sub>	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGTAA CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCTATGGTGCCTCCATTAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCA GTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTAATCAGATT CCCCCTACGTTTCGGTCAGGGGACCAAAGTGAAATCAAA	50
2C4; V <sub>H</sub>	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACTTTAGCAGTT ATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTAGCGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACT CCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACG CTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATA TTACTGTGCGAAAGGTTGGTTTACGCCTTTTACTACTGGGGCCAAGG AACCTGGTCACCGTCTCGAGT	52
2D9; V <sub>L</sub>	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCTATGGAGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCC	68

ES 2 534 085 T3

Constructo	SECUENCIA POLINUCLEÓTIDA	SEC ID nº
	AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTAATCAGAT TCCCCCTACGTTTCGGTCAGGGGACCAAAGTGAAATCAAA	
2D9; V <sub>H</sub>	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGCAGTT ATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTAGCGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACT CCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACG CTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATA TTACTGTGCGAAAGGTTGGTTTACGCCTTTTGACTACTGGGGCCAAGG AACCTGGTCACCGTCTCGAGT	70
4B8; V <sub>L</sub>	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCTATGGAGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGTTTC AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTCAGTTAT TCCCCCTACGTTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGAAATCAAA	72
4B8; V <sub>H</sub>	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGCAGTT ATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT TACTGTGCGAAAGGTTGGCTGGGTAATTTTGACTACTGGGGCCAAGG AACCTGGTCACCGTCTCGAGT	74
7A1; V <sub>L</sub>	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCTATGGAGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGTTTC AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTCAGCAGAT TCCCCCTACGTTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGAAATCAAA	76
7A1; V <sub>H</sub>	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGCAGTT ATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT TACTGTGCGAAAGGTTGGTTTGGGAATTTTGACTACTGGGGCCAAGGA ACCCTGGTCACCGTCTCGAGT	78
13C2; V <sub>L</sub>	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCTATGGAGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGTTTC AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTCAGTTAT TCCCCCTACGTTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGAAATCAAA	80
13C2; V <sub>H</sub>	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGCAGTT ATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT TACTGTGCGAAAGGTTGGCTGGGTCTTTTGACTACTGGGGCCAAGG AACCTGGTCACCGTCTCGAGT	82
13E8; V <sub>L</sub>	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCTATGGAGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGTTTC AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTCTGAATAT TCCCTCGACGTTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGAAATCAAA	84
13E8; V <sub>H</sub>	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG	86

ES 2 534 085 T3

Constructo	SECUENCIA POLINUCLEÓTIDA	SEC ID nº
	GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGCAGTT ATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT TACTGTGCGAAAGGTTGGTTGGTCCGTTTGACTACTGGGGCCAAGG AACCCCTGGTCACCGTCTCGAGT	
14C10; V <sub>L</sub>	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCTATGGAGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTT AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTCATATTAT TCCCCGACGTTCCGGCCAGGGGACCAAAGTGGAATCAAA	88
14C10; V <sub>H</sub>	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGCAGTT ATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT TACTGTGCGAAAGCTTGGATGGGGCCTTTTGACTACTGGGGCCAAGG AACCCCTGGTCACCGTCTCGAGT	90
17A11; V <sub>L</sub>	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCTATGGAGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTT AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTCGAATAT TCCCTCGACGTTCCGGCCAGGGGACCAAAGTGGAATCAAA	92
17A11; V <sub>H</sub>	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGCAGTT ATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT TACTGTGCGAAAGGTTGGTTGGTCCGTTTGACTACTGGGGCCAAGG AACCCCTGGTCACCGTCTCGAGT	94
19G1; V <sub>L</sub>	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTACAGTAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCAATGTGGGCTCCCGTAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTT AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTATTATGCT TCCCCGACGTTCCGGCCAGGGGACCAAAGTGGAATCAAA	122
19G1; V <sub>H</sub>	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGCAGTT ATGCGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCGATTATTAGTAGTGGTGGTCTCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT TACTGTGCGAAAGGTTGGTTGGTCCGTTTAACTACTGGGGCCAAGG AACCCCTGGTCACCGTCTCGTCC	124
20G8; V <sub>L</sub>	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTACAGTAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCAATGTGGGCTCCCGTAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTT AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTATTATGCT TCCCCGACGTTCCGGCCAGGGGACCAAAGTGGAATCAAA	126
20G8; V <sub>H</sub>	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGCAGTT ATGCAATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTATTGGGAGTGGTAGTCGTACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGC	128



ES 2 534 085 T3

Constructo	SECUENCIA POLINUCLEÓTIDA	SEC ID nº
	TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT TACTGTGCGAAAGGGTGGTTTGGTGGTTTTAACTACTGGGGCCAAGG AACCCCTGGTCACCGTCTCGTCC	
4B9; V <sub>L</sub>	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTACCAGTAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCAATGTGGGCTCCCGTAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTT AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTATTATGCT TCCCCGACGTTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGGAATCAAA	130
4B9; V <sub>H</sub>	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGCAGTT ATGCTATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTATTGGTAGTGGTGTAGCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT TACTGTGCGAAAGGGTGGTTTGGTGGTTTTAACTACTGGGGCCAAGG AACCCCTGGTCACCGTCTCGTCC	132
5B8; V <sub>L</sub>	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTACCAGTAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCAATGTGGGCTCCCGTAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTT AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTATTATGCT TCCCCGACGTTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGGAATCAAA	134
5B8; V <sub>H</sub>	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGCAGTT ATGCTATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTTGGGGTGGTGGTGTAGCACATACTACGCAGACTC CCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGC CTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATA TTACTGTGCGAAAGGGTGGTTTGGTGGTTTTAACTACTGGGGCCAAG GAACCCTGGTCACCGTCTCGTCC	136
5F1; V <sub>L</sub>	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTACCAGTAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCAATGTGGGCTCCCGTAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTT AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTATTATGCT TCCCCGACGTTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGGAATCAAA	138
5F1; V <sub>H</sub>	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGCAGTT ATGCTATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTATTAGTAGTGGGCTAGCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT TACTGTGCGAAAGGGTGGTTTGGTGGTTTTAACTACTGGGGCCAAGG AACCCCTGGTCACCGTCTCGTCC	140
14B3; V <sub>L</sub>	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTACCAGTAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCAATGTGGGCTCCCGTAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTT AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTATTATGCT TCCCCGACGTTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGGAATCAAA	142
14B3; V <sub>H</sub>	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGCAGTT ATGCTATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTTGGCTAGTGGTGTAGCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT TACTGTGCGAAAGGGTGGTTTGGTGGTTTTAACTACTGGGGCCAAGG AACCCCTGGTCACCGTCTCGTCC	144
16F1; V <sub>L</sub>	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG	146

ES 2 534 085 T3

Constructo	SECUENCIA POLINUCLEÓTIDA	SEC ID nº
	GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTACCAGTAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCAATGTGGGCTCCCGTAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTT AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTATTATGCT TCCCCGACGTTCCGGCCAGGGGACCAAAGTGGAATCAAA	
16F1; V <sub>H</sub>	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGCAGTT ATGCTATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGGTATTATTGGTAGTGGTGGTATCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT TACTGTGCGAAAGGGTGGTTTGGTGGTTTTAACTACTGGGGCCAAGG AACCTGGTCCCGTCTCGTCC	148
16F8; V <sub>L</sub>	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTACCAGTAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCAATGTGGGCTCCCGTAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTT AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTATTATGCT TCCCCGACGTTCCGGCCAGGGGACCAAAGTGGAATCAAA	150
16F8; V <sub>H</sub>	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGCAGTT ATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTCTTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT TACTGTGCGAAAGGGTGGTTTGGTGGTTTTAACTACTGGGGCCAAGG AACCTGGTCCCGTCTCGTCC	152
O3C9; V <sub>L</sub>	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTACCAGTAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCAATGTGGGCTCCCGTAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTT AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTATTATGCT TCCCCGACGTTCCGGCCAGGGGACCAAAGTGGAATCAAA	154
O3C9; V <sub>H</sub>	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGCAGTT TTGCCATGAGCTGGGTCCGTCAGTCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTATTGGTAGTGGTAGTAACACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT TACTGTGCGAAAGGGTGGTTTGGTGGTTTTAACTACTGGGGCCAAGG AACCTGGTCCCGTCTCGTCC	156
O2D7; V <sub>L</sub>	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTACCAGTAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCAATGTGGGCTCCCGTAGGGCCACTGGCACCCCAGACAGGTTT AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTATTATGCT TCCCTCCGACGTTCCGGCCAGGGGACCAAAGTGGAATCAAA	158
O2D7; V <sub>H</sub>	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGCAGTT ATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT TACTGTGCGAAAGGGTGGTTTGGTGGTTTTAACTACTGGGGCCAAGG AACCTGGTCCCGTCTCGTCC	160
28H1; V <sub>L</sub>	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCCGAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCATTGGGGCCTCCACCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTT AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT	162

ES 2 534 085 T3

Constructo	SECUENCIA POLINUCLEÓTIDA	SEC ID nº
	GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTCAGGTTAT TCCCCCTACGTTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGAAATCAAA	
28H1; V <sub>H</sub>	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGCAGTC ATGCTATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTTGGGCTAGTGGGGAGCAATACTACGCAGACTCCG TGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTA CTGTGCGAAAGGGTGGCTGGTAATTTTACTACTGGGGCCAAGGAA CCCTGGTCACCGTCTCGAGT	164
22A3; V <sub>L</sub>	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTACCAGTAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCAATGTGGGCTCCCGTAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGTTT AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTATTATGCT TCCCCGACGTTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGAAATCAAA	166
22A3; V <sub>H</sub>	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGCAGTT ATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTATTGGTAGTGGTAGTATCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT TACTGTGCGAAAGGGTGGTTTGGTGGTTTTAACTACTGGGGCCAAGG AACCTGGTCACCGTCTCGAGT	168
29B11; V <sub>L</sub>	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTACCAGTAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCAATGTGGGCTCCCGTAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGTTT AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTATTATGCT TCCCCGACGTTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGAAATCAAA	170
29B11; V <sub>H</sub>	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGCAGTT ATGCTATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTATTGGTAGTGGTGGTATCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT TACTGTGCGAAAGGGTGGTTTGGTGGTTTTAACTACTGGGGCCAAGG AACCTGGTCACCGTCTCGAGT	172
23C10; V <sub>L</sub>	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCCGCAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCATTGGGGCCTCCACCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGTTT AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTATTATGCT TCCCCCTACGTTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGAAATCAAA	174
23C10; V <sub>H</sub>	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGCAGTT CTGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTAGTACTAATGGTAATTATACATACTACGCAGACTCC GTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCT GTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATT ACTGTGCGAAAGGGTGGCTGGTAATTTTACTACTGGGGCCAAGGA ACCCTGGTCACCGTCTCGAGT	176
2B10_C3B6; V <sub>L</sub>	GATATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTCCGA GACCGGGTCACCATCACCTGCCGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGA TTTAGGCTGGTACCAGCAGAAAGCCAGGGAAAGCCCTAAGCGCCTGA TCTATGCTGCATCCAGTTTGCAGAGTGGCGTCCCATCAAGGTTACGCG GCAGTGGATCCGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCTTGCAG CCTGAAGATTTTGCCACCTATTACTGCTTGCAGAATGGTCTGCAGCCC GCGACGTTTGGCCAGGGCACCAAAGTCGAGATCAAG	178
2B10_C3B6; V <sub>H</sub>	CAGGTGCAATTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTC CTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCCGGAGGCACATTCAGCAGCT	180

ES 2 534 085 T3

Constructo	SECUENCIA POLINUCLEÓTIDA	SEC ID nº
	ACGCTATAAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTCGAGTG GATGGGAGCTATCATCCCGATCCTTGGTATCGCAAACACTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGGGTCACCATTACTGCAGACAAATCCACGAGCACAG CCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACCGCCGTGTAT TACTGTGCGAGACTGTACGGTTACGCTTACTACGGTGCTTTTGACTAC TGGGGCCAAGGGACCACCGTGACCGTCTCCTCA	
2B10_6A12; V <sub>L</sub>	GATATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTGCGGA GACCGGGTCACCATCACCTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGA TTTAGGCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGA TCTATGCTGCATCCAGTTTGCAGAGTGGCGTCCCATCAAGGTTTCAGCG GCAGTGGATCCGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCTTGCAG CCTGAAGATTTTGCCACCTATTACTGCTTGCAGAATGGTCTGCAGCCC GCGACGTTTGGCCAGGGCACCAAAGTCGAGATCAAG	182
2B10_6A12; V <sub>H</sub>	CAGGTGCAATTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTC CTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCCGGAGGCACATTCAGCAGCT ATGCTATAAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTCGAGTG GATGGGAGTGATCATCCCTATCCTTGGTACCGCAAACACTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGGGTCACCATTACTGCAGACAAATCCACGAGCACAG CCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACCGCCGTGTAT TACTGTGCGAGACTGTACGGTTACGCTTACTACGGTGCTTTTGACTAC TGGGGCCAAGGGACCACCGTGACCGTCTCCTCA	184
2B10_C3A6; V <sub>L</sub>	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTCCTCCCTGTCTGCATCTGTGCGGA GACCGGGTCACCATCACCTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTGTAATGT TTTAGGCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGA TCTATGATTTCGTCCAGTTTGCAGAGTGGCGTCCCATCAAGGTTTCAGCG GCGGTGGATCCGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCTTGCAG CCTGAAGATTTTGCCACCTATTACTGCTTGCAGAATGGTCTGCAGCCC GCGACGTTTGGCCAGGGCACCAAAGTCGAGATCAAG	186
2B10_C3A6; V <sub>H</sub>	CAGGTGCAATTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTC CTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCCGGAGGCACATTCAGCAGCT ACGCTATAAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTCGAGTG GATGGGAGGGATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACACTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGGGTCACCATTACTGCAGACAAATCCACGAGCACAG CCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACCGCCGTGTAT TACTGTGCGAGACTGTACGGTTACGCTTACTACGGTGCTTTTGACTAC TGGGGCCAAGGGACCACCGTGACCGTCTCCTCA	188
2B10_D1A2_wt; V <sub>L</sub>	GATATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTGCGGA GACCGGGTCACCATCACCTGCCGGGCAAGTCAGGGGATTGTAATGT TTTAGGCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGA TCTATGATGCTTACAGCTTGCAGAGTGGCGTCCCATCAAGGTTTCAGCG GCGGTGGATCCGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCTTGCAG CCTGAAGATTTTGCCACCTATTACTGCTTGCAGAATGGTCTGCAGCCC GCGACGTTTGGCCAGGGCACCAAAGTCGAGATCAAG	190
2B10_D1A2_wt; V <sub>H</sub>	CAGGTGCAATTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTC CTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCCGGAGGCACATTCAGCAGCT ACGCTATAAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTCGAGTG GATGGGAGGGATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACACTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGGGTCACCATTACTGCAGACAAATCCACGAGCACAG CCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACCGCCGTGTAT TACTGTGCGAGACTGTACGGTTACGCTTACTACGGTGCTTTTGACTAC TGGGGCCAAGGGACCACCGTGACCGTCTCCTCA	192
2B10_D1A2_VD; V <sub>L</sub>	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTGCGGA GACCGGGTCACCATCACCTGCCGGGCAAGTCAGGGGATTGTAATGA TTTAGGCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGA TCTATGATGCTTACAGCTTGCAGAGTGGCGTCCCATCAAGGTTTCAGCG GCGGTGGATCCGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCTTGCAG CCTGAAGATTTTGCCACCTATTACTGCTTGCAGAATGGTCTGCAGCCC GCGACGTTTGGCCAGGGCACCAAAGTCGAGATCAAG	194
2B10_D1A2_VD; V <sub>H</sub>	CAGGTGCAATTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTC CTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCCGGAGGCACATTCAGCAGCT ACGCTATAAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTCGAGTG GATGGGAGGGATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACACTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGGGTCACCATTACTGCAGACAAATCCACGAGCACAG CCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACCGCCGTGTAT TACTGTGCGAGACTGTACGGTTACGCTTACTACGGTGCTTTTGACTAC TGGGGCCAAGGGACCACCGTGACCGTCTCCTCA	196

ES 2 534 085 T3

Constructo	SECUENCIA POLINUCLEÓTIDA	SEC ID nº
	TACTGTGCGAGACTGTACGGTTACGCTTACTACGGTGCTTTTACTAC TGGGGCCAAGGGACCACCGTGACCGTCTCCTCA	
2B10_07D8; V <sub>L</sub>	GATATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTGCGGA GACCGGGTCACCATCACCTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTTCGTAATGT TTTAGGCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGA TCTATGATGTGTCCAGTTTGCAGAGTGGCGTCCCATCAAGGTTTCAGCG GCGGTGGATCCGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCTTGCAG CCTGAAGATTTTGCCACCTATTACTGCTTGCAGAATGGTCTGCAGCCC GCGACGTTTGGCCAGGGCACCAAGTCGAGATCAAG	198
2B10_07D8; V <sub>H</sub>	CAGGTGCAATTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTC CTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCCGGAGGCACATTCAGCAGCT ACGCTATAAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTCGAGTG GATGGGAGGGATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAATACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGGGTCACCATTACTGCAGACAAATCCACGACAGCAG CCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACCGCCGTGTAT TACTGTGCGAGACTGTACGGTTACGCTTACTACGGTGCTTTTACTAC TGGGGCCAAGGGACCACCGTGACCGTCTCCTCA	200
2B10_01F7; V <sub>L</sub>	GATATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTGCGGA GACCGGGTCACCATCACCTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTTCGTAATGT TTTAGGCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGA TCTATGATGCGTCCAGTTTGCAGAGTGGCGTCCCATCAAGGTTTCAGC GGCGGTGGATCCGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCTTGCAG GCCTGAAGATTTTGCCACCTATTACTGCCTGCAGAATGGTCTGCAGCC CGCGACGTTTGGCCAGGGCACCAAGTCGAGATCAAG	202
2B10_01F7; V <sub>H</sub>	CAGGTGCAATTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTC CTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCCGGAGGCACATTCAGCAGCT ACGCTATAAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTCGAGTG GATGGGAGGGATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAATACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGGGTCACCATTACTGCAGACAAATCCACGACAGCAG CCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACCGCCGTGTAT TACTGTGCGAGACTGTACGGTTACGCTTACTACGGTGCTTTTACTAC TGGGGCCAAGGGACCACCGTGACCGTCTCCTCA	204
2B10_6H10; V <sub>L</sub>	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTGCGGA GACCGGGTCACCATCACCTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTTCGTAATGT TTTAGGCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGA TCCAGGCTGCTACCAGTTTGCAGAGTGGCGTCCCATCAAGGTTTCAGC GGCGGTGGATCCGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCTTGCAG GCCTGAAGATTTTGCCACCTATTACTGCTTGCAGAATGGTCTGCAGCC CGCGACGTTTGGCCAGGGCACCAAGTCGAGATCAAG	206
2B10_6H10; V <sub>H</sub>	CAGGTGCAATTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTC CTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCCGGAGGCACATTCAGCAGCT ACGCTATAAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTCGAGTG GATGGGAGGGATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAATACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGGGTCACCATTACTGCAGACAAATCCACGACAGCAG CCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACCGCCGTGTAT TACTGTGCGAGACTGTACGGTTACGCTTACTACGGTGCTTTTACTAC TGGGGCCAAGGGACCACCGTGACCGTCTCCTCA	208
MHLG1; V <sub>H</sub>	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGCG GGTCCCTGCGGCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACATTTAGCAACT ATTGGATGAAGTGGGTGCGGCAGGCTCCTGGAAGGGCCTCGAGTG GGTGGCCGAGATCAGATTGAAATCCAATAACTTCGGAAGATATTACGC TGCAAGCGTGAAGGGCCGGTTCAACATCAGCAGAGATGATTCCAAGA ACACGCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAAGACCGAGGATACGGCC GTGTATTACTGTACCACATACGGCAACTACGTTGGGCACTACTTCGAC CACTGGGGCCAAGGGACCACCGTCACCGTCTCCAGT	258
KV9; V <sub>L</sub>	GATATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTTCTGTCTGCATCTGTGGGC GACCGGGTCACCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGTGGATACTAA CGTGGCTTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGCAGGCACCTAAGCCTCTG ATCTATTCCGCATCCTACCAGTACACTGGCGTCCCATCAAGGTTTCAGC GGCAGTGGATCCGGGACAGAGTTCACTCTCACAATCTCAAGCCTGCA ACCTGAAGATTTCCGAACCTTACTACTGTCAACAGTACAATAGTTACCCT CTGACGTTCCGGCGGAGGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGTACG	260
MHLG; V <sub>H</sub>	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGCG GGTCCCTGCGGCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACATTTAGCAACT	262

Constructo	SECUENCIA POLINUCLEÓTIDA	SEC ID nº
	ATTGGATGAACTGGGTGCGGCAGGCTCCTGGAAAGGGCCTCGAGTG GGTGGCCGAGATCAGATTGAAATCCAATAACTTCGGAAGATATTACGC TGCAAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCAGAGATGATTCCAAGA ACACGCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAAGACCGAGGATACGGCC GTGTATTACTGTACCACATACGGCAACTACGTTGGGCACTACTTCGAC CACTGGGGCCAAGGGACCACCGTCACCGTCTCCAGT	
KV1; V <sub>L</sub>	GATATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTTCTGTCTGCATCTGTGGCGA CCGGGTCACCATCACCTGCAGGGCCAGTCAGAATGTGGATACTAAGTCTAG CTTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGAAAGCACCTAAGCTCCTGATCTATTTCG GCATCCTACCGTTACACTGGCGTCCCATCAAGGTTGAGCGGCAGTGGATC CGGGACAGAGTTCACTCTCACAATCTCAAGCCTGCAACCTGAAGATTTTCG CAACTTACTACTGTCAACAGTACAATAGTTACCCCTCTGACGTTGCGCGGA GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGTACGGTG	270
KV7; V <sub>L</sub>	GATATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTTCTGTCTGCATCTGTGGGC GACCGGGTCACCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGTGGATACTAA CGTGGCTTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGAAAGCACCTAAGCCTCTGA TCTATTGCGCATCCTACCGGTACACTGGCGTCCCATCAAGGTTGAGCG GCAGTGGATCCGGGACAGAGTTCACTCTCACAATCTCAAGCCTGCAA CCTGAAGATTTGCAACTTACTACTGTCAACAGTACAATAGTTACCCCTC TGACGTTGCGCGGAGGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGTACGGTG	272

TABLA 7:

Constructo	SECUENCIA POLINUCLEÓTIDA	SEC ID nº
Ectodominio de FAP humana+etiqueta poli-lys+etiqueta his <sub>6</sub>	CGCCCTTCAAGAGTTCATAACTCTGAAGAAAATACAATGAGAGCACTC ACACTGAAGGATATTTTTAAATGGAACATTTTTCTTATAAAACATTTTTTCC AAACTGGATTTTCAGGACAAGAATATCTTCATCAATCTGCAGATAACAAT ATAGTACTTTATAATATTGAAACAGGACAATCATATACCATTTTGAGTAA TAGAACCATGAAAAGTGTGAATGCTTCAAATTACGGCTTATCACCTGAT CGGCAATTTGTATATCTAGAAAAGTATTATTCAAAGCTTTGGAGATACT CTTACACAGCAACATATTACATCTATGACCTTAGCAATGGAGAAATTTGT AAGAGGAAATGAGCTTCTCGTCCAATTCAGTATTTATGCTGGTCGCC TGTTGGGAGTAAATTAGCATATGTCTATCAAAAACAATATCTATTTGAAA CAAAGACCAGGAGATCCACCTTTTCAAATAACATTTAATGGAAGAGAA AATAAAATATTTAATGGAATCCCAGACTGGGTTTATGAAGAGGAAATGC TTGCTACAAAATATGCTCTCTGGTGGTCTCCTAATGGAAAATTTTTGGC ATATGCGGAATTTAATGATACCGGATATACCAGTTATTGCCTATTCCTAT TATGGCGATGAACAATATCCTAGAACAAATAAATATTCATACCCAAAGG CTGGAGCTAAGAATCCCGTTGTTCCGATATTTATTATCGATACCACTTA CCCTGCGTATGTAGGTCCCCAGGAAGTGCCTGTTCCAGCAATGATAG CCTCAAGTGATTATTTTCAAGTTGGCTCACGTGGGTTACTGATGAAC GAGTATGTTTGCAGTGGCTAAAAAGAGTCCAGAATGTTTTCGGTCCCTGT CTATATGTGACTTCAGGGAAAGACTGGCAGACATGGGATTGTCCAAAGA CCCAGGAGCATATAGAAGAAAGCAGAACTGGATGGGCTGGTGGATTCT TTTGTTC AACACCAGTTTTTTCAGCTATGATGCCATTTTCGATAAAAA TATTTAGTGACAAGGATGGCTACAAACATATTCACTATATCAAAGACAC TGTGGAAAATGCTATTCAAATTACAAGTGGCAAGTGGGAGGCCATAAA TATATTCAGAGTAACACAGGATTCAGTGTATTTATTCTAGCAATGAATTT GAAGAATACCCTGGAAGAAGAAACATCTACAGAATTAGCATTGGAAGC TATCCTCCAAGCAAGAAGTGTGTTACTTGCCATCTAAGGAAAGAAAGG TGCCAATATTACACAGCAAGTTTCAGCGACTACGCCAAGTACTATGCA CTTGCTGTCTACGGCCAGGCATCCCCATTTCCACCCTTCATGATGGA CGCACTGATCAAGAAATTTAAATCCTGGAAGAAAACAAGGAATTGGAA AATGCTTTGAAAAATATCCAGCTGCCTAAAGAGGAAATTAAGAACTTG AAGTAGATGAAATTAATTTATGGTACAAGATGATTCTTCTCCTCAATT TGACAGATCAAAGAAGTATCCCTTGCTAATTCAAGTGTATGGTGGTCC CTGCAGTCAGAGTGTAAAGTCTGTATTTGCTGTTAATTGGATATCTTAT CTTGCAAGTAAGGAAGGGATGGTCAATGCTTGGTGGATGGTTCGAGG AACAGCTTTCCAAGGTGACAAACTCCTCTATGCAGTGTATCGAAAGCT GGGTGTTTATGAAGTTGAAGACCAGATTACAGCTGTCAGAAAATTCAT AGAAATGGGTTTCATTGATGAAAAAAGAATAGCCATATGGGGCTGGTC CTATGGAGGATACGTTTCATCACTGGCCCTTGCATCTGGAACCTGGTCT TTTCAAATGTGGTATAGCAGTGGCTCCAGTCTCCAGCTGGGAATATTA CGCGTCTGTCTACACAGAGAGATTGATGGGTCTCCCAACAAGGATGA TAATCTTGAGCACTATAAGAATTCAACTGTGATGGCAAGAGCAGAATAT	54

Constructo	SECUENCIA POLINUCLEÓTIDA	SEC ID nº
	<p>TTCAGAAATGTAGACTATCTTCTCATCCACGGAACAGCAGATGATAAT                      GTGCACTTTCAAACCTCAGCACAGATTGCTAAAGCTCTGGTTAATGCA                      CAAGTGGATTTCCAGGCAATGTGGTACTCTGACCAGAACCACGGCTTA                      TCCGGCCTGTCCACGAACCACTTATACCCACATGACCCACTTCCTA                      AAGCAGTGTCTCTTTGTGTCAGACGGCAAAAAGAAAAAGAAAAAGGGC                      CACCACCATCACCATCAC</p>	
<p>Ectodominio de                      FAP                      murina+etiqueta                      poli-lys+etiqueta                      his<sub>6</sub></p>	<p>CGTCCCTCAAGAGTTTACAAACCTGAAGGAAACACAAAAGAGAGCTCTT                      ACCTTGAAGGATATTTTAAATGGAACATTCTCATATAAAAACATATTTTCC                      CAACTGGATTTCCAGAACAAGAATATCTTCATCAATCTGAGGATGATAAC                      ATAGTATTTTATAATATTGAAACAAGAGAATCATATATCATTTTGAGTAA                      TAGCACCATGAAAAGTGTGAATGCTACAGATTATGGTTTGTACCTGA                      TCGGCAATTTGTGTATCTAGAAAGTGATTATTCAAAGCTCTGGCGATAT                      TCATACACAGCGACATACTACATCTACGACCTTCAGAATGGGGAATTT                      GTAAGAGGATACGAGCTCCCTCGTCCAATTCAGTATCTATGCTGGTCCG                      CCTGTTGGGAGTAAATTAGCATATGTATATCAAAACAATATTTATTTGA                      AACAAAGACCAGGAGATCCACCTTTTCAAATAACTTATACTGGAAGAG                      AAAATAGAATATTTAATGGAATACCAGACTGGGTTTATGAAGAGGAAAT                      GCTTGCCACAAAATATGCTCTTTGGTGGTCTCCAGATGGAAAATTTTGG                      GCATATGTAGAATTTAATGATTGAGATATACCAATTATTGCCTATTCTTA                      TTATGGTGATGGACAGTATCCTAGAACTATAAATATTCCATATCCAAAG                      GCTGGGGCTAAGAATCCGGTTGTTGTTGTTTTATTGTTGACACCAC                      TACCCTCACCACGTGGGCCAATGGAAGTGCCAGTTCAGAAATGAT                      AGCCTCAAGTGACTATTATTTAGCTGGCTCACATGGGTGTCCAGTGA                      ACGAGTATGCTTGCAGTGGCTAAAAGAGTGCAGAATGTCTCAGTCTCT                      GTCTATATGTGATTTCCAGGGAAGACTGGCATGCATGGGAATGTCCAAA                      GAACCAGGAGCATGTAGAAGAAAGCAGAACAGGATGGGCTGGTGGAT                      TCTTTGTTTCGACACCAGCTTTTAGCCAGGATGCCACTTCTTACTACAA                      AATATTTAGCGACAAGGATGGTTACAAACATATTCATACATCAAAGAC                      ACTGTGGAAAATGCTATTCAAATTACAAGTGGCAAGTGGGAGCCATA                      TATATATTTCCGCGTAACACAGGATTCATGTTTTATTCTAGCAATGAAT                      TTGAAGGTTACCCTGGAAGAAGAAACATCTACAGAATTAGCATTGGAA                      ACTCTCCTCCGAGCAAGAAGTGTGTTACTTGCCATCTAAGGAAAGAAA                      GGTGCCAATATTACACAGCAAGTTTCAGCTACAAAGCCAAGTACTATG                      CACTCGTCTGCTATGGCCCTGGCCTCCCCATTTCCACCCTCCATGATG                      GCCGCACAGACCAAGAAATACAAGTATTAGAAGAAAACAAAGAAGTGG                      AAAATTTCTGAGAAATATCCAGCTGCCTAAAGTGGAGATTAAGAACG                      TCAAAGACGGGGGACTGACTTTCTGGTACAAGATGATTCTGCCTCCTC                      AGTTTGACAGATCAAAGAAGTACCCTTTGCTAATTCAAGTGTATGGTG                      GTCCTTGTAGCCAGAGTGTAAAGTCTGTGTTTGTGTTAATTGGATAAC                      TTATCTCGCAAGTAAGGAGGGGATAGTCATTGCCCTGGTAGATGGTC                      GGGGCACTGCTTTCCAAGGTGACAAATTCCTGCATGCCGTGTATCGAA                      AACTGGGTGTATATGAAGTTGAGGACCAGCTCACAGCTGCAGAAAAT                      TCATAGAAATGGTTTTATTGATGAAGAAAGAATAGCCATATGGGGCT                      GGTCTACGGAGGTTATGTTTCATCCCTGGCCCTTGCATCTGGAAGT                      GTCTTTTCAAATGTGGCATAGCAGTGGCTCCAGTCTCCAGCTGGGAAT                      ATTACGCATCTATCTACTCAGAGAGATTCATGGGCCTCCCAACAAAGG                      ACGACAATCTCGAACACTATAAAAATTCAACTGTGATGGCAAGAGCAG                      AATATTTCCAGAAATGTAGACTATCTTCTCATCCACGGAACAGCAGATGA                      TAATGTGCACTTTCCAGAACTCAGCACAGATTGCTAAAGCTTTGGTTAAT                      GCACAAGTGGATTTCCAGGCGATGTGGTACTCTGACCAGAACCATGG                      TATATTATCTGGGCGCTCCAGAAATCATTATATACCCACATGACGCAC                      TTCCTCAAGCAATGCTTTTCTTTATCAGACGGCAAAAAGAAAAAGAAA                      AGGGCCACCACCATCACCATCAC</p>	<p>56</p>
<p>TNC-A2                      humano+etiqueta                      avi+etiqueta his<sub>6</sub></p>	<p>GCGTCCACCGGGGAAACCCCGAACCTGGGCGAAGTGGTGGTGGCGG                      AAGTGGGTTGGGATGCGCTGAAACTGAACTGGACCGCGCCGGAAGG                      CGCGTATGAATATTTTTTATCCAGGTGCAGGAAGCGGATACCGTTGA                      AGCGGCGCAGAACCTGACCGTTCCGGGCGGTCTGCGTAGCACCAGT                      CTGCCGGCCTGAAAGCGGCGACCCATTATACCATTACCATCCGTGG                      GGTGACCCAGGATTTTAGCACCACCCCGCTGTCTGTGGAAGTGTGTA                      CCGCTAGCGGCCTGAACGACATCTTCGAGGCTCAGAAAATCGAATGG                      CACGAAGGTACCCATCACCATCACCACCAC</p>	<p>58</p>
<p>TNC-A1                      humano+etiqueta                      avi+etiqueta his<sub>6</sub></p>	<p>GAACAAGCCCTGAGCTGGAAAACCTCACCGTGAAGTGGGTTGGCTG                      GGATGGCCTCAGACTCACTGGACCGCGGCTGACCAGGCCTATGAGC                      ACTTTATCATTGAGGTGCAGGAGGCCAACAAGGTGGAGGCAGCTCGG</p>	<p>60</p>

Constructo	SECUENCIA POLINUCLEÓTIDA	SEC ID nº
	AACCTCACCGTGCCTGGCAGCCTTCGGGGCTGTGGACATACCGGGCCCT CAAGGCTGCTACGCCTTATACAGTCTCCATCTATGGGGTGATCCAGG GCTATAGAACACCAGTGCTCTCTGCTGAGGCCCTCCACAGCTAGCGGC CTGAACGACATCTTCGAGGCTCAGAAAATCGAATGGCACGAAGGTAC CCATCACCATCACCACCAC	
TNC-A1 murino+etiqueta avi+etiqueta his <sub>6</sub>	ATTCAGAATTCGGATCCAGCACCGAAGAAGTGCCGAGCCTGGAAAA CCTGACCGTGACCGAAGCGGGCTGGGATGGCCTGCGTCTGAACTGG ACCGCGGATGATCTGGCCTATGAATATTTTGTGATCCAGGTGCAGGAA GCGAACAACTGTTGAAACCGCGCATAACTTTACCGTGCCGGGCAATCT GCGTGCGGCGGATATTCCGGGCCTGAAAGTGGCGACCAGCTATCGT GTGAGCATTTATGGCGTGGCGCGTGGCTATCGTACCCCGTTCTGAG CGCGGAAACCAGCACCGCTAGCGGCCTGAACGACATCTTCGAGGCTC AGAAAATCGAATGGCAGCAAGGTACCCATCACCATCACCACCAC	62
TNC-A4 humano+etiqueta avi+etiqueta his <sub>6</sub>	GAAGATCTGCCGACGCTGGCGATCTGGCCGTGAGCGAAGTGGGCT GGGATGGCCTGCGTCTGAACTGGACCGCGCGGATAACCGTATGA ACATTTTGTGATTCAGGTGCAGGAAGTGAACAAAGTTGAAGCGGCGCA GAACCTGACCTGCCGGGCAGCCTGCGTGCGGTGGATATTCCGGGC CTGGAAGCGGCGACCCCGTATCGTGTGAGCATCTATGGCGTGATTCCG TGGCTATCGTACCCCGTTCTGAGCGCGGAAGCGAGCACCCGCTAGC GGCCTGAACGACATCTTCGAGGCTCAGAAAATCGAATGGCAGCAAGG TACCCATCACCATCACCACCAC	64
TNC-A4 murino+etiqueta avi+etiqueta his <sub>6</sub>	ATTCAGAATTCGGATCCCTGACCGAAGATCTGCCGACGCTGGGCGG TCTGAGCGTGACCGAAGTGAGCTGGGATGGCCTGACCTGAACTGGA CCACCGATGATCTGGCCTATAAACATTTTGTGGTGCAGGTGCAGGAAG CGAACAACTGTTGAAGCGGCGCAGAACCTGACCGTTCGGGTAGCCTG CGTGCGGTGGATATTCCGGGCCTGAAAGCGGATAACCCCGTATCGTGT GAGCATTTATGGCGTGATTGAGGGCTATCGTACCCCGATGCTGTCTAC CGATGTGAGCACCGCTAGCGGCCTGAACGACATCTTCGAGGCTCAGA AAATCGAATGGCAGCAAGGTACCCATCACCATCACCACCAC	66

TABLA 8.

Constructo	SECUENCIA POLINUCLEÓTIDA	SEC ID nº
Fab de cadena pesada derivado del anticuerpo monoclonal L19- variante C125A de Fab de cadena pesada de IL2 derivado del anticuerpo monoclonal L19	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGTT TTTCGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCATCTATTTCCGGTAGTTCGGGTACCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCGC TGATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT TACTGTGCGAAACCGTTTCCGTATTTTACTACTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC CCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTG GAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTC CTACAGTCCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCCGTGCC CTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACA AGCCCAGCAACACCAAGGTGGATAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGT GACTCCGGCGGAGGAGGGAGCGGCGGAGGTGGCTCCGGAGGTGGC GGAGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACACAGCTACAACCTGGAG CATTTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATGGAATTAATAATTACAA GAATCCCAAACCTACCAGGATGCTCACATTTAAGTTTTACATGCCCAA GAAGGCCACAGAAGTAAACATCTTCAGTGTCTAGAAGAAGAAGTCAA ACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGCAAACCTTTCACTTA AGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTAATAGTTCTGGAACCTA AAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATATGCTGATGAGACAGCA ACCATTGTAGAATTTCTGAACAGATGGATTACCTTTGCCCAAAGCATCA TCTCAACACTGACTTCCGGCGGAGGAGGATCCGGCGGAGGTGGCTCT GGCGGTGGCGGAGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGG TACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT ACCTTTAGCAGTTTTTTCGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAA GGGGCTGGAGTGGGTCTCATCTATTTCCGGTAGTTCCGGTACCACAT ACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAAT TCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGA CACGGCCGTATATTACTGTGCGAAACCGTTTCCGTATTTTACTACTG GGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACCAAGGGC	108



ES 2 534 085 T3

Constructo	SECUENCIA POLINUCLEÓTIDA	SEC ID nº
	CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACA CCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTG CAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGATAAGAAAAGTTG AGCCCAAATCTTGTGACTGA	
Fab de cadena ligera derivado del anticuerpo monoclonal L19	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCTATTATGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCA GTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGACGGGTCTGATT CCTCCGACGTTTCGGCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGT GGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAG AGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTA ACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTAC AGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACA CAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCG TCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG	109
scFv derivado del anticuerpo monoclonal L19- líker de 8 aminoácidos- variante C125A de IL2	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGTT TTTTCGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCATCTATTTCCGGTAGTTCGGGTACCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT TACTGTGCGAAACCGTTTTCCGTATTTTACTACTGGGGCCAGGGAAAC CTGGTCACCGTCTCGAGTAGCGGGCAGGAGCGGGGCTAGGAAAA TTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGAAAA GAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTAC TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCAT CTATTATGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTACAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGACGGGTCTGATTCTC CCGACGTTCCGGCAAGGGACCAAGGTGGAAATCTCCGTGCTCTTTC CTCATCGGGTAGTAGCTCTTCCGGCTCATCGTCCTCCGGAGCACCTA CTTCAAGTTCTACAAAGAAAACACAGCTACAACCTGGAGCATTTACTGCT GGATTTACAGATGATTTTGAATGGAATTAATAATTACAAGAATCCAAA CTCACCAGGATGCTCACATTTAAGTTTTACATGCCAAGAAGGCCACA GAACTGAAACATCTTCAGTGTCTAGAAGAAGAACTCAAACCTCTGGAG GAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGCAAAAACCTTTCACTTAAGACCCAGG GACTTAATCAGCAATATCAACGTAATAGTTCTGGAATAAAGGATCT GAAACAACATTCATGTGTGAATATGCTGATGAGACAGCAACCATTGTA GAATTTCTGAACAGATGGATTACCTTTGCCCAAAGCATCATCTCAACAC TGACTTGA	110
ADN de F16- diacuerpo-IL2	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCCGGT ATGGTATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTAGCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT TACTGTGCGAAAGCGCATAATGCTTTTACTACTGGGGCCAGGGAAAC CCTGGTCACCGTGTGAGTGTAGCGGGCGGATCGTCTGAGCTGACTC AGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCCTTGGGACAGACAGTCAGGATCACA TGCCAAGGAGACAGCCTCAGAAGCTATTATGCAAGCTGGTACCAGCA GAAGCCAGGACAGGCCCTGTACTTGTCTATGGTAAAAACAACCCG GCCCTCAGGGATCCCAGACCGATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGAAAA CAGCTTCTTGACCATCACTGGGGCTCAGGCGGAAGATGAGGCTGAC TATTACTGTAACCTCTGTTTATACTATGCCGCCCGTGGTATTCCGGC GGAGGGACCAAGCTGACCGTCTAGGCTCTTCTCATCGGGTAGTAG CTCTTCCGGCTCATCGTCTCCGGAGCACCTACTTCAAGTTCTACAAA GAAAACACAGCTACAACCTGGAGCATTACTGCTGGATTTACAGATGAT TTTGAATGGAATTAATAATTACAAGAATCCCAAACCTACCAGGATGCTC	111

Constructo	SECUENCIA POLINUCLEÓTIDA	SEC ID nº
	ACATTTAAGTTTTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAAGTAAACATCTTC AGTGTCTAGAAGAAGAACTCAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAG CTCAAAGCAAAAACCTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATAT CAACGTAATAGTTCTGGAATAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTG TGAATATGCTGATGAGACAGCAACCATTGTAGAATTTCTGAACAGATG GATTACCTTTGCCCAAAGCATCATCTCAACACTGACTTGA	
scFv-IL2-scFv (F16, ADN)	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCCGGT ATGGTATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT TACTGTGCGAAAGCGCATAATGCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAAC CCTGGTCACCGTGTGAGAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGC TCTGGCGGTGGCGGATCGTCTGAGCTGACTCAGGACCCTGCTGTGTC TGTGGCCTTGGGACAGACAGTCAGGATCACATGCCAAGGAGACAGCC TCAGAAGCTATTATGCAAGCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGACAGGCC CCTGTACTTGTCTATGTTAAACAACCCGGCCCTCAGGGATCCCA GACCGATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGAAACACAGCTTCCCTGACCATC ACTGGGGCTCAGGCGGAAGATGAGGCTGACTATTACTGTAACCTCTC TGTTTATACTATGCCGCCCGTGGTATTCCGGCGGAGGGACCAAGTGA CCGTCCTAGGCTCTTCTCATCGGGTAGTAGCTCTTCCGGCTCATCGT CCTCCGGAGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAAGAAAACACAGCTACAAC TGGAGCATTTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATGGAATTAATAA TTACAAGAATCCCAAACCTACCAGGATGCTCACATTTAAGTTTTACATG CCCAAGAAGGCCACAGAAGTAAACATCTTCAGTGTCTAGAAGAAGAA CTCAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGCAAAAACCTTT CACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTAATAGTTCTG GAACAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATATGCTGATGAG ACAGCAACCATTGTAGAATTTCTGAACAGATGGATTACCTTTGCCAAA GCATCATCTCAACACTGACTTCCGGCGGAGGAGGGAGCGGCGGAGG TGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGTCTGAGCTCACTCAGGACCCTGCTG TGCTGTGGCCTTGGGACAGACAGTCAGGATCACATGCCAAGGAGAC AGCCTCAGAAGCTATTATGCAAGCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGACA GGCCCTGTACTTGTCTATGTTAAACAACCCGGCCCTCAGGGAT CCCAGACCGATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGAAACACAGCTTCCCTGAC CATCACTGGGGCTCAGGCGGAAGATGAGGCTGACTATTACTGTAAC CCTCTGTTTATACTATGCCGCCCGTGGTATTCCGGCGGAGGGACCAAG CTTACCGTACTAGGCTCAGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTTCTGGCG GCGGTAGCGGATCGGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTT GGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGAT TCACCTTTAGCCGGTATGGTATGAGCTGGTCCGCCAGGCTCCAGGG AAGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCAC ATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACA ATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAG GACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGCGCATAATGCTTTTGACTAC TGGGGCCAGGGAACCCTGGTCAACCGTGTCTGTA	112
Fab-IL2-Fab (F16, constructo de fusión de cadena pesada- citoquina, ADN)	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCCGGT ATGGTATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT TACTGTGCGAAAGCGCATAATGCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAAC CCTGGTCACCGTGTGAGTGTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCC CCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTG GAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGT CCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAC AAGCCCAGCAACACCAAGGTGGATAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGT GACTCTTCTCATCGGGTAGTAGCTCTTCCGGCTCATCGTCTCCGGA GCACCTACTTCAAGTTCTACAAAAGAAAACACAGCTACAACCTGGAGCAT TTAAGTGTGGATTTACAGATGATTTTGAATGGAATTAATAATTACAAGA	113

Constructo	SECUENCIA POLINUCLEÓTIDA	SEC ID nº
	ATCCCAAACCTCACCAGGATGCTCACATTTAAGTTTTACATGCCCAAGAA GGCCACAGAAGTCAAACATCTTCAGTGTCTAGAAGAAGAAGTCAAACC TCTGGAGGAAGTGTAAATTTAGCTCAAAGCAAAAACCTTCACTTAAGA CCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTAATAGTTCTGGAACATAAG GGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATATGCTGATGAGACAGCAACC ATTGTAGAATTTCTGAACAGATGGATTACCTTTGCCCAAAGCATCATCT CAACACTGACTTCCGGCGGAGGAGGGAGCGGCGGAGGTGGCTCTGG CGGTGGCGGAGAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTA CAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTAC CTTTAGCCGGTATGGTATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAG GGCTGGAGTGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATAC TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTC CAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACA CGGCCGTATATTACTGTGCGAAAAGCGCATAATGCTTTTGACTACTGG GCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTGAGTGTAGCACCAAGGGCCC ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCA CAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT GACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACC TTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCA ACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAG CCCAAATCTTGTGACTGA	
F16, cadena ligera, ADN	TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCCTTGGGACA GACAGTCAGGATCACATGCCAAGGAGACAGCCTCAGAAGCTATTATG CAAGCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGACAGGCCCTGTACTTGTCTATC TATGGTAAAAACAACCGGCCCTCAGGGATCCCAGACCGATTCTCTGG CTCCAGCTCAGGAAACACAGCTTCTTGACCATCACTGGGGCTCAGG CGGAAGATGAGGCTGACTATTACTGTAACCTCTGTTTATACTATGC CGCCCGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCTAGGTCAA CCCAAGGCTGCCCCAGCGTGACCCTGTTCCCCCCCAGCAGCGAGG AACTGCAGGCCAACAAAGGCCACCCTGGTCTGCCTGATCAGCGACTTC TACCCAGGCGCCGTGACCCTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCG TGAAGGCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGCAAGCAGAGCAACAA CAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGGAGCAGTGG AAGAGCCACAGGTCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCA CCGTGGAGAAAACCGTGGCCCCACCGAGTGCAGCTGA	114
proteína de fusión IL2R-β-Fc(ojal), ADN	ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGCCTCCTGCTGCTCTG GTTCCCAGGTGCCAGGTGTGCGGTGAATGGCACTTCCCAGTTCACAT GCTTCTACAACCTCGAGAGCCAACATCTCCTGTGTCTGGAGCCAAGATG GGGCTCTGCAGGACACTTCCCTGCCAAGTCCATGCCTGGCCGGACAGA CGGCGGTGGAACCAACCTGTGAGCTGCTCCCCGTGAGTCAAGCATC CTGGGCCTGCAACCTGATCCTCGGAGCCCCAGATTCTCAGAACTGA CCACAGTTGACATCGTACCCTGAGGGTGTGTGCCGTGAGGGGGTGT CGATGGAGGGTGTGGCCATCCAGGACTTCAAGCCCTTTGAGAACCT TCGCCTGATGGCCCCATCTCCCTCCAAGTTGTCCACGTGGAGACCC ACAGATGCAACATAAGCTGGGAAATCTCCAAGCCTCCCCTACTTTG AAAGACACCTGGAGTTTCGAGGCCCGGACGCTGTCCCAGGCCACAC CTGGGAGGAGGCCCCCCCTGCTGACTCTCAAGCAGAAGCAGGAATGG ATCTGCCTGGAGACGCTCACCCAGACACCCAGTATGAGTTTCAGT GCGGGTCAAGCCTCTGCAAGGCGAGTTCACGACCTGGAGCCCCTGG AGCCAGCCCCTGGCCTTCAGAACAAAGCCTGCAGCCCTTGGGAAGGA CACCGGAGCTCAGGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGGCCAGCAC CTGAACTCCTGGGGGGACCGTCACTTCTCCTTCCCCCAAACCC AAGGACACCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACG TGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAAGCCGCGGGAGGA GCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGTCCCTCAGCGTCTCAGC ACCAGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAAC AAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGG GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTGCACCCTGCCCCATCCCGGGAT GAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTCTCGTGCAGTCAAAGGCTT CTATCCCAGCAGATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCG GAGAACAACATAAGACCACGCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTC CTTCTTCTCGTGGAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGC	115

Constructo	SECUENCIA POLINUCLEÓTIDA	SEC ID nº
IL2R-γ-Fc(botón), ADN	<p>AGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC                      CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA</p> <p>ATGTTGAAGCCATCATTACCATTACATCCCTCTTATTCCTGCAGCTGC                      CCCTGCTGGGAGTGGGGCTGAACACGACAATTCTGACGCCCAATGGG                      AATGAAGACACCACAGCTGATTTCTTCTGACCACTATGCCCACTGAC                      TCCCTCAGTGTTTCCACTCTGCCCTCCCAGAGGTTCAAGTGTGTTTGTG                      TTCAATGTCGAGTACATGAATTGCACTTGAACAGCAGCTCTGAGCCC                      CAGCCTACCAACCTCACTCTGCATTATTGGTACAAGAACTCGGATAAT                      GATAAAGTCCAGAAGTGCAGCCACTATCTATTCTCTGAAGAAATCACTT                      CTGGCTGTCAGTTGCAAAAAAAGGAGATCCACCTCTACCAAACATTTG                      TTGTTCAAGCTCCAGGACCCACGGGAACCCAGGAGACAGGCCACACAG                      ATGCTAAAACGCAGAATCTGGTGATCCCCTGGGCTCCAGAGAACCTA                      AACTTCAAAAAGTGAATCCCAGCTAGAAGTGAAGTGAACAAC                      AGATTCTTGAACCACTGTTTGGAGCACTTGGTGCAGTACCGGAGCAG                      TGGGACCACAGCTGGACTGAACAATCAGTGGATTATAGACATAAGTTC                      TCCTTGCTAGTGTGGATGGGCAGAAACGCTACACGTTTCGTGTTTCG                      GAGCCGCTTTAACCCACTCTGTGGAAGTGTCTCAGCATTGGAGTGAAT                      GGAGCCACCCAATCCACTGGGGGAGCAATACTTCAAAGAGAATCCT                      TTCCTGTTTGCATTGGAAGCCGGAGCTCAGGACAAAACCTCACACATGC                      CCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGGACCGTCAGTCTTTCCT                      CTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGACCCCTCCT                      AGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGT                      CAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA                      CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAG                      CGTCCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA                      AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACC                      ATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCT                      GCCCCATGCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCTGTGGT                      GCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG                      AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGT                      GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA                      AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAT                      GAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCC                      GGGTAAATGA</p>	116
anticuerpo L19 Fab-IL12-Fab sclL12 murino, ADN	<p>GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG                      GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGTT                      TTTTCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG                      GGTCTCATCTATTTCCGGTAGTTCGGGTACCACATACTACGCAGACTC                      CGTGAAGGGCCGTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC                      TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT                      TACTGTGCGAAACCGTTTCCGTATTTTACTACTGGGGCCAGGGAACC                      CTGGTACCGTCTCGAGTGTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC                      CCTGGCACCCCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG                      GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTG                      GAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTC                      CTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCC                      CTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACA                      AGCCAGCAACACCAAGGTGGATAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGT                      GACTCCGGCGGAGGAGGGAGCGGCGGAGGTGGCTCCGGAGGGGGC                      GGACCATGTGGAGCTGGAAAAGGACGTGTACGTGGTGGAGGTGG                      ACTGGACCCCCGACGCCCTGGCGAGACAGTGAACCTGACCTGCCA                      CACCCCGAAGAGGACGACATCACCTGGACCAGCGACCAGCGGCAC                      GGCGTGTGCGCAGCGGCAAGACCCTGACCATCACCGTGAAGAGTT                      TCTGGACGCCGGCCAGTACACCTGCCACAAGGGCGGGCAGACTG                      AGCCACAGCCACCTGCTGCTGCACAAGAAAGAGAACGGCATCTGGTC                      CACCGAGATCCTGAAGAACTTCAAGAACAAGACCTTCTGAAGTGCAG                      GGCCCCAACTACAGCGCCGGTTTCACTGCAGCTGGCTGGTGCAG                      CGGAACATGGACCTGAAGTTCAACATCAAGAGCAGCAGCAGCCCCC                      TGACAGCAGGGCCGTGACCTGCGGCATGGCCAGCCTGAGCGCCGAG                      AAGGTGACCCTGGACCAGAGGGACTACGAGAAGTACAGCGTGAGCTG                      CCAGGAAGATGTACCTGCCCCACCGCCGAGGAAACCCTGCCCATCG                      AGCTGGCCCTGGAAGCCCGGCAGCAGAAAGTACGAGAACTACTCT                      ACCAGTTCTTCCATCCGGGACATCATCAAGCCCCGACCCCCCAAGAA                      CCTGCAGATGAAGCCCTGAAGAACAGCCAGGTGGAGGTGTCTGG</p>	117

Constructo	SECUENCIA POLINUCLEÓTIDA	SEC ID nº
	<p>GAGTACCCTGACAGCTGGTCCACCCCCAGAAGCTACTTCAGCCTGAA                      GTTCTTCGTGAGAATCCAGCGGAAGAAAGAAAAGATGAAAGAGACAG                      AGGAAGGCTGCAACCAGAAGGGCGCCTTCTTCGTGAGAAAACCAGC                      ACCGAGGTGCAGTGC AAGGGCGGCAACGTGTGCGTGCAGGCCAGG                      ACCGGTACTACAACAGCAGCTGCAGCAAGTGGCCTGCGTGCCTGC                      AGAGTGGGTCTGGCGGCGACGGCTCTGGCGGCGGAGGAAGCGGC                      GGAGGGGGCAGCAGAGTGATCCCCGTGAGCGGCCCTGCCCGTGCC                      TGAGCCAGAGCCGGAACCTGCTGAAAACCACCGACGACATGGTGA                      ACCGCCAGAGAGAAGCTGAAGCACTACAGCTGCACAGCCGAGGACAT                      CGACCACGAGGACATCACCCGGGACCAGACCAGCACCCCTGAAAACCT                      GCCTGCCCCTGAACTGCACAAAACGAGAGCTGCCTGGCCACCCG                      GGAGACAAGCAGCACCCCGGGGAGCTGCCTGCCTCCCCAGAAA                      ACCTCCCTGATGATGACCCTGTGCCTGGGCAGCATCTACGAGGACCT                      GAAGATGTACCAGCCGAGTTCAGGCCATCAACGCCCGCCGCTGAGA                      ACCACAATCACCAGCAGATCATCCTGGACAAGGGCATGCTGGTCGCC                      ATCGACGAGCTGATGCAGAGCCTGAACCACAACGGCGAAACCCTGCG                      GCAGAAACCCCCCGTGGGCGAGGCCGACCCCTACCGGTTGAAGATG                      AAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCCTCAGCACCCGGGTGGTGACCAT                      CAACCGGGTGTGGGCTACCTGTCCTCTGCCGGGGGAGGGGGATCC                      GCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAGAGGTGCAGCTGTTGGAGT                      CTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTG                      TGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGTTTTTCGATGAGCTGGGTCCG                      CCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCTATTTCCGGTA                      GTTCGGGTACCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC                      ATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC                      CTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAACCGTTTCC                      GTATTTTACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCAACCGTCTCGAGTG                      CTAGACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAG                      AGCACCTCTGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT                      ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAACTCAGGCGCCCTGACC                      AGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTA                      CTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCC                      AGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG                      GATAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTGACTGA</p>	
<p>anticuerpo L19                      Fab-IL12-Fab                      scIL12 humano,                      ADN</p>	<p>GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG                      GGTCCCTGAGACTCTCTGTGACGCCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGTT                      TTTTCGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG                      GGTCTCATCTATTAGAGGTAGTTCGGGTACCACATACTACGCAGACTC                      CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC                      TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT                      TACTGTGCGAAACCGTTTCCGTATTTTACTACTGGGGCCAGGGAACC                      CTGGTCAACCGTCTCGAGTCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC                      CCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG                      GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTG                      GAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTC                      CTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCC                      CTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACA                      AGCCAGCAACACCAAGGTGGATAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGT                      GACTCCGGCGGAGGAGGGAGCGGCGGAGGTGGCTCCGGAGGGGGC                      GGAATCTGGGAGCTGAAGAAAGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTG                      GTATCCCGACGCCCTGGCGAGATGGTGGTGTGACTGCGACACC                      CCCGAAGAGGACGGCATCACCTGGACCCTGGACCAGAGCAGCGAGG                      TGCTGGGCAGCGGCAAGACCCTGACCATCCAGGTGAAAGAGTTCGGC                      GACGCCGGCCAGTACACCTGCCACAAGGGCGGCGAAGTGTGTCCC                      ACAGCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAAGAGGATGGCATCTGGTCCACC                      GACATCCTGAAGGACCAGAAAGAGCCCAAGAACAAGACCTTCTGCG                      GTGCGAGGCCAAGAACTACAGCGGCCGGTTCACCTGTTGGTGTGA                      CCACCATCAGCACCGACCTGACCTTACGCGTGAAGAGCAGCCGGGG                      CAGCAGCGACCCTCAGGGCGTGACCTGCGGAGCCGCCACCCTGAGC                      GCCGAGAGAGTGCGGGGCGACAACAAGAGTACGAGTACAGCGTCCG                      AGTGCCAGGAAGATAGCGCCTGCCCTGCCGCCGAGGAAAGCCTGCC                      CATCGAGGTGATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTGAAGTACGAGA                      ACTACACCAGCAGCTTTTTTATCCGGGACATCATCAAGCCCAGCCCCC                      AAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCCGGCAGGTGGAGG</p>	<p>118</p>

Constructo	SECUENCIA POLINUCLEÓTIDA	SEC ID nº
	<p>TGTCCTGGGAGTACCCTGACACCTGGTCCACCCCCACAGCTACTTC  AGCCTGACATTCTGTGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGCGGGAGAA  GAAAGACCGGGTGTTCACCGACAAGACCAGCGCCACCGTGATCTGCC  GGAAGAACGCCAGCATCAGCGTGCGGGCCCCAGGACCGGTAACAG  CAGCTCCTGGTCCGAGTGGGCCAGCGTGCCTTGCAGCGGCGGAGGG  GGCTTGGCGGCGGAGGATCTGGGGGAGGGGGCAGCCGGAACCTG  CCCGTGGCCACCCCCGACCCCGGCATGTTCCCTGCCTGCACCACA  GCCAGAACCTGCTGCGGGCCGTGAGCAACATGCTGCAGAAGGCCCG  GCAGACCCTGGAATTCTACCCCTGCACCAGCGAGGAAATCGACCACG  AGGACATACCAAGGATAAGACCAGCACCGTGGAGGCCTGCCTGCC  CTGGAAGTACCAAGAACGAGAGCTGCCTGAACAGCCGGGAGACAAG  CTTCATACCAACGGCAGCTGCCTGGCCAGCAGAAAAGACCAGCTTCA  TGATGGCCCTGTGCCTGAGCAGCATCTACGAGGACCTGAAGATGTAC  CAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCCAAGCTGCTGATGCAGCCAA  GCGGCAGATCTTCTGGATCAGAACATGCTGGCCGTGATCGACGAGC  TGATGCAGGCCCTGAACTTCAACAGCGAGACAGTGCCCCAGAAGTCC  AGCCTGGAAGAGCCCCACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCAT  CCTGCTGCACGCCTTCAGAATCCGGGCCGTGACCATCGACCCGGTGA  TGAGCTACCTGAACGCCAGCGGAGGGGGGGGATCCGGCGGAGGTG  GCTCTGGCGGTGGCGGAGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGG  CTTGGTACAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG  GATTCACCTTTAGCAGTTTTTCGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAG  GGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCTATTAGAGGTAGTTCGGGTACC  ACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGA  CAATTCGAAGAACCGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA  GGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAACCGTTTTCCGTATTTGACTA  CTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCGAGTGTAGCACCAAG  GGCCATCGGTCTTCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG  GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA  CCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC  ACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCA  GCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC  TGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGATAAGAAAGTT  GAGCCCAAATCTTGTGACTGA</p>	
<p>anticuerpo L19  Fab-GMCSF-Fab  GM-CSF  humano, ADN</p>	<p>GAGGTGCAGTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG  GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGTT  TTTCGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG  GGTCTCATCTATTAGAGGTAGTTCGGGTACCACATACTACGCAGACTC  CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC  TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT  TACTGTGCGAAACCGTTTTCCGTATTTGACTACTGGGGCCAGGGAACC  CTGGTCAACCGTCTCGAGTGTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC  CCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG  GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTG  GAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTC  CTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCC  CTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACA  AGCCAGCAACACCAAGGTGGATAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGT  GACTCCGGCGGAGGAGGGAGCGGCGGAGGTGGCTCCGGAGGTGGC  GGAGCACCCGCCCCTCGCCAGCCCCAGCACGCAGCCCTGGGAGC  ATGTGAATGCCATCCAGGAGGCCCGGCGTCTCCTGAACCTGAGTAGA  GACACTGCTGCTGAGATGAATGAAACAGTAGAAGTCATCTCAGAAATG  TTTGACCTCCAGGAGCCGACCTGCCTACAGACCCGCTGGAGCTGTA  CAAGCAGGGCCTGCGGGGCAGCCTACCAAGCTCAAGGGCCCCTTG  ACCATGATGGCCAGCCACTACAAGCAGCACTGCCCTCCAACCCCGGA  AATTCTGTGCAACCCAGATTATCACCTTTGAAAGTTTCAAAGAGAAC  CTGAAGGACTTTTCTGCTTGTCTATCCCCTTTGACTGCTGGGAGCCATC  CAGGAGTCCGGCGGAGGAGGATCCGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGT  GGCGGAGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGC  CTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTT  AGCAGTTTTTCGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT  GGAGTGGGTCTCATCTATTAGAGGTAGTTCGGGTACCACATACTACGC  AGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATCCAAGA  ACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC</p>	<p>119</p>

Constructo	SECUENCIA POLINUCLEÓTIDA	SEC ID nº
	GTATATTACTGTGCGAAACCGTTTCCGTATTTTACTACTGGGGCCAG GGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGT CTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGG CCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTG TCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGG CTGTCCTACAGTCCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAA TCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGATAAGAAAAGTTGAGCCCAAAT CTTGTGACTGA	
Fab-IFN $\alpha$ 2-Fab, anticuerpo L19, ADN	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGTT TTTTCGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCATCTATTAGAGGTAGTTCCGGTACCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCGC TGATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT TACTGTGCGAAACCGTTTCCGTATTTTACTACTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC CCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT GAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGT CTACAGTCCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGC CTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACA AGCCCAGCAACACCAAGGTGGATAAGAAAAGTTGAGCCCAAATCTTGT GACTCCGGCGGAGGAGGGAGCGGCGGAGGTGGCTCCGGAGGGGGC GGATGCGACCTGCCCCAGACCCACAGCCTGGGCAACAGACGGGCC TGATCCTGCTGGCCCAGATGCGGCGGATCAGCCCCCTTCACTGCTG AAGGACCGGCACGACTTCCGGCTTCCCCCAGGAAGAGTTGACGGCAA CCAGTCCAGAAGGGCCCAGGCCATCAGCGTGTGCACGAGATGATCC AGCAGACCTTCAACCTGTTAGCACCAAGGACAGCAGCGCCGCTGG GACGAGAGCCTGCTGAAAAAGTTCTACACCGAGCTGTACCAGCAGCT GAACGACCTGGAAGCCTGCGTGATCCAGGAAGTGGGCGTGCAGGAA ACCCCCCTGATGAACGTGGACAGCATCCTGGCCGTGAAGAAGTACTT CCAGCGGATCACCTGTACCTGACCGAGAAGAAGTATAGCCCCTGCG CCTGGGAGGTGGTGCGGGCCGAGATCATGCGGAGCTTCAAGCCTGAG CACCAACCTGCAGGAACGGCTGCGGCGGAAAGAGAGCGCGGAGGG GGATCCGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAGAGGTGACGCTGT TGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGTTTTTTCGATGAGCTG GGTCGGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCTATTA GAGGTAGTTCGGGTACCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTCCGAAACC GTTTCCGTATTTTACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCCGCTCTC GAGTGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCT CCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCC TGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGG CACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAA GGTGGATAAGAAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACTGA	120
Fab-IL2-Fab 3F2 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGCAGTT ATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCGC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT TACTGTGCGAAAGGGTGGTTGGTGGTTTTAACTACTGGGGCCAAAG AACCTGGTCAACCGTCTCGAGTGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCT TCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGC TGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCG TGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGATAAGAAAAGTTGAGCCCAAATC	210

Constructo	SECUENCIA POLINUCLEÓTIDA	SEC ID nº
	<p>TTGTGACTCCGGCGGAGGAGGGAGCGGCGGAGGTGGCTCCGGAGGT  GGCGGAGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACACAGCTACAACCTG  GAGCATTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATGGAATTAATAATT  ACAAGAATCCCAAACCTACCAGGATGCTCACATTTAAGTTTACATGCC  CAAGAAGGCCACAGAAGTAAACATCTTCAGTGTCTAGAAGAAGAAGT  CAAACCTCTGGAGGAAGTGTAAATTTAGCTCAAAGCAAAAACCTTTCA  CTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTAATAGTTCTGGA  ACTAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATATGCTGATGAGAC  AGCAACCATTGTAGAATTTCTGAACAGATGGATTACCTTTGCCCAAAG  CATCATCTCAACACTGACTTCCGGCGGAGGAGGATCCGGCGGAGGTG  GCTCTGGCGGTGGCGGAGAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGG  CTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCG  GATTACCTTTAGCAGTTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCA  GGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAG  CACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAG  ACAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCC  GAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGGGTGGTTTGGTGGTTT  TAACTACTGGGGCCAAGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCA  CCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACC  TCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC  CCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGG  CGTGACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCCTCAGGACTCTACTCCCT  CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC  TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGATAAG  AAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACTGA</p>	
<p>Fab-IL2-Fab 4G8  (constructo de  fusión cadena  pesada-citoquina)</p>	<p>GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG  GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGCAGTT  ATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG  GGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACT  CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGC  TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT  TACTGTGCGAAAGGGTGGCTGGGTAATTTGACTACTGGGGCCAAGG  AACCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCT  TCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC  CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGGT  CGTGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGC  TGTCTACAGTCCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCG  TGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT  CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGATAAGAAAGTTGAGCCCAAATC  TTGTGACTCCGGCGGAGGAGGGAGCGGCGGAGGTGGCTCCGGAGGT  GGCGGAGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACACAGCTACAACCTG  GAGCATTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATGGAATTAATAATT  ACAAGAATCCCAAACCTACCAGGATGCTCACATTTAAGTTTACATGCC  CAAGAAGGCCACAGAAGTAAACATCTTCAGTGTCTAGAAGAAGAAGT  CAAACCTCTGGAGGAAGTGTAAATTTAGCTCAAAGCAAAAACCTTTCA  CTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTAATAGTTCTGGA  ACTAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATATGCTGATGAGAC  AGCAACCATTGTAGAATTTCTGAACAGATGGATTACCTTTGCCCAAAG  CATCATCTCAACACTGACTTCCGGCGGAGGAGGATCCGGCGGAGGTG  GCTCTGGCGGTGGCGGAGAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGG  CTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCG  GATTACCTTTAGCAGTTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCA  GGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAG  CACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAG  ACAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCC  GAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGGGTGGCTGGGTAAATTT  TGACTACTGGGGCCAAGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCGAGTGTAGCA  CCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACC  TCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC  CCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGG  CGTGACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCCTCAGGACTCTACTCCCT  CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC  TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGATAAG  AAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACTGA</p>	<p>212</p>



ES 2 534 085 T3

Constructo	SECUENCIA POLINUCLEÓTIDA	SEC ID nº
<p>Fab-IL2-Fab 3D9 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)</p>	<p>GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG  GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGCAGTT  ATGCTATGAGCTGGGTCCGCCAGACTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG  GGTCTCAGCTATTGGTGTAGTACTGGTAGCACATACTACGCAGACTC  CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC  TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGCCGTATAT  TACTGTGCGAAAGTTGGCTGGGTCTTTTACTACTGGGGCCAAGG  AACCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCT  TCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGC  CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT  CGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGC  TGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCG  TGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT  CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGATAAAGAAAGTTGAGCCAAATC  TTGTGACTCCGGCGGAGGAGGGAGCGGCGGAGGTGGCTCCGGAGGT  GGCGGAGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACACAGCTACAACG  GAGCATTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATGGAATTAATAATT  ACAAGAATCCCAAACCTACCAGGATGCTCACATTTAAGTTTACATGCC  CAAGAAGGCCACAGAAGTAAACATCTCAGTGTCTAGAAGAAGAAGT  CAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGCAAAAACCTTCA  CTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTAATAGTTCTGGA  ACTAAAGGGATCTGAAACAACATTATGTGTGAATATGCTGATGAGAC  AGCAACCATTTAGAAATTTCTGAACAGATGGATTACCTTTGCCCAAAG  CATCATCTCAACACTGACTTCCGGCGGAGGAGGATCCGGCGGAGGTG  GCTCTGGCGGTGGCGGAGAGGTGCAATTTGGAGTCTGGGGGAGG  CTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCG  GATTACCTTTAGCAGTTATGCTATGAGCTGGGTCCGCCAGACTCCAG  GGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTGGTGTAGTACTGGTAGC  ACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGA  CAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCG  AGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGTTGGCTGGGTCTTTT  GACTACTGGGGCCAAGGAACCTGGTCAACCGTCTCGAGTGCTAGCAC  CAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCT  CTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC  CGAACCGGTGACGGTGTCTGTTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC  GTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC  AGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTA  CATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGATAAGA  AAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACTGA</p>	<p>214</p>
<p>Fab-IL2-Fab 2F11 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)</p>	<p>GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG  GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGCAGTT  ATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG  GGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTC  CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC  TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTATAT  TACTGTGCGAAATGGAGATGGATGATGTTTACTACTGGGGCCAAGG  AACCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCT  TCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGC  CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT  CGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGC  TGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCG  TGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT  CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGATAAAGAAAGTTGAGCCAAATC  TTGTGACTCCGGCGGAGGAGGGAGCGGCGGAGGTGGCTCCGGAGGT  GGCGGAGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACACAGCTACAACG  GAGCATTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATGGAATTAATAATT  ACAAGAATCCCAAACCTACCAGGATGCTCACATTTAAGTTTACATGCC  CAAGAAGGCCACAGAAGTAAACATCTCAGTGTCTAGAAGAAGAAGT  CAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGCAAAAACCTTCA  CTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTAATAGTTCTGGA  ACTAAAGGGATCTGAAACAACATTATGTGTGAATATGCTGATGAGAC  AGCAACCATTTAGAAATTTCTGAACAGATGGATTACCTTTGCCCAAAG  CATCATCTCAACACTGACTTCCGGCGGAGGAGGATCCGGCGGAGGTG  GCTCTGGCGGTGGCGGAGAGGTGCAATTTGGAGTCTGGGGGAGG</p>	<p>216</p>

Constructo	SECUENCIA POLINUCLEÓTIDA	SEC ID nº
	CTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCG GATTCACCTTTAGCAGTTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAG CACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAG ACAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACCGCCGTATATTACTGTGCGAAATGGAGATGGATGATGTTT GACTACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCAC CAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCT CTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGAACGTCGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTA CATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGATAAGA AAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACTGA	
Fab-IL2-Fab 4B3 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAGCAGTT ATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGC TGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATAT TACTGTGCGAAAGGGTGGCTGGGTAATTTTACTACTGGGGCCAAGG AACCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCT TCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGC TGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCG TGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGATAAGAAAAGTTGAGCCCAAATC TTGTGACTCCGGCGGAGGAGGGAGCGGCGGAGGTGGCTCCGGAGGT GGCGGAGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACACAGCTACAATG GAGCATTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATGGAATTAATAATT ACAAGAATCCCAAACCTCACCAGGATGCTCACATTTAAGTTTACATGCC CAAGAAGGCCACAGAAGTGAACATCTCAGTGTCTAGAAGAAGAAT CAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGCAAAAACCTTTCA CTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTAATAGTTCTGGA ACTAAAGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATATGCTGATGAGAC AGCAACCATTTGAGAATTTCTGAACAGATGGATTACCTTTGCCCAAAG CATCATCTCAACACTGACTTCCGGCGGAGGAGGATCCGGCGGAGGTG GCTCTGGCGGTGGCGGAGAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGAGG CTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCG GATTCACCTTTAGCAGTTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAG CACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAG ACAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGGGTGGCTGGGTAATTT TGACTACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCA CCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACC TCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC CCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGG CGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCT CAGCAGCGTGGTGAACGTCGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGATAAG AAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACTGA	218
Fab-IL2-Fab 4G8 (IL-12 murina; constructo de fusión cadena pesada-citoquina)	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGCG GCAGCCTGAGACTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTACCTTACAGCAG CTACGCCATGTCTTGGGTCCGCCAGGCCCTGAAAAGGGCCTGGAAT GGTGTCCGCCATCAGCGCGGAGCGGCGGACACCTACTACGCCGA CAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACA CCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTG TACTACTGCGCCAAGGGCTGGCTGGGCAACTTCGACTACTGGGGCCA GGGCACTCTGGTCAAGTGTCTAGCGCTAGCACCAGGGCCCATCGG TCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCG GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGT GTCGTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG	220

Constructo	SECUENCIA POLINUCLEÓTIDA	SEC ID nº
	<p>GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAC  CGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGA  ATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGATAAGAAAGTTGAGCCCAAAT  CTTGTGACTCCGGCGGAGGAGGGAGCGGGCGGAGGTGGCTCCGGAG  GGGGCGGAGCCATGTGGGAGCTGGAAAAGGACGTGTACGTGGTGGA  GGTGGACTGGACCCCGACGCCCTGGCGAGACAGTGAACCTGACC  TCCGACACCCCGAAGAGGACGACATCACCTGGACCAGCGACCAGC  GGCACGGCGTGATCGGCAGCGGCAAGACCCTGACCATCACCGTGAA  AGAGTTTCTGGACGCCGGCCAGTACACCTGCCACAAGGGCGGCGAG  ACACTGAGCCACAGCCACCTGCTGCTGCACAAGAAAGAGAACGGCAT  CTGGTCCACCGAGATCCTGAAGAATTCAAGAACAAGACCTTCTGAA  GTGCGAGGCCCCCAACTACAGCGGCCGTTACCTGCAGCTGGCTG  GTGCAGCGGAACATGGACCTGAAGTTCAACATCAAGAGCAGCAGCAG  CCCCCTGACAGCAGGGCCGTGACCTGCGGCATGGCCAGCTGAGC  GCCGAGAAGGTGACCCTGGACCAGAGGGACTACGAGAAGTACAGCG  TGAGCTGCCAGGAAGATGTCACCTGCCCCACCGCCGAGGAAACCTG  CCCATCGAGCTGGCCCTGGAAGCCCGGCAGCAGAACAAGTACGAGA  ACTACTCTACCAGTTCTTCATCCGGGACATCATCAAGCCCGACCCCC  CCAAGAACCTGCAGATGAAGCCCCTGAAGAACAGCCAGGTGGAGGTG  TCCTGGGAGTACCCTGACAGCTGGTCCACCCCAAGCTACTTTCAG  CCTGAAGTTCTTCGTGAGAATCCAGCGGAAGAAAGAAAAGATGAAAGA  GACAGAGGAAGGTGCAACCAGAAGGGCGCCTTCTTCGTGAGAAAA  CCAGCACCGAGGTGCAGTGAAGGGCGGCAACGTGTGCGTGCAGGC  CCAGGACCGGTACTACAACAGCAGCTGCAGCAAGTGGGCCTGCGTG  CCCTGCAGAGTGCAGTCTGGCGGGCAGCGCTCTGGCGGGCGGAGGAA  GCGGGCGGAGGGGGCAGCAGAGTATCCCCGTGAGCGGCCCTGCC  GGTGCCTGAGCCAGAGCCGGAACCTGCTGAAAACCACCGACGACATG  GTGAAAACCCGACAGAGAGAAGCTGAAGCACTACAGCTGCACAGCCGA  GGACATCGACCACGAGGACATCACCCGGGACCAGACCAGCACCCCTG  AAAACCTGCCTGCCCTGGAACCTGCACAAAACGAGAGCTGCCTGGC  CACCCGGGAGACAAGCAGCACCACCCGGGGCAGCTGCCTGCCTCCC  CAGAAAACCTCCCTGATGATGACCCTGTGCCTGGGCAGCATCTACGA  GGACCTGAAGATGTACCAGACCGAGTTCCAGGCCATCAACGCCGCC  TGCAGAACCACAATCACCAGCAGATCATCCTGGACAAGGGCATGCTG  GTGCGCATCGACGAGCTGATGCAGAGCCTGAACCACAACGGCGAAAC  CCTGCCGACAGAAACCCCGTGGGCGAGGCGGACCCTACCGGGTG  AAGATGAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTTCAGCACCCGGGTGGT  GACCATCAACCGGGTGTGGGCTACCTGTCTCTGCCGGGGGAGGG  GGATCCGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAGAGGTGCAATTGC  TGGAAAGCGGGGAGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACT  GAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTACCTTACAGCAGCTACGCCATCTCTT  GGTCCGACAGGCCCTGAAAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGCCAT  CAGCGGCAGCGGCGGACACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGC  CGGTTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACCCTGTACTGCA  GATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCA  AGGGCTGGCTGGGCAACTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACTCTGGT  CACAGTGTCTAGCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGG  CACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTG  CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAAC  CAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACACTTCCCGGCTGTCTTACA  GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA  GCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC  AGCAACACCAAGGTGGATAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACTGA</p>	
<p>Fab-IL2-Fab  28H1  (constructo de  fusión cadena  pesada-citoquina)</p>	<p>GAAGTGCAGCTGCTGGAATCCGGCGGAGGCCTGGTGCAGCCTGGCG  GATCTCTGAGACTGTCTGCGCCGCCTCCGGCTTACCTTCTCCTCC  CACGCCATGTCTGGTCCGACAGGCTCCTGGCAAAGGCCTGGAATG  GGTGTCCGCATCTGGGCTCCGGCGAGCAGTACTACGCCGACTG  TGAAGGGCCGGTTACCATCTCCGGGACAACCTCAAGAACCCTG  TACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTA  CTGTGCCAAGGGCTGGCTGGGCAACTTCGACTACTGGGGACAGGGC  ACCTGGTACCGTGTCCAGCGCTAGCACCAAGGGACCCTCCGTGTT  CCCCCTGGCCCCCTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGCACCGCCGCTC  TGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCC  TGAACTCTGGCGCCCTGACCAGCGGCGTCCACACTTTCAGCCGT</p>	<p>222</p>

Constructo	SECUENCIA POLINUCLEÓTIDA	SEC ID nº
	<p>GCTGCAGTCCTCCGGCCTGTA CTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGC  CCTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCAC  AAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTG  CGACAGTGGTGGGGGAGGATCTGGTGGCGGAGGTTCTGGCGGAGGT  GGCGCTCCTACATCCTCCAGCACCAAGAAAACCCAGCTCCAGCTGGA  ACATCTCCTGCTGGATCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACAATA  CAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGCTGACCTTCAAGTTCTACATGCC  CAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCAGTGCCTGGAAGAGGAAC  TGAAGCCTCTGGAAGAGGTGCTGAACCTGGCCCAGTCCAAGAACTTC  CACCTGAGGCCTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCT  GGAAGTGAAGGGCTCCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACG  AGACAGCTACCATCGTGAATTTCTGAACCGGTGGATCACCTTCGCCC  AGTCCATCATCTCCACCCTGACCTCCGGTGGTGGCGGATCCGGGGGA  GGGGTTCTGGCGGAGGGCGGAGAAGTGCAGCTGCTGGAATCCGGCG  GAGGCCTGGTGCAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGTCCTGCGCCGC  CTCCGGCTTCACCTTCTCCTCCCACGCCATGTCCTGGGTCCGACAGG  CTCCAGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGCCATCTGGGCCTCCGG  CGAGCAGTACTACGCCGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCC  GGGACAACCTCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGG  GCCGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGTGCCAAGGGCTGGTGGGCA  ACTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCTGGTCAACCGTGTCTCCGCC  TCTACCAAGGGCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCCTCCAGCAAGTC  TACCTCTGGCGGCACCGCCGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT  TCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGA ACTCTGGCGCCCTGACCAGC  GGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGTCTCCGGCCTGTA CT  CCTGTCTCCGTGCTGACCGTGCCTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGA  CCTACATCTGCAACGTGAACCAACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGAC  AAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACTGA</p>	
<p>Fab-IL2-Fab  29B11  (constructo de  fusión cadena  pesada-citoquina)</p>	<p>GAAGTGCAGCTGCTGGAATCCGGCGGAGGCCTGGTGCAGCCTGGCG  GATCTCTGAGACTGTCCTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCTCCT  ACGCCATGTCCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAAAGGCCTGGAATGG  GTGTCGCCATCATCGGCTCCGGCGGCATCACCTACTACGCCGACTC  TGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACAACCTCAAGAACACCC  TGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTA  TACTGTGCCAAGGGCTGGTTCGGAGGCTTCACTACTGGGGACAGGG  CACCTGGTCAACCGTGTCCAGCGCTAGCACCAAGGGACCCCTCCGTG  TCCCCCTGGCCCCCTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGCACCGCCGCT  CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGT  CTGGA ACTCTGGCGCCCTGACCAGCGCGTCCACACCTTTCCAGCCG  TGCTGCAGTCTCCGGCCTGTA CTCCCTGTCCTCCGTGCTGACCGTG  CCCTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCA  CAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCT  GCGACAGTGGTGGGGGAGGATCTGGTGGCGGAGGTTCTGGCGGAG  TGGCGCTCCTACATCCTCCAGCACCAAGAAAACCCAGCTCCAGCTGG  AACATCTCCTGCTGGATCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCAACA ACT  ACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGCTGACCTTCAAGTTCTACATGC  CCAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCAGTGCCTGGAAGAGGAA  CTGAAGCCTCTGGAAGAGGTGCTGAACCTGGCCCAGTCCAAGA ACT  CCACCTGAGGCCTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGC  TGGAACTGAAGGGCTCCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGAC  GAGACAGCTACCATCGTGAATTTCTGAACCGGTGGATCACCTTCGC  CCAGTCCATCATCTCCACCCTGACCTCCGGTGGTGGCGGATCCGGGG  GAGGGGGTTCTGGCGGAGGGCGGAGAAGTGCAGCTGCTGGAATCCGG  CGGAGGCCTGGTGCAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGTCCTGCGCC  GCCTCCGGCTTCACCTTCTCCTCCTATGCCATGTCCTGGGTCCGACA  GGCTCCAGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGCCATCATCGGCTCC  GGCGGCATCACCTACTACGCCGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACCAT  CTCCCGGGACAACCTCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCC  TGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGTGCCAAGGGCTGGTT  CGGAGGCTTCACTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCAACCGTGTCT  CCGCCTTACCAAGGGCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCCTCCAGC  AAGTCTACCTCTGGCGGCACCGCCGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA  CTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGA ACTCTGGCGCCCTGA  CCAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGTCTCCGGCCTG</p>	<p>224</p>

ES 2 534 085 T3

Constructo	SECUENCIA POLINUCLEÓTIDA	SEC ID nº
	TACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCCTCCAGCTCTCTGGGCAC CCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGG TGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACTGA	
Fab-IL2-Fab 19G1 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)	GAGGTGCAGCTGCTCGAAAAGCGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGCG GCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTTACCTTCAGCAGC TACGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAAT GGGTGTCCGCCATCATCGCTCTGGCGGCTGACCTACTACGCCGAC AGCGTGAAGGGCCGTTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACAC CCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTG TACTACTGCGCCAAGGGATGGTTCGGCGGCTTCACTACTGGGGACA GGGCACCCTGGTACAGTGTCCAGCGCTAGCACCAAGGGACCCAGC GTGTTCCCCCTGGCCCCAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGC CGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCG TGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTTCCA GCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTCA CCGTGCCTAGCTCTAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAA GAGCTGCGACTCCGGCGGAGGCGGATCTGGCGGTGGAGGCTCCGGA GGCGGAGGCGTCTCTACTAGCAGCTCCACCAAGAAAACCCAGCTCCA GCTGGAACATCTGCTGCTGGATCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCA ACAATAACAAGAACCCTCAAGCTGACCCGGATGCTGACCTTCAAGTTCT ACATGCCCAAGAAGGCCACCGAACTGAAACATCTGCAGTGCCTGGAA GAGGAACTGAAGCCTCTGGAAGAGGTGCTGAACCTGGCCCAGAGCAA GAACTTCCACCTGAGGCCAGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGA TCGTGCTGGAAGTGAAGGGCAGCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTAC GCCGACGAGACAGCCACCATCGTGAATTTCTGAACCGGTGGATCAC CTTCCGCCAGAGCATCATCAGCACCCCTGACAAGCGGAGGCGGCGGAT CCGCGGAGGCGGATCTGGCGGAGGAGGCGAGGTCCAGCTGCTCG AAAGCGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTC TTGCGCCGCCAGCGGCTTACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGG TCCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATCATC AGCTCTGGCGGCTGACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGT TCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCCTGTACCTGCAGATG AACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGG GATGGTTCGGCGGCTTCACTACTGGGGACAGGGCACCCCTGGTCA GTGCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCCCTGGCCC CCAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCCGCCCTGGGCTGCCT GGTCAAAGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCG GAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAG CAGCGGCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTACCGTGCCTAGCTCTA CCCTGGGCACCCAGACATACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGC AACCCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACTGA	226
Fab-IL2-Fab 20G8 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)	GAGGTGCAGCTGCTCGAAAAGCGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGCG GCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTTACCTTCAGCAGC TACGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAAT GGGTGTCCGCCATCATCGCTCTGGCAGCCGGACCTACTACGCCGAC AGCGTGAAGGGCCGTTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACAC CCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTG TACTACTGCGCCAAGGGATGGTTCGGCGGCTTCACTACTGGGGACA GGGCACCCTGGTACAGTGTCCAGCGCTAGCACCAAGGGACCCAGC GTGTTCCCCCTGGCCCCAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGC CGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCG TGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTTCCA GCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTCA CCGTGCCTAGCTCTAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAA GAGCTGCGACTCCGGCGGAGGCGGATCTGGCGGTGGAGGCTCCGGA GGCGGAGGCGTCTCTACTAGCAGCTCCACCAAGAAAACCCAGCTCCA GCTGGAACATCTGCTGCTGGATCTGCAGATGATCCTGAACGGCATCA ACAATAACAAGAACCCTCAAGCTGACCCGGATGCTGACCTTCAAGTTCT ACATGCCCAAGAAGGCCACCGAACTGAAACATCTGCAGTGCCTGGAA GAGGAACTGAAGCCTCTGGAAGAGGTGCTGAACCTGGCCCAGAGCAA GAACTTCCACCTGAGGCCAGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGA TCGTGCTGGAAGTGAAGGGCAGCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTAC	228

Constructo	SECUENCIA POLINUCLEÓTIDA	SEC ID nº
	GCCGACGAGACAGCCACCATCGTGAATTTCTGAACCGGTGGATCAC CTTGCGCCAGAGCATCATCAGCACCCCTGACAAGCGGAGGCGGCGGAT CCGGCGGAGGCGGATCTGGCGGAGGAGGCGAGGTCCAGCTGCTCG AAAGCGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTC TTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGG TCCGCCAGGCCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATCATC GGCTCTGGCAGCCGGACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGT TCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATG AACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCAAGG GATGGTTCGGCGGCTTCAACTACTGGGGACAGGGCACCCCTGGTCACA GTGTCCAGCGCCAGCACCAGGGGCCAGCGTGTTCACCCCTGGCCCC CCAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCCGCCCTGGGCTGCCT GGTCAAAGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCG GAGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGTGCAGAG CAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTACCCTGCCTAGCTCTA GCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACTGA	
cadena ligera de 3F2	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCGGCACCCCTGTCTCTGAGCCCTGG CGAGAGAGCCACCCTGTCTGCAGAGCCTCCCAGTCCGTGACCTCCT CCTACCTCGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCTCGGCT GCTGATCAACGTGGGCAGTCCGAGAGCCACCGGCATCCCTGACCCG TTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCCG GCTGGAACCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGGGCATCA TGCTGCCCCCACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAATCAAGCGT ACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTTCATCTTCCACCCTCCGACGAGCA GCTGAAGTCCGGCACCGCCTCCGTGCTGTGCCTGCTGAACAATTCT ACCCCCGCAGGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAACGCCCTGCA GTCGGCAACTCCCAGGAATCCGTACCGAGCAGGACTCCAAGGACA GCACCTACTCCCTGCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTAC GAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTC CAGCCCCGTGACCAAGTCTTCAACCGGGGCGAGTGCTGATGA	230
cadena ligera de 4G8	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCGGCACCCCTGTCTCTGAGCCCTGG CGAGAGAGCCACCCTGTCTGCAGAGCCTCCCAGTCCGTGTCCCGGT CCTACCTCGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCTCGGCT GCTGATCATCGGCGCCTTACCAGAGCCACCGGCATCCCTGACCCG TCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCCG CTGGAACCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGGGCCAGGT CATCCCTCCACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAATCAAGCGTA CGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTTCATCTTCCACCCTCCGACGAGCAG CTGAAGTCCGGCACCGCCTCCGTGCTGTGCCTGCTGAACAATTCTA CCCCCGCGAGGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAACGCCCTGCAG TCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTACCGAGCAGGACTCCAAGGACAG CACCTACTCCCTGCTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACG AGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCC AGCCCCGTGACCAAGTCTTCAACCGGGGCGAGTGCTGATGA	232
cadena ligera de 3D9	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAG CTACTIONAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCTATGGAGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTT AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTGAGCAGGGTCAGCTTAT TCCCCCTACGTTCCGGCCAGGGGACCAAGTGGAAATCAAACGTACGG TGGCTGCACCATCTGTCTTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGA AATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCA GAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT AACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAAC ACAAAAGTCTACGCCTGCGAAGTACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG	234
cadena ligera de 2F11	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAG CTACTIONAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCTATGGAGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTT AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTGAGCAGGGTCAGCTTAT TCCCCCTACGTTCCGGCCAGGGGACCAAGTGGAAATCAAACGTACGG TGGCTGCACCATCTGTCTTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGA AATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCA GAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT AACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAAC ACAAAAGTCTACGCCTGCGAAGTACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG	236

ES 2 534 085 T3

Constructo	SECUENCIA POLINUCLEÓTIDA	SEC ID nº
	GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTCAGTATAC TCCCCCACGTTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGGAAATCAAACGTACGG TGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGA AATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCA GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT AACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAAC ACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTACCCATCAGGGCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG	
cadena ligera de 4B3	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAA TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCTATGGCGCCTACATCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTT AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGGTCAGGTTAT TCCCCCTACGTTTCGGCCAGGGGACCAAAGTGGAAATCAAACGTACGG TGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGA AATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCA GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT AACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAAC ACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTACCCATCAGGGCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG	238
Fab-IL2-Fab 2B10 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)	CAGGTGCAATTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTC CTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCCGGAGGCACATTCAGCAGCT ACGCTATAAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTCGAGTG GATGGGAGGGATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGGGTACCATTACTGCAGACAAATCCACGAGCACAG CCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACCGCGTGAT TACTGTGCGAGACTGTACGGTTACGCTTACTACGGTGCTTTTGACTAC TGGGGCCAAGGGACCACCGTGACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGG GCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCAAGAGCACCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAC CGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCACCCTGACCAGCGGCGTGCA CACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAG CTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACATCATCT GCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGATAAGAAAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACTCCGGCGGAGGAGGGAGCGGCGGAGGTG GCTCCGGAGGTGGCGGAGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACA CAGCTACAACCTGGAGCATTTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATG GAATTAATAATTACAAGAATCCCAAACCTACCAGGATGCTCACATTTAA GTTTTACATGCCAAGAAGGCCACAGAAGTAAACATCTTCAAGTGTCT AGAAGAAGAACTCAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAG CAAAAACCTTTCACTTAAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTA ATAGTTCTGGAAGTAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATATG CTGATGAGACAGCAACCATTGTAGAATTTCTGAACAGATGGATTACCT TTGCCCAAAGCATCATCTCAACACTGACTTCCGGCGGAGGAGGATCC GGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGACAGGTGCAATTGGTGCAGT CTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCCTCGGTGAAGGTCTCCTG CAAGGCCTCCGGAGGCACATTCAGCAGCTACGCTATAAGCTGGGTGC GACAGGCCCTGGACAAGGGCTCGAGTGGATGGGAGGGATCATCCC TATCTTTGGTACAGCAAACCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGGGTCAC CATTACTGCAGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCA GCCTGAGATCTGAGGACACCGCGTGTATTACTGTGCGAGACTGTAC GGTTACGCTTACTACGGTGCTTTTACTACTGGGGCCAAGGGACCAC CGTGACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCC TGGCACCCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGG CTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGA ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTTA CAGTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTC CAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGATAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACT GA	240
Fab-IL2-Fab	CAGGTGCAATTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTC	242

Constructo	SECUENCIA POLINUCLEÓTIDA	SEC ID nº
<p>C3B6 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)</p>	<p>CTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCCGGAGGCACATTAGCAGCT                      ACGCTATAAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTCGAGTG                      GATGGGAGCTATCATCCCGATCCTTGGTATCGCAAACACTACGCACAGAA                      GTTCCAGGGCAGGGTCACCATTACTGCAGACAAATCCACGAGCACAG                      CCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACCCGCCGTGAT                      TACTGTGCGAGACTGTACGGTTACGCTTACTACGGTGCTTTTGACTAC                      TGGGGCCAAGGGACCACCGTGACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGG                      GCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG                      GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAC                      CGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGACTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGA                      CACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG                      CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCT                      GCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGATAAGAAAGTT                      GAGCCCAAATCTTGTGACTCCGGCGGAGGAGGGAGCGGCGGAGGTTG                      GCTCCGGAGGTGGCGGAGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACA                      CAGCTACAACCTGGAGCATTTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATG                      GAATTAATAATTACAAGAATCCCAAACCTACCAGGATGCTCACATTTAA                      GTTTTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAACTGAAACATCTTCAGTGTCT                      AGAAGAAGAACTCAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAG                      CAAAAACTTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTA                      ATAGTTCTGGAACATAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATATG                      CTGATGAGACAGCAACCATTGTAGAATTTCTGAACAGATGGATTACCT                      TTGCCCAAAGCATCATCTCAACACTGACTTCCGGCGGAGGAGGATCC                      GGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGACAGGTGCAATTGGTGCAGT                      CTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGTCCCTCGGTGAAGGTCTCCTG                      CAAGGCCTCCGGAGGCACATTACAGCAGCTACGCTATAAGCTGGGTGC                      GACAGGCCCTGGACAAGGGCTCGAGTGGATGGGAGCTATCATCCC                      GATCCTTGGTATCGCAAACACTACGCACAGAAAGTTCCAGGGCAGGGTCA                      CCATTACTGCAGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC                      AGCCTGAGATCTGAGGACACCCGCCGTGTATTACTGTGCGAGACTGTA                      CGGTTACGCTTACTACGGTGCTTTTGACTACTGGGGCCAAGGGACCA                      CCGTGACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCC                      CTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG                      GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGG                      AACTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGGTGCACACCTTCCCGGCTCTCCT                      ACAGTCCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCT                      CCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAG                      CCCAGCAACACCAAGGTGGATAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGAC                      TGA</p>	
<p>Fab-IL2-Fab 6A12 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)</p>	<p>CAGGTGCAATTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTC                      CTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCCGGAGGCACATTAGCAGCT                      ATGCTATAAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTCGAGTG                      GATGGGAGTGATCATCCCTATCCTTGGTACCGCAAACACTACGCACAGAA                      GTTCCAGGGCAGGGTCACCATTACTGCAGACAAATCCACGAGCACAG                      CCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACCCGCCGTGAT                      TACTGTGCGAGACTGTACGGTTACGCTTACTACGGTGCTTTTGACTAC                      TGGGGCCAAGGGACCACCGTGACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGG                      GCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG                      GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAC                      CGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGACTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGA                      CACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG                      CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCT                      GCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGATAAGAAAGTT                      GAGCCCAAATCTTGTGACTCCGGCGGAGGAGGGAGCGGCGGAGGTTG                      GCTCCGGAGGTGGCGGAGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACA                      CAGCTACAACCTGGAGCATTTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATG                      GAATTAATAATTACAAGAATCCCAAACCTACCAGGATGCTCACATTTAA                      GTTTTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAACTGAAACATCTTCAGTGTCT                      AGAAGAAGAACTCAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAG                      CAAAAACTTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTA                      ATAGTTCTGGAACATAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATATG                      CTGATGAGACAGCAACCATTGTAGAATTTCTGAACAGATGGATTACCT                      TTGCCCAAAGCATCATCTCAACACTGACTTCCGGCGGAGGAGGATCC                      GGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGACAGGTGCAATTGGTGCAGT</p>	<p>244</p>



Constructo	SECUENCIA POLINUCLEÓTIDA	SEC ID nº
	<p>CTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTG                      CAAGGCCTCCGGAGGCACATTACAGCAGCTATGCTATAAGCTGGGTGC                      GACAGGCCCTGGACAAGGGCTCGAGTGGATGGGAGTGATCATCCCT                      ATCCTTGGTACCGCAAACACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGGGTAC                      CATTACTGCAGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCA                      GCCTGAGATCTGAGGACACCGCCGTGTATTACTGTGCGAGACTGTAC                      GGTTACGCTTACTACGGTGCTTTTGACTACTGGGGCCAAGGGACCAC                      CGTGACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCC                      TGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGG                      CTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGA                      ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGGCTGTCCTA                      CAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTC                      CAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAAGC                      CCAGCAACACCAAGGTGGATAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACT                      GA</p>	
<p>cadena ligera de 2B10</p>	<p>GATATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTGCGGA                      GACCGGGTCACCATCACCTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGA                      TTTAGGCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGA                      TCTATGCTGCATCCAGTTTGCAGAGTGGCGTCCCATCAAGGTTTCAGCG                      GCAGTGGATCCGGGACAGAGTTCCTCTCACCATCAGCAGCTTGCAG                      CCTGAAGATTTGCCACCTATTACTGCTTGCAGAATGGTCTGCAGCCC                      GCGACGTTTGGCCAGGGCACCAAAGTCGAGATCAAGCGTACGGTGG                      CTGCACCATCTGTCTTCTCCTTCCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAAT                      CTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAG                      AGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAC                      TCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAG                      CCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACA                      AAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTC                      ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG</p>	<p>246</p>
<p>cadena ligera de D1A2</p>	<p>GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTGCGGA                      GACCGGGTCACCATCACCTGCCGGGCAAGTCAGGGGATTCGTAATGA                      TTTAGGCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGA                      TCTATGATGCTTACAGCTTGCAGAGTGGCGTCCCATCAAGGTTTCAGCG                      GCGGTGGATCCGGGACAGAGTTCCTCTCACCATCAGCAGCTTGCAG                      CCTGAAGATTTGCCACCTATTACTGCTTGCAGAATGGTCTGCAGCCC                      GCGACGTTTGGCCAGGGCACCAAAGTCGAGATCAAGCGTACGGTGG                      CTGCACCATCTGTCTTCTCCTTCCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAAT                      CTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAG                      AGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAC                      TCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAG                      CCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACA                      AAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTC                      ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG</p>	<p>248</p>
<p>cadena ligera de O7D8</p>	<p>GATATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTGCGGA                      GACCGGGTCACCATCACCTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTGTAATGT                      TTTAGGCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGA                      TCTATGATGTGTCCAGTTTGCAGAGTGGCGTCCCATCAAGGTTTCAGCG                      GCGGTGGATCCGGGACAGAGTTCCTCTCACCATCAGCAGCTTGCAG                      CCTGAAGATTTGCCACCTATTACTGCTTGCAGAATGGTCTGCAGCCC                      GCGACGTTTGGCCAGGGCACCAAAGTCGAGATCAAGCGTACGGTGG                      CTGCACCATCTGTCTTCTCCTTCCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAAT                      CTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAG                      AGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAC                      TCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAG                      CCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACA                      AAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTC                      ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG</p>	<p>250</p>
<p>Fab-IL2-Fab MHLG1 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)</p>	<p>GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGCG                      GGTCCTGCGGCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACATTTAGCAACT                      ATTGGATGAACTGGGTGCGGCAGGCTCCTGGAAAGGGCCTCGAGTG                      GGTGGCCGAGATCAGATTGAAATCCAATAACTTCGGAAGATATTACGC                      TGCAAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCAGAGATGATTCCAAGA                      ACACGCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAAGACCGAGGATACGGCC                      GTGTATTACTGTACCACATACGGCAACTACGTTGGGCACTACTTCGAC</p>	<p>252</p>

Constructo	SECUENCIA POLINUCLEÓTIDA	SEC ID nº
	<p>CACTGGGGCCAAGGGACCACCGTCACCGTCTCCAGTGCTAGCACCAA  GGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTG  GGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGA  ACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG  CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC  AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT  CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGATAAGAAAG  TTGAGCCCAAATCTTGTGACTCCGGCGGAGGAGGGAGCGGCGGAGG  TGGCTCCGGAGGTGGCGGAGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAA  CACAGCTACAACCTGGAGCATTTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTAA  TGGAAATTAATAATTACAAGAATCCCAAACCTACCAGGATGCTCACATTT  AAGTTTTACATGCCAAGAAGGCCACAGAAGTAAACATCTTCAGTGT  CTAGAAGAAGAAGTCAAACCTCTGGAGGAAGTCTAAATTTAGCTCAA  AGCAAAAACCTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATCAAC  GTAATAGTTCTGGAAGTAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAAT  ATGCTGATGAGACAGCAACCATTGTAGAATTTCTGAACAGATGGATTA  CCTTTGCCAAAGCATCATCTCAACACTGACTTCCGGCGGAGGAGGA  TCCGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAGAAAGTGCAGCTGGTGG  AGTCTGGAGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGCGGGTCCCTGCGGCTCTC  CTGTGCAGCCTCCGGATTCACATTTAGCAACTATTGGATGAATGGGT  GCGGCAGGCTCCTGAAAGGGCCTCGAGTGGGTGGCCGAGATCAGA  TTGAAATCCAATAACTTCGGAAGATATTACGCTGCAAGCGTGAAGGGC  CGGTTACCATCAGCAGAGATGATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCA  GATGAACAGCCTGAAGACCGAGGATACGGCCGTGTATTACTGTACCA  CATACGGCAACTACGTTGGCACTACTTCGACCACTGGGGCCAAGGG  ACCACCGTCACCGTCTCCAGTGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT  CCCCCTGGCACCCCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC  CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT  GTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCT  GTCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGT  GCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC  ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGATAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTT  GTGACTGA</p>	
<p>cadena ligera de KV9</p>	<p>GATATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTTCTGTCTGCATCTGTGGGC  GACCGGTCACCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGTGGATACTAA  CGTGGCTTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGCAGGCACCTAGGCCTCTG  ATCTATTCCGGCATCCTACCGGTACACTGGCGTCCCATCAAGGTTGAG  GGCAGTGGATCCGGGACAGAGTTCACTCTCACAATCTCAAGCCTGCA  ACCTGAAGATTTGCAACTTACTACTGTCAACAGTACAATAGTTACCCT  CTGACGTTCCGGCGGAGGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGTACGGTGG  CTGCACCATCTGTCTTCACTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAAT  CTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAG  AGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAC  TCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAG  CCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACA  AAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTC  ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG</p>	<p>254</p>
<p>Fab-IL2-Fab MHLG (constructo de fusión de cadena pesada-citoquina)</p>	<p>GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGCG  GGTCCCTGCGGCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACATTTAGCAACT  ATTGGATGAAGTGGTGGCGGAGGCTCCTGGAAAGGGCCTCGAGTG  GGTGGCCGAGATCAGATTGAAATCCAATAACTTCGGAAGATATTACGC  TGCAAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCAGAGATGATTCCAAGA  ACACGCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAAGACCGAGGATACGGCC  GTGTATTACTGTACCACATACGGCAACTACGTTGGGCACTACTTCGAC  CACTGGGGCCAAGGGACCACCGTCACCGTCTCCAGTGCTAGCACCAA  GGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTG  GGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGA  ACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG  CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC  AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT  CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGATAAGAAAG  TTGAGCCCAAATCTTGTGACTCCGGCGGAGGAGGGAGCGGCGGAGG  TGGCTCCGGAGGTGGCGGAGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAA  CACAGCTACAACCTGGAGCATTTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTAA</p>	<p>256</p>

Constructo	SECUENCIA POLINUCLEÓTIDA	SEC ID nº
	TGGAATTAATAATTACAAGAATCCCAAACCTCACCAGGATGCTCACATTT AAGTTTTACATGCCAAGAAGGCCACAGAAGTAAACATCTTCAGTGT CTAGAAGAAGAACTCAAACCTCTGGAGGAAGTGTAAATTTAGCTCAA AGCAAAAACCTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAAC GTAATAGTTCTGGAACATAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAAT ATGCTGATGAGACAGCAACCATTTGTAAGATTTCTGAACAGATGGATTA CCTTTGCCCAAAGCATCATCTCAACACTGACTTCCGGCGGAGGAGGA TCCGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAGAAGTGCAGCTGGTGG AGTCTGGAGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGCGGGTCCCTGCGGCTCTC CTGTGCAGCCTCCGGATTCACATTTAGCAACTATTGGATGAACTGGGT GCGGCAGGCTCCTGGAAAGGGCCTCGAGTGGGTGGCCGAGATCAGA TTGAAATCCAATAACTTCGGAAGATATTACGCTGCAAGCGTGAAGGGC CGGTTACCATCAGCAGAGATGATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCA GATGAACAGCCTGAAGACCGAGGATACGGCCGTGTATTACTTACCA CATAAGGCAACTACGTTGGGCACTACTTCGACCACTGGGGCCAAGGG ACCACCGTCACCGTCTCCAGTGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT CCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT GTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGT GTCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGT GCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGATAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTT GTGACTGA	
cadena ligera de KV1	GATATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTTCTGTCTGCATCTGTGGGCGA CCGGGTCACCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGTGGATACTAAGCTTAG CTTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGAAAGCACCTAAGCTCCTGATCTATTCCG GCATCCTACCGTTACTACTGGCGTCCCATCAAGGTTGAGCGGCAGTGGATC CGGACAGAGTTCACTCTACAATCTCAAGCCTGCAACCTGAAGATTTCCG CAACTTACTACTGTCAACAGTACAATAGTTACCCTCTGACGTTCCGGTGA GGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCAGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGT GCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTG GATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGG ACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAA AGCAGACTACGAGAAACAAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCTGACCG GCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAG	264
cadena ligera de KV7	GATATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTTCTGTCTGCATCTGTGGGCGA CCGGGTCACCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGTGGATACTAAGCTG GCTTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGAAAGCACCTAAGCCTCTGATCTATTCC GGCATCCTACCGGTACTACTGGCGTCCCATCAAGGTTGAGCGGCAGTGGGA TCCGGGACAGAGTTCACTCTACAATCTCAAGCCTGCAACCTGAAGATTT CGCAACTTACTACTGTCAACAGTACAATAGTTACCCTCTGACGTTCCGGC GAGTACCAAGGTGGAGATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTT CATCTTCCCAGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGT GTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGG TGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGC AAAGCAGACTACGAGAAACAAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCA GGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAG	266

Células huésped

- 5 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión “célula huésped” se refiere a cualquier tipo de sistema celular que puede manipularse para generar los inmunos conjugados de la invención o fragmentos de los mismos. En una realización, la célula huésped se manipula para permitir la producción de un fragmento de inmunos conjugado. Entre las células huésped se incluyen las células en cultivo, por ejemplo las células en cultivo de mamífero, tales como células CHO, HEK, BH, NS0, Sp2/0, de mieloma YO, de mieloma de ratón P3X63, PER, PER.C6 o células de hibridoma, células de levadura, de insecto, bacterianas y vegetales, entre otras, aunque también células comprendidas en un animal transgénico, planta transgénica o tejido vegetal o animal en cultivo. En una realización, la célula huésped de la invención comprende un vector de expresión que comprende secuencias polinucleótidas que codifican inmunos conjugados de la invención o fragmentos de los mismos. Las células huésped de la invención pueden ser eucarióticas o procariontes.
- 10
- 15 Purificación de polipéptidos de inmunos conjugado y fragmentos de los mismos

Los inmunoconjugados de la invención o fragmentos de los mismos pueden purificarse mediante técnicas conocidas, tales como la cromatografía líquida de alto rendimiento, la cromatografía de intercambio iónico, la electroforesis en gel, la cromatografía de afinidad, la cromatografía de exclusión por tamaño y similares. Las condiciones reales utilizadas para purificar una proteína particular dependerán, en parte, de factores tales como la carga neta, la hidrofobicidad, la hidrofiliidad, etc., y resultarán evidentes para el experto en la materia.

Para la purificación mediante cromatografía de afinidad, puede utilizarse una matriz con proteína A o con proteína G. Alternativamente, para la purificación mediante cromatografía de afinidad, puede utilizarse cualquier anticuerpo que se una específicamente a la fracción efectora de cadena sencilla del inmunoconjugado. Para la producción de anticuerpos, diversos animales huésped, incluyendo, aunque sin limitación, conejos, ratones, ratas, etc., pueden inmunizarse mediante inyección con un inmunoconjugado de la invención o un fragmento del mismo. El inmunoconjugado puede unirse a un portador adecuado, tal como albúmina de suero bovino (ASB), por medio de un grupo funcional de cadena lateral o conectores unidos a un grupo funcional de cadena lateral. Pueden utilizarse diversos adyuvantes para incrementar la respuesta inmunológica, dependiendo de la especie del huésped, incluyendo, aunque sin limitación, adyuvante de Freund (completo e incompleto), geles minerales tales como hidróxido de aluminio, sustancias activas en superficie tales como lisolecitina, polioles plurónicos, polianiones, péptidos, emulsiones aceitosas, hemocianina de lapa americana, dinitrofenol y adyuvantes humanos potencialmente útiles, tales como BCG (bacilos Calmette-Guerin) y *Corynebacterium parvum*. Por consiguiente, una realización incluye un método para producir los inmunoconjugados de la invención mediante el cultivo de una célula huésped que comprende un vector de expresión que comprende secuencias polinucleótidas que codifican inmunoconjugados de la invención o fragmentos de los mismos bajo condiciones adecuadas para la expresión de los mismos.

#### Métodos de utilización de inmunoconjugados

Los inmunoconjugados de la invención resultan útiles para dirigir determinantes antigénicos específicos y para inducir diversas respuestas celulares en células diana y reclutadas. El inmunoconjugado de la invención también resulta útil como reactivo diagnóstico. La unión de un inmunoconjugado a un determinante antigénico puede detectarse fácilmente mediante la utilización de un anticuerpo secundario específico para la fracción efectora. En una realización, el anticuerpo secundario y el inmunoconjugado facilitan la detección de la unión del inmunoconjugado a un determinante antigénico localizado sobre una célula o superficie de un tejido.

En algunas realizaciones, se administra a una célula una cantidad eficaz de los inmunoconjugados de la invención. En otras realizaciones, se administra en un individuo una cantidad terapéuticamente eficaz del inmunoconjugado de la invención para el tratamiento de una enfermedad. La expresión "cantidad eficaz" tal como se utiliza en la presente memoria se define como la cantidad del inmunoconjugado de la invención que resulta necesaria para provocar un cambio fisiológico en la célula o tejido en el que se administra. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" tal como se utiliza en la presente memoria se define como la cantidad del inmunoconjugado de la invención que elimina, reduce, retrasa, minimiza o evita efectos adversos de una enfermedad.

Los inmunoconjugados de la invención pueden administrarse en un sujeto *per se* o en forma de una composición farmacéutica. En una realización, la enfermedad es un trastorno proliferativo, tal como cáncer. Entre los ejemplos no limitativos de trastornos proliferativos, tales como cánceres, se incluyen cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de cabeza y cuello, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer uterino, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer esofágico, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer rectal, cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de sangre, cáncer de piel, carcinoma de células escamosas, cáncer de huesos y cáncer de riñón. Entre otros trastornos de la proliferación celular que pueden tratarse utilizando un inmunoconjugado de la presente invención se incluyen, aunque sin limitación, neoplasmas localizados en: abdomen, hueso, mama, sistema digestivo, hígado, páncreas, peritoneo, glándulas endocrinas (adrenal, paratiroide, pituitaria, testículos, ovario, timo, tiroides), ojo, cabeza y cuello, sistema nervioso (central y periférico), sistema linfático, pelvis, piel, tejidos blandos, bazo, región torácica y sistema urogenital. También se encuentran incluidas las condiciones o lesiones precancerosas y las metástasis de cáncer. De manera similar, otros trastornos de la proliferación celular también pueden tratarse mediante los inmunoconjugados de la presente invención. Entre los ejemplos de dichos trastornos de la proliferación celular se incluyen, aunque sin limitación: hipergammaglobulinemia, trastornos linfoproliferativos, paraproteinemias, púrpura, sarcoidosis, síndrome de Sezary, macroglobulinemia de Waldenström, enfermedad de Gaucher, histiocitosis y cualquier otra enfermedad de la proliferación celular, aparte de neoplasia, localizada en un sistema orgánico indicado anteriormente. En otra realización, la enfermedad se relaciona con la autoinmunidad, el rechazo del trasplante, las respuestas inmunológicas post-traumáticas y las enfermedades infecciosas (por ejemplo VIH). Más específicamente, los inmunoconjugados pueden utilizarse para eliminar células implicadas en trastornos mediados por células inmunológicas, incluyendo linfoma, autoinmunidad, rechazo del trasplante, enfermedad de injerto contra huésped, isquemia e ictus. El experto en la materia reconocerá fácilmente que en muchos casos los inmunoconjugados podrían no proporcionar la curación sino únicamente un beneficio parcial. En algunas realizaciones, un cambio fisiológico que presente cierto beneficio también se considera terapéuticamente beneficioso. De esta manera, en algunas realizaciones, una cantidad de inmunoconjugado que proporcione un cambio fisiológico se considera una "cantidad eficaz" o una "cantidad terapéuticamente eficaz".

El sujeto, paciente o individuo que necesita tratamiento típicamente es un mamífero, más específicamente un ser humano.

#### Composiciones, formulaciones, dosis y vías de administración

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad eficaz de uno o más inmunoconjugados disueltos o dispersados en un portador farmacéuticamente aceptable. La expresión "farmacéutica o farmacológicamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra desfavorable al administrarse en un animal, tal como, por ejemplo, un ser humano, según resulte apropiado. La preparación de una composición farmacéutica que contenga por lo menos un inmunoconjugado y opcionalmente un ingrediente activo adicional resultará conocida para el experto en la materia a la luz de la presente exposición, tal como se ejemplifica en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a edición, Mack Printing Company, 1990, incorporada como referencia en la presente memoria. Además, para la administración animal (por ejemplo humana), se entenderá que las preparaciones deben cumplir los estándares de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza requeridos por la FDA Office of Biological Standards o autoridades correspondientes en otros países.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "portador farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y la totalidad de los solventes, tampones, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizantes de fármacos, geles, ligantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, pigmentos, tales como materiales y combinaciones de los mismos, tal como conocerá el experto ordinario en la materia (ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a edición, Mack Printing Company, 1990, páginas 1289 a 1329, incorporada como referencia en la presente memoria). Excepto en la medida en que cualquier portador convencional resulte incompatible con el ingrediente activo, se encuentra contemplada su utilización en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

Los inmunoconjugados pueden comprender diferentes tipos de portador dependiendo de si debe administrarse en forma sólida, líquida o aerosol, y de si debe ser estéril para vías de administración tales como la inyección. La presente invención puede administrarse por vía intravenosa, intradérmica, intraarterial, interaperitoneal, intralesional, intracraneal, intraarticular, intraprostática, intraesplénica, intrarrenal, intrapleural, intratraqueal, intranasal, intravítrea, intravaginal, intrarrectal, tópica, intratumoral, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, subconjuntival, intravesicular, mucosal, intrapericárdica, intraumbilical, intraocular, oral, tópica, local, por inhalación (por ejemplo inhalación de aerosol), inyección, infusión, infusión continua, perfusión localizada bañando las células diana directamente, mediante un catéter, mediante un lavado, en cremas, en composiciones de lípidos (por ejemplo liposomas) o mediante cualquier método o combinación de los anteriores conocida por el experto ordinario en la materia (ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a edición, Mack Printing Company, 1990, incorporada como referencia en la presente memoria). La administración parenteral, en particular la inyección intravenosa, se utiliza más comúnmente para administrar moléculas de polipéptido, tales como los inmunoconjugados de la invención.

La cantidad real de dosis de una composición de la presente invención administrada en un sujeto puede determinarse a partir de factores físicos y fisiológicos, tales como el peso corporal, la severidad de la condición, el tipo de enfermedad bajo tratamiento, las intervenciones terapéuticas previas o concurrentes, la idiopatía del paciente y la vía de administración. El responsable de la administración determinará, en cualquier caso, la concentración del ingrediente o ingredientes activos en una composición y la dosis o dosis apropiadas para el sujeto individual.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden comprender, por ejemplo, por lo menos aproximadamente 0,1% del inmunoconjugado de la invención. En otras realizaciones, los inmunoconjugados pueden comprender entre aproximadamente 2% y aproximadamente 75% del peso de la unidad, o entre aproximadamente 25% y aproximadamente 60%, por ejemplo, y cualquier intervalo derivable dentro de dichos intervalos. En otros ejemplos no limitativos, una dosis también puede comprender entre aproximadamente 1 microgramos/kg de peso corporal, aproximadamente 5 microgramos/kg peso corporal, aproximadamente 10 microgramos/kg peso corporal, aproximadamente 50 microgramos/kg peso corporal, aproximadamente 100 microgramos/kg peso corporal, aproximadamente 200 microgramos/kg peso corporal, aproximadamente 350 microgramos/kg peso corporal, aproximadamente 500 microgramos/kg peso corporal, aproximadamente 1 miligramo/kg peso corporal, aproximadamente 5 miligramos/kg peso corporal, aproximadamente 10 miligramos/kg peso corporal, aproximadamente 50 miligramos/kg peso corporal, aproximadamente 100 miligramos/kg peso corporal, aproximadamente 200 miligramos/kg peso corporal, aproximadamente 350 miligramo/kg peso corporal, aproximadamente 500 miligramos/kg peso corporal y aproximadamente 1.000 miligramos/kg peso corporal, o más en cada administración, y cualquier intervalo derivable dentro de dichos intervalos. En ejemplos no limitativos de un intervalo derivable a partir de los números indicados en la presente memoria, puede administrarse un intervalo de entre aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, entre aproximadamente 5 microgramos/kg de peso corporal y aproximadamente 500 miligramos/kg de peso corporal, etc., basados en los números indicados anteriormente.

5 En cualquier caso, la composición puede comprender diversos antioxidantes para retardar la oxidación de uno o más componentes. Además, la prevención de la acción de los microorganismos puede realizarse mediante conservantes, tales como diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, incluyendo, aunque sin limitación, parabenos (por ejemplo metilparabenos, propilparabenos), clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal o combinaciones de los mismos.

10 Los inmunoconjugados pueden formularse en una composición en forma de base libre, neutra o de sal. Entre las sales farmacéuticamente aceptables se incluyen las sales de adición de ácido, por ejemplo aquéllas formadas con los grupos amino libres de una composición proteica, o que se forman con ácidos inorgánicos, tales como, por ejemplo, ácidos hidroclicóricos o fosfóricos, o ácidos orgánicos tales como los ácidos acético, oxálico, tartárico o mandélico. Las sales formadas con los grupos carboxilo libres también pueden derivarse a partir de bases inorgánicas, tales como, por ejemplo, los hidróxidos de sodio, potasio, amonio, calcio o hierro, o de bases orgánicas tales como isopropilamina, trimetilamina, histidina o procaina.

15 En realizaciones en las que la composición se encuentra en una forma líquida, un portador puede ser un solvente o medio de dispersión que comprende, aunque sin limitación, agua, etanol, poliol (por ejemplo glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, etc.), lípidos (por ejemplo triglicéridos, aceites vegetales, liposomas) y combinaciones de los mismos. Puede mantenerse la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante la utilización de un recubrimiento, tal como lecitina; mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido mediante dispersión en portadores tales como, por ejemplo, poliol líquido o lípidos; mediante la utilización de surfactantes, tales como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa; o combinaciones de dichos métodos. En muchos casos, resulta preferible incluir agentes isotónicos, tales como, por ejemplo, azúcares, cloruro sódico o combinaciones de los mismos, y/o agentes tamponadores para mantener los valores de pH fisiológicamente aceptables. En otras realizaciones, pueden utilizarse gotas oculares, soluciones nasales o sprays, aerosoles o inhalantes. Dichas composiciones generalmente se diseñan para que resulten compatibles con el tipo de tejido diana. En un ejemplo no limitativo, las soluciones nasales habitualmente son soluciones acuosas diseñadas para administrarse en las vías nasales en gotas o sprays. Las soluciones nasales se preparan de manera que resulten similares en muchos aspectos a las secreciones nasales, de manera que se mantenga la acción ciliar normal. De esta manera, en algunas realizaciones, las soluciones acuosas nasales habitualmente son isotónicas o ligeramente tamponadas para mantener un pH de entre aproximadamente 5,5 y aproximadamente 6,5. Además, pueden incluirse en la formulación conservantes antimicrobianos, similares a los utilizados en preparaciones oftálmicas, fármacos o estabilizadores de fármaco apropiados, en caso de resultar necesarios. Por ejemplo, son conocidas diversas preparaciones nasales comerciales y entre ellas se incluyen fármacos tales como antibióticos o antihistamínicos.

35 En determinadas realizaciones, el inmunoconjugado se prepara para la administración mediante dichas vías como ingestión oral. En estas realizaciones, la composición sólida puede comprender, por ejemplo, soluciones, suspensiones, emulsiones, tabletas, píldoras, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina de cáscara dura o blanda), formulaciones de liberación sostenida, composiciones bucales, trociscos, elixires, suspensiones, jarabes, obleas o combinaciones de los mismos. Pueden incorporarse composiciones orales directamente con los alimentos de la dieta. Los portadores preferentes para la administración oral comprenden diluyentes inertes, portadores comestibles asimilables o combinaciones de los mismos. En otros aspectos de la invención, la composición oral puede prepararse en forma de jarabe o elixir. Un jarabe o elixir puede comprender, por ejemplo, por lo menos un agente activo, un agente edulcorante, un conservante, un agente saborizante, un pigmento, un conservante, o combinaciones de los mismos.

45 En determinadas realizaciones, una composición oral puede comprender uno o más ligantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes saborizantes y combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones, una composición puede comprender uno o más de los siguientes: un ligante, tal como, por ejemplo, goma tragacanto, acacia, almidón de maíz, gelatina o combinaciones de los mismos; un excipiente, tal como, por ejemplo, fosfato de dicalcio, manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio o combinaciones de los mismos; un agente desintegrante, tal como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico o combinaciones de los mismos; un lubricante, tal como, por ejemplo, estearato de magnesio; un agente edulcorante, tal como, por ejemplo, sacarosa, lactosa, sacarina o combinaciones de los mismos; un agente saborizante, tal como, por ejemplo, menta, aceite de gaulteria (wintergreen), saborizante de cereza, saborizante de naranja, etc., o combinaciones de los mismos. En el caso de que la forma de dosificación unitaria sea una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anteriormente indicado, portadores tales como un portador líquido. Pueden encontrarse presentes diversos otros materiales como recubrimientos, o para modificar de otro modo la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, las tabletas, píldoras o cápsulas pueden recubrirse con shellac, azúcar o ambos.

60 Entre las formulaciones adicionales que resultan adecuadas para otros modos de administración se incluyen los supositorios. Los supositorios son formas de dosificación sólidas de diversos pesos y formas, habitualmente medicados, para la inserción en el recto, la vagina o la uretra. Tras la inserción, los supositorios se ablandan, se funden o se disuelven en los líquidos de la cavidad. En general, para los supositorios, entre los portadores tradicionales pueden incluirse, por ejemplo, polialquilenglicoles, triglicéridos o combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones, los supositorios pueden formarse a partir de mezclas que contengan, por ejemplo, el

ingrediente activo en el intervalo de entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 10%, y preferentemente de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 2%. Se preparan soluciones inyectables estériles mediante la incorporación de los inmunos conjugados de la invención en la cantidad requerida en el solvente apropiado con diversos de los demás ingredientes indicados anteriormente, según resulte necesario, seguido de la esterilización mediante filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación de los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y/o los demás ingredientes. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones, suspensiones o emulsiones inyectables estériles, los métodos preferentes de preparación son el secado al vacío o las técnicas de liofilización que proporcionan polvos del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de un medio líquido del mismo previamente esterilizado mediante filtración. El medio líquido debería tamponarse convenientemente en caso necesario y en primer lugar convertir en isotónico el diluyente líquido previamente a la inyección utilizando suficiente solución salina o glucosa. La preparación de composiciones altamente concentradas para la inyección directa también se encuentra contemplada, en la que se contempla la utilización de DMSO como solvente para resultar en la penetración extremadamente rápida, administrando concentraciones elevadas de los agentes activos en un área reducida.

La composición debe ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento, y conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. Se apreciará que la contaminación por endotoxinas debe mantenerse como mínimo a un nivel seguro, por ejemplo menos de 0,5 ng/mg de proteína.

En realizaciones particulares, la absorción prolongada de una composición inyectable puede llevarse a cabo mediante la utilización en las composiciones de agentes retardantes de la absorción, tales como, por ejemplo, monoestearato de aluminio, gelatina o combinaciones de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden los inmunos conjugados de la invención pueden prepararse mediante procedimientos de mezcla convencional, disolución, granulado, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulado, atrapamiento o liofilización. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de manera convencional utilizando uno o más portadores, diluyentes, excipientes o auxiliares fisiológicamente aceptables que faciliten el procesamiento de las proteínas en preparaciones que puedan utilizarse farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la vía de administración seleccionada.

Para la administración tópica, los inmunos conjugados de la invención pueden formularse en forma de soluciones, geles, pomadas, cremas, suspensiones, etc., que son bien conocidas de la técnica.

Entre las formulaciones sistémicas se incluyen aquellas diseñadas para la administración mediante inyección, por ejemplo la administración subcutánea, la inyección intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal, así como aquellas diseñadas para la administración transdérmica, transmucosal, por inhalación, oral o pulmonar.

Para la inyección, los inmunos conjugados de la invención pueden formularse en soluciones acuosas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles, tales como solución de Hank, solución de Ringer o tampón salino fisiológico. La solución puede contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes.

Alternativamente, los inmunos conjugados pueden presentarse en forma de polvos para la constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril libre de pirógenos, antes de su utilización.

Para la administración transmucosal, se utilizan en la formulación penetrantes apropiados a la barrera que debe permearse. Dichos penetrantes son generalmente conocidos de la técnica.

Para la administración oral, los inmunos conjugados pueden formularse fácilmente mediante combinación de los inmunos conjugados con portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos de la técnica. Dichos portadores permiten formular los inmunos conjugados de la invención como tabletas, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, mezclas en suspensión, suspensiones y similares, para la ingestión oral del paciente que debe tratarse. Para formulaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y tabletas, entre los excipientes adecuados se incluyen rellenos, tales como azúcares, por ejemplo lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol; preparaciones de celulosa, tales como almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona (PVP); agentes de granulación y agentes de unión. Si se desea, pueden añadirse agentes desintegrantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, ágar o ácido algínico, o una sal del mismo, tal como alginato sódico.

Si se desea, las formas de dosificación sólida pueden recubrirse con azúcar o con un recubrimiento entérico utilizando técnicas estándares. Para las preparaciones líquidas orales tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, entre los portadores, excipientes o diluyentes adecuados se incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, etc. Además, pueden añadirse agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares.

Para la administración bucal, los inmunocombinados pueden presentar la forma de tabletas, pastillas, etc., formuladas de manera convencional.

5 Para la administración mediante inhalación, los inmunocombinados para la utilización según la invención se administran convenientemente en forma de un spray de aerosol a partir de paquetes presurizados o un nebulizador utilizando un propelente adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la dosis unitaria puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Pueden formularse cápsulas y cartuchos de gelatina para la utilización en un inhalador o insuflador que contenga una mezcla de polvos del inmunocombinado y una base de polvos adecuada, tal como lactosa o almidón.

10 Los inmunocombinados también pueden formularse en composiciones rectales o vaginales, tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo que contengan bases convencionales para supositorio, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

15 Además de las formulaciones anteriormente indicadas, los inmunocombinados también pueden formularse como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo subcutánea o intramuscularmente) o mediante inyección intramuscular. De esta manera, por ejemplo, los inmunocombinados pueden formularse con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados limitadamente solubles, por ejemplo como sal limitadamente soluble.

20 Alternativamente, pueden utilizarse otros sistemas de administración farmacéutica. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de administración que pueden utilizarse para administrar inmunocombinados de la invención. Pueden utilizarse determinados solventes orgánicos, tales como el dimetilsulfóxido, aunque habitualmente al coste de una mayor toxicidad. Además, los inmunocombinados pueden administrarse utilizando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros sólidos que contengan el agente terapéutico. Se han establecido diversos materiales de liberación sostenida y son bien conocidos del experto en la materia. Las cápsulas de liberación sostenida pueden liberar los inmunocombinados, dependiendo de su naturaleza química, durante unas cuantas semanas hasta más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y estabilidad biológica de los inmunocombinados, pueden utilizarse estrategias adicionales para la estabilización de los inmunocombinados. Debido a que los inmunocombinados de la invención pueden contener cadenas laterales o extremos cargados, pueden incluirse en cualquiera de las formulaciones anteriormente indicadas en forma de ácidos o bases libres, o en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas sales que conservan sustancialmente la actividad biológica de las bases libres y que se preparan mediante la reacción con ácidos inorgánicos. Las sales farmacéuticas tienden a ser más solubles en solventes acuosos y otros solventes próticos que las formas de base libre correspondientes.

25 Los inmunocombinados descritos en la presente memoria generalmente se utilizan en una cantidad eficaz para conseguir el propósito pretendido. Para la utilización en el tratamiento o prevención de una condición de enfermedad, los inmunocombinados de la invención, o composiciones farmacéuticas de los mismos, se administran o se aplican en una cantidad terapéuticamente eficaz. Una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz para mejorar o prevenir los síntomas, o para prolongar la supervivencia del paciente bajo tratamiento. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz se encuentran perfectamente dentro de las capacidades del experto en la materia, especialmente a la luz de la exposición detallada proporcionada en la presente memoria.

30 Para la administración sistémica, puede estimarse inicialmente a partir de ensayos *in vitro* una dosis terapéuticamente eficaz. Por ejemplo, puede formularse una dosis en modelos animales para conseguir un intervalo de concentraciones circulantes que incluya la IC<sub>50</sub> según se determine en el cultivo celular. Puede utilizarse dicha información para determinar más exactamente dosis útiles en el ser humano.

35 También pueden estimarse dosis iniciales a partir de datos *in vivo*, por ejemplo modelos animales, utilizando técnicas que son bien conocidas de la técnica. El experto ordinario en la materia podría optimizar fácilmente la administración en seres humanos basándose en datos animales.

40 La cantidad e intervalo de las dosis puede ajustarse individualmente para proporcionar niveles plasmáticos de los inmunocombinados que resulten suficientes para mantener el efecto terapéutico. Las dosis habituales para el paciente para la administración mediante inyección se encuentran comprendidas en el intervalo de entre aproximadamente 0,1 y 50 mg/kg/día, típicamente entre aproximadamente 0,5 y 1 mg/kg/día. Pueden conseguirse niveles séricos terapéuticamente eficaces mediante la administración de múltiples dosis cada día.

45 En los casos de la administración local o la incorporación selectiva, la concentración local eficaz de los inmunocombinados podría no estar relacionada con la concentración plasmática. El experto en la materia podrá optimizar las dosis locales terapéuticamente eficaces sin necesidad de experimentación indebida.

50

55

60

65



La cantidad de inmunoconjugado administrada dependerá evidentemente del sujeto tratado, del peso del sujeto, de la gravedad de la enfermedad, del modo de administración y del criterio del médico responsable.

5 La terapia puede repetirse intermitentemente mientras resulten detectables síntomas, o incluso cuando ya no resulten detectables. La terapia puede proporcionarse sola o en combinación con otros fármacos. En el caso de los trastornos autoinmunitarios, entre los fármacos que pueden utilizarse en combinación con inmunoconjugados de la invención se incluyen, aunque sin limitación, los agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos.

#### 10 Toxicidad

10 Una dosis terapéuticamente eficaz de los inmunoconjugados indicados en la presente memoria generalmente proporcionará un beneficio terapéutico sin provocar toxicidad sustancial. La toxicidad de los inmunoconjugados puede determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándares en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo determinando la LD<sub>50</sub> (la dosis letal para el 50% de la población) o la LD<sub>100</sub> (la dosis letal para el 100% de la población). La proporción de dosis entre el efecto tóxico y el efecto terapéutico es el índice terapéutico. En una realización, el inmunoconjugado muestra un elevado índice terapéutico. Los datos obtenidos de dichos ensayos de cultivo celular y estudios animales pueden utilizarse para formular un intervalo de dosis que no resulte tóxico, por ejemplo para la utilización en el ser humano. La dosis de los inmunoconjugados indicada en la presente memoria preferentemente se encuentra comprendida dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluye la dosis eficaz con poca o ninguna toxicidad. La dosis puede variar dentro de dicho intervalo dependiendo de la forma de dosificación y vía de administración utilizadas. La formulación, vía de administración y dosis exactas pueden ser seleccionadas por el médico individual en vista de la condición del paciente (ver, por ejemplo, Fingl *et al.*, 1975, en: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, capítulo 1, página 1.

#### 25 Otros agentes y tratamientos

Se contempla que puedan utilizarse otros agentes en combinación con la presente invención para mejorar la eficacia terapéutica del tratamiento. Entre dichos agentes adicionales se incluyen agentes inmunomoduladores, agentes que afectan a la regulación positiva de los receptores de superficie celular y las uniones GAP, agentes citostáticos y de diferenciación, inhibidores de la adhesión celular, o agentes que incrementan la sensibilidad de las células hiperproliferativas a los inductores apoptóticos. Entre los agentes inmunomoduladores se incluyen el factor de necrosis tumoral, los interferones  $\alpha$ , beta y gamma, IL-2 y otras citoquinas, F42K y otros análogos de citoquina, o MIP-1, MIP-1  $\beta$ , MCP-1, RANTES y otras quimoquinas. Se contempla adicionalmente que la regulación positiva de los receptores de superficie celular o sus ligandos, tales como el ligando Fas/Fas, DR4 o DR5/TRAIL podría potenciar las capacidades inductoras de la apoptosis de la presente invención mediante el establecimiento de un efecto autocrino o paracrino sobre las células hiperproliferativas. Los incrementos de la señalización intercelular mediante la elevación del número de uniones GAP podría incrementar los efectos antihiperproliferativos sobre la población celular hiperproliferativa vecina. En otras realizaciones, pueden utilizarse agentes citostáticos o de diferenciación en combinación con la presente invención para mejorar la eficacia antihiperproliferativa de los tratamientos. Se contemplan inhibidores de la adhesión celular para mejorar la eficacia de la presente invención. Son ejemplos de inhibidores de la adhesión celular, los inhibidores de quinasa de adhesión focal (FAKs) y la lovastatina. Se contempla además que otros agentes que incrementan la sensibilidad de una célula hiperproliferativa a la apoptosis, tales como el anticuerpo C225, puedan utilizarse en combinación con la presente invención para mejorar la eficacia del tratamiento.

45 También puede utilizarse la terapia hormonal conjuntamente con la presente invención o en combinación con cualquier otra terapia del cáncer descrita anteriormente. Pueden utilizarse hormonas en el tratamiento de determinados cánceres, tales como el cáncer de mama, de próstata, de ovario o cervical para reducir el nivel o bloquear los efectos de determinadas hormonas, tales como la testosterona o el estrógeno. Este tratamiento con frecuencia se utiliza en combinación con por lo menos otra terapia del cáncer como opción de tratamiento o para reducir el riesgo de metástasis.

También pueden administrarse los inmunoconjugados descritos en la presente memoria conjuntamente con quimioterapia, terapia de radiación u otras inmunoterapias. Pueden seleccionarse agentes anticáncer par adicha 55 terapia de combinación, por ejemplo, de entre los grupos de disruptores de los microtúbulos (por ejemplo alcaloides vinca, tales como vinblastina o vincristina, taxanos tales como docetaxel o paclitaxel, epotilones, tales como ixabepilón), antimetabolitos (por ejemplo antifolatos, tales como metotrexato o aminopterina, antipurinas, tales como fludarabina, 6-mercaptopurina o 6-tioguanina, antipirimidinas tales como 5-fluorouracilo, capecitabina o gemcitabina, hidroxiaurea), inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo camptotecina, irinotecán, topotecán, o podofilotoxinas, 60 tales como etopósido), intercalantes de ADN (por ejemplo doxorubicina, daunorubicina, actinomicina, bleomicina), agentes alquilantes (por ejemplo ciclofosfamida, clorambucilo, nitrosoureas tales como carmustina o nimustina, estreptozocina, busulfán, cisplatino, oxaliplatino, trietilenmelamina, dacarbazina), terapias hormonales (por ejemplo glucocorticoides, inhibidores de la aromatasa, tales como tamoxifeno, antiandrógenos tales como flutamida, análogos de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) tales como leuprolido), antibióticos, inhibidores de 65 quinasa (por ejemplo erlotinib, gefitinib, imatinib), antagonistas de receptor (por ejemplo anticuerpo con diana en receptores de superficie celular que es conocido que estimulan la carcinogénesis y el crecimiento tumoral),

inhibidores enzimáticos (por ejemplo inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina (CDK), enzimas reductores de aminoácidos (por ejemplo asparagina), leucovorina, retinoides, activadores de la apoptosis de células tumorales y agentes antiangiogénicos.

## 5 Ejemplos

### Ejemplo 1

10 En la primera administración de citoquinas mediada por anticuerpos, realizada por Harvill E.T. y Morrison S.L., Immunotech. 1(2):95-105, 1995, los constructos presentaban dos grupos de unión a antígeno para el  
 15 direccionamiento a antígenos tumorales, y dos grupos de citoquina para inducir la activación de los linfocitos (una molécula de IL-2 fusionada a cada uno de los extremos C-terminales de cadena pesada de IgG3). La afinidad de la  
 20 citoquina es generalmente elevada para su receptor. Una molécula que portase dos unidades de citoquina podría presentar una afinidad todavía más alta para los receptores de citoquina debido a efectos de avidéz (o  
 25 multivalencia). Este tipo de molécula podría, por lo tanto, activar fácilmente los linfocitos en el flujo sanguíneo, incluso antes de que tuviese lugar el direccionamiento al tumor. Este efecto no resultaría deseable para el paciente. En contraste, una molécula de inmunoconjugado que portase únicamente un grupo de citoquina y dos o más  
 30 dominios de direccionamiento sería menos probable que activase los linfocitos en la circulación y podría dirigir la molécula de inmunoconjugado completa al tumor, mientras que la activación de los linfocitos tendría lugar a una  
 35 velocidad menor. Por lo tanto, se construyeron moléculas tales como las ilustradas en las figuras 1 y 2, con interleuquina-2 (IL-2) como citoquina modelo. Todas las moléculas generadas eran bivalentes para el antígeno  
 40 tumoral, y eran bivalentes o monovalentes para la citoquina IL-2 tal como se indica en los dibujos. Las afinidades para el antígeno se compararon para dos formatos de inmunoconjugado diferentes utilizando el anticuerpo L19 como  
 45 ejemplo. Como referencia, dicho anticuerpo se clonó en el formato IgG1 humano, en el formato de diacuerpo (figura 1A) y en la fusión Fab-IL2-Fab (figura 1B). Se sometió a ensayo una variable en el formato de diacuerpo, de manera  
 50 que el péptido líncer entre  $V_H$  y  $V_L$  presentase una longitud de ocho o doce aminoácidos. El antígeno purificado dominio extra B de la fibronectina (EDB) se inmovilizó en un chip BIACORE, y se utilizó el constructo de fusión de  
 55 anticuerpo como el analito soluble para la determinación de la afinidad. Las figuras 8 a 11 muestran los resultados de este experimento. Se consideró que IgG era el caso ideal de un suceso de unión bivalente. En este caso se  
 60 observó una constante de afinidad de 260 pM. El constructo de fusión Fab-IL2-Fab presentaba una afinidad de 310 pM, que es esencialmente idéntica a la de IgG. Las dos variantes del diacuerpo (mostradas en las figuras 10 y 11)  
 65 presentaban afinidades medidas de 270 pM y 360 pM, respectivamente. Por lo tanto, todos dichos constructos presentaban afinidades similares hacia el antígeno. La afinidad hacia el antígeno y el receptor de IL-2 se observaron  
 70 utilizando constructos similares basados en la secuencia del anticuerpo F16 (Brack S.S. *et al.*, Clin. Canc. Res. 12(10):3200-3208, 2006). La figura 12 muestra los sensogramas de BIACORE de la IgG de F16 y su fragmento Fab  
 75 monovalente correspondiente, al inmovilizar el dominio TNC-A1 sobre el chip BIACORE. Bajo estas condiciones experimentales particulares, la molécula de IgG mostró una constante de afinidad de 2,6 nM, y las moléculas de Fab  
 80 mostraron una constante de afinidad de 50 nM. En este caso, el incremento de afinidad atribuido a la bivalencia fue un factor de 20. Los inmunoconjugados de diacuerpo, Fab-IL2-Fab y scFv-IL2-scFv mostraron afinidades hacia el  
 85 antígeno de 5 nM, 4,8 nM y 12 nM, respectivamente. Todos dichos constructos, por lo tanto, presentaban afinidades hacia el antígeno más estrechamente similares al carácter bivalente de una molécula IgG que el comportamiento  
 90 monovalente del fragmento Fab.

95 Las diferencias fueron más pronunciadas al observar las afinidades para el receptor de IL-2. Para estudiar la afinidad de unión al receptor de IL-2, se generó una herramienta que permitía la expresión de un receptor de IL-2  
 100 heterodimérico; se fusionó la cadena  $\beta$  del receptor de IL-2 a una molécula de Fc que se manipuló para heterodimerizar (Fc(botón)) utilizando la tecnología de "botón-en-oyal" (Merchant A.M. *et al.*, Nat. Biotech. 16:677-681, 1998). A continuación, se fusionó la cadena gamma del receptor de IL-2 a la variante Fc(oyal), que se  
 105 heterodimerizó con Fc(botón). Esta proteína de fusión de Fc heterodimérica seguidamente se utilizó como sustrato para analizar la interacción IL-2/receptor de IL-2. La figura 13 muestra el sensograma de BIACORE de la IL-2  
 110 disponible comercialmente (proleuquina), como analito, con el receptor de IL-2 inmovilizado. La afinidad medida, de ~0,5 nM, está de acuerdo con los valores anteriormente publicados. Se resumen en la figura 17 las afinidades de los  
 115 diversos constructos hacia el receptor de IL-2. Se observó un resultado importante: la diferencia entre el diacuerpo (F16 dia-IL2), que es bivalente con respecto a la citoquina, y la molécula Fab-IL2-Fab, que porta únicamente un  
 120 grupo IL-2. La afinidad de unión del receptor de IL-2 del diacuerpo (0,8 nM) era similar a la de la IL-2 no conjugada (proleuquina) (0,5 nM) a pesar de que el diacuerpo era bivalente y la IL-2 era monovalente. La fusión Fab-IL2-Fab  
 125 presentaba una afinidad de unión del receptor de IL-2 reducida prácticamente en un factor de 10 en comparación con el diacuerpo, lo que se reflejaba en una capacidad reducida para inducir la proliferación de las células NK92, tal  
 130 como se muestra en la figura 19.

### 60 Ejemplo 2

#### Construction of Generic Fab-Libraries

65 Se construyeron bibliotecas genéricas de anticuerpos en el formato Fab basándose en los genes de la línea germinal humana utilizando los emparejamientos de dominio V siguientes: Cadena ligera kappa Vk3\_20 con cadena

pesada VH3\_23 para la biblioteca DP47-3 y cadena ligera kappa Vk1\_17 con cadena pesada de VH1\_69 para la biblioteca DP88-3. Ver la Tabla 2. Se aleatorizaron ambas bibliotecas en la CDR3 de la cadena ligera (L3) y la CDR3 de la cadena pesada (H3) y se ensamblaron a partir de 3 fragmentos por biblioteca mediante procesamiento mediante PCR de extensión solapante (SOE). El fragmento 1 comprende el extremo 5' del gen de anticuerpo, incluyendo L3 aleatorizado; el fragmento 2 es un fragmento constante central que abarca desde L3 a H3, mientras que el fragmento 3 comprende H3 aleatorizado y la parte 3' del gen de anticuerpo.

Se utilizaron las combinaciones de cebadores siguientes para generar fragmentos de biblioteca para la biblioteca DP47-3: fragmento 1 (LMB3 - LibL1b\_new), fragmento 2 (MS63 - MS64), fragmento 3 (Lib2H - fdseqlong). Ver la Tabla 9. Se utilizaron las combinaciones de cebadores siguientes para generar fragmentos de biblioteca para la biblioteca DP88-3: fragmento 1 (LMB3 - RJH\_LIB3), fragmento 2 (RJH31 - RJH32), fragmento 3 (LIB88\_2 - fdseqlong). Ver la Tabla 10.

TABLA 9.

Cebadores utilizados en la biblioteca DP47-3	
LMB3	CAGGAAACAGCTATGACCATGATTAC
LibL1b_new	<b>CACTTTGGTCCCCTGGCCGAACGTMNNGGGMNMMNMMNACCCTGCTGAC AGTAATACTGC</b>
MS63	TTTCGCACAGTAATATACGGCCGTGTCC
MS64	ACGTTCCGCCAGGGGACCAAAGTGG
Lib2H	<b>GGCCGTATATTACTGTGCGAAANNKNNKNNKNNKNTTTGACTACTGGGG CCAAGGAAC</b>
fdseqlong	GACGTTAGTAAATGAATTTTCTGTATGAGG

TABLA 10.

Cebadores utilizados en la biblioteca DP88-3	
LMB3	CAGGAAACAGCTATGACCATGATTAC
RJH_LIB3	<b>GACTTTGGTGCCTGGCCAAACGT MNN GGG MNN MNN ACC MNN CTGCAAGCAGTAATAGGTGGCAAATC</b>
RJH31	ACGTTTGGCCAGGGCACCAAAGTTCGAG
RJH32	TCTCGCACAGTAATACACGGCGGTGTCC
LIB88_2	<b>GGACACCGCCGTGTATTACTGTGCGAGA -[(33% GAC Asp; 26% GGT Gly; 10% GAA Glu; 9% CGT Arg; 7% Lys; 6% GTT Val; 5% TCT Ser; 4% CTG Leu)1 - (23% GGT Gly; 17% TAC Tyr; 16% TCT Ser; 11% GCT Ala; 9% CGT Arg; 7% AAC Asn; 6% ACT Thr; 6% GTT Val; 5% CCG Pro)8]- TTTGACTACTGGGGCCAAGGGACCACCGTGACCGTCTCC</b>
fdseqlong	GACGTTAGTAAATGAATTTTCTGTATGAGG

El protocolo de PCR para la producción de fragmentos de biblioteca incluía: 5 minutos de desnaturalización inicial a 94°C; 25 ciclos de 1 minuto a 94°C, 1 minuto a 58°C y 1 minuto a 72°C; y alargamiento terminal durante 10 minutos a 72°C. Para la PCR de ensamblaje, como molde se utilizaron proporciones equimolares de los 3 fragmentos. El protocolo de PCR de ensamblaje incluía: 3 minutos de desnaturalización inicial a 94°C; y 5 ciclos de 30 segundos a 94°C, 1 minuto a 58°C, y 2 minutos a 72°C. En esta etapa, se añadieron los cebadores complementarios para secuenciar los fragmentos exteriores 1-3 y se llevaron a cabo 20 ciclos adicionales antes de un alargamiento terminal durante 10 minutos a 72°C.

Tras el ensamblaje de cantidades suficientes de constructos Fab aleatorizados de longitud completa, se digirieron los constructos de Fab con NcoI/NotI para la biblioteca DP47-3, y con NcoI/NheI para la biblioteca DP88-3 en paralelo a vector fagémido aceptor tratado de manera similar. Para la biblioteca DP47-3, se ligaron 22,8 µg de biblioteca de Fab con 16,2 µg de vector fagémido. Para la biblioteca DP88-3, se ligaron 30,6 µg de biblioteca de Fab con 30,6 µg de vector fagémido.

Se utilizaron las ligaciones purificadas para 68 transformaciones para la biblioteca DP47-3, y 64 transformaciones para la biblioteca DP88-3, respectivamente, para obtener tamaños finales de biblioteca de  $4,2 \times 10^{10}$  para DP47-3 y  $3,3 \times 10^9$  para DP88-3.

Las partículas fagémidas que expresaban las bibliotecas de Fab se rescataron y se purificaron con PEG/NaCl para las selecciones.

Ejemplo 3

Selección de clon 2B10 anti-TNC A2

Las selecciones se llevaron a cabo contra TNC-A2 humano expresado en *E. coli* que se subclonó 5' de una etiqueta avi y una etiqueta de 6xhis. Ver la secuencia SEC ID nº 57 en la Tabla 5. El antígeno se biotiniló *in vivo* tras la expresión. Se llevaron a cabo selecciones en solución según el protocolo siguiente: (i) unión de  $\sim 10^{12}$  partículas fagémicas de la biblioteca DP88-3 y 100 nM de TNC A2 humano biotinilado durante 0,5 horas en un volumen total de 1 ml, (ii) captura de TNC-A2 humano biotinilado y fago unido mediante la adición de  $5,4 \times 10^7$  perlas magnéticas recubiertas de estreptavidina durante 10 minutos; (iii) lavado de las perlas utilizando 5x 1 ml de PBS/Tween 20 y 5x 1 ml de PBS, (iv) elución de las partículas fágicas mediante la adición de 1 ml de TEA 100 mM (trietilamina) durante 10 minutos y neutralización mediante la adición de 500  $\mu$ l de Tris 1 M/HCl, pH 7,4, y (v) reinfección de células TG1 de *E. coli* en fase logarítmica, infección con fago ayudante VCSM13 y precipitación posterior con PEG/NaCl de partículas fagémicas que se utilizarán en rondas de selección posteriores.

Las selecciones se llevaron a cabo en 3 rondas utilizando una concentración constante de antígeno de 100 nM. En la ronda 2, se llevó a cabo la captura de complejos de antígeno:fago en placas con neutravidina en lugar de sobre perlas con estreptavidina. Se identificaron los ligantes específicos mediante ELISA de la manera siguiente, utilizando: 100  $\mu$ l de 100 nM de TNC-A2 humano biotinilado recubierto en cada pocillo de placas con neutravidina.

Se añadieron sobrenadantes bacterianos que contenían Fab y se detectaron los Fab ligantes mediante sus etiquetas Flag mediante la utilización de un anticuerpo secundario anti-Flag/HRP. Tras la identificación, el clon 2B10 se expresó bacterianamente en un volumen de cultivo de 0,5 litros, se purificó mediante afinidad y se caracterizó adicionalmente mediante análisis de SPR utilizando BIACORE T100. Ver las secuencias SEC ID nº 3 y 7 de la Tabla 3.

#### Ejemplo 4

Selección de clon 2F11 anti-TCN A1/A4

Las selecciones se llevaron a cabo contra TNC-A1 humano expresado en *E. coli* que se subclonó 5' de una etiqueta avi y de una etiqueta de 6xhis. Ver la secuencia SEC ID nº 59 en la Tabla 5. El antígeno se biotiniló *in vivo* tras la expresión. Se llevaron a cabo selecciones en solución según el protocolo siguiente: (i) unión de  $\sim 10^{12}$  partículas fagémicas de la biblioteca DP47-3 y 100 nM de TNC A1 humano biotinilado durante 0,5 horas en un volumen total de 1 ml, (ii) captura de TNC-A1 humano biotinilado y fago unido mediante la adición de  $5,4 \times 10^7$  perlas magnéticas recubiertas de estreptavidina durante 10 minutos; (iii) lavado de las perlas utilizando 5x 1 ml de PBS/Tween-20 y 5x 1 ml de PBS, (iv) elución de las partículas fágicas mediante la adición de 1 ml de TEA 100 mM (trietilamina) durante 10 minutos y neutralización mediante la adición de 500  $\mu$ l de Tris 1M/HCl, pH 7,4, y (v) reinfección de células TG1 de *E. coli* en fase logarítmica, infección con fago ayudante VCSM13 y precipitación posterior con PEG/NaCl de partículas fagémicas que se utilizarán en rondas de selección posteriores.

Las selecciones se llevaron a cabo en 3 rondas utilizando una concentración constante de antígeno de 100 nM. En la ronda 2, se llevó a cabo la captura de complejos de antígeno:fago en placas con neutravidina en lugar de sobre perlas con estreptavidina.

Todas las reacciones de unión se suplementaron con 100 nM de dominio constante CH3 de IgG humana no biotinilada que comprendía una etiqueta avi y una etiqueta de 6xhis carboxi-terminales para competir para los clones no deseados que reconocen las etiquetas del antígeno.

En una primera etapa de cribado, se identificaron ligantes específicos mediante ELISA de la manera siguiente: Se recubrió cada placa de neutravidina con 100  $\mu$ l de TNC-A1 humano biotinilado 100 nM. Se añadieron sobrenadantes bacterianos que contenían Fab y se detectaron los Fabs que se unían específicamente a TNC-A1 humano a partir de sus etiquetas Flag mediante la utilización de un anticuerpo secundario anti-Flag/HRP.

En una segunda etapa de cribado, se repitió la ELISA anteriormente indicado utilizando también TNC-A1 murino, TNC A4 humano y TNC A4 mu como antígenos con el fin de determinar la reactividad cruzada. Todos los antígenos comprendían las mismas etiquetas avi y 6xhis en su extremo C-terminal y se encontraban biotiniladas *in vivo*. Ver las secuencias SEC ID nº 50 y 61 de la Tabla 5.

Tras la identificación, el clon 2F11 se expresó bacterianamente en un volumen de cultivo de 0,5 litros, se purificó mediante afinidad y se caracterizó adicionalmente mediante análisis de SPR utilizando BIACORE T100. Ver las secuencias SEC ID nº 9 y 13 de la Tabla 3.

#### Ejemplo 5

Selección de clones anti-FAP (selecciones primarias)

Las selecciones se llevaron a cabo contra el ectodominio de la proteína activadora de fibroblastos (FAP) humana o murina, que se clonaron cadena arriba de una polilisina y de una etiqueta 6xhis. Ver las secuencias SEC ID nº 53 y 55 de la Tabla 5. Antes de las selecciones, se recubrieron inmunotubos con los antígenos a una concentración de 10

µg/ml or 5 µg/ml, dependiendo de la ronda de selección. Se llevaron a cabo selecciones en solución según el protocolo siguiente: (i) unión de ~ 10<sup>12</sup> partículas fagémidas de la biblioteca DP47-3 a FAP humano o murino inmovilizado durante 2 horas, ii) lavado de los inmunotubos utilizando 5 x 5 ml de PBS/Tween-20 y 5 x 5 ml de PBS, (iii) elución de las partículas fágicas mediante la adición de 1 ml de TEA 100 mM (trietilamina) durante 10 minutos y neutralización mediante la adición de 500 µl de Tris 1 M/HCl, pH 7.4, y (iv) reinfección de células de *E. coli* TG1 en fase logarítmica con fago ayudante VCSM13 y precipitación posterior con PEG/NaCl de las partículas fagémicas que se utilizarán en rondas de selección posteriores.

Las selecciones se llevaron a cabo en tres o cuatro rondas utilizando concentraciones decrecientes de antígeno de FAP humano y, en algunos casos, utilizando FAP murino a una concentración de 5 µg/ml en la ronda de selección final. Se definieron los ligantes específicos como señales 5 x más altas que el fondo y se identificaron mediante ELISA. Se recubrieron placas maxisorp de NUNC con 10 µg/ml de FAP humano o murino, seguido de la adición de sobrenadantes bacterianos que contenían Fab y la detección de Fabs de unión específica mediante sus etiquetas Flagm mediante la utilización de un anticuerpo secundario anti-Flag/HRP.

Se expresaron bacterianamente los clones positivos en ELISA, como cultivos de 1 ml en formato de 96 pocillos y los sobrenadantes se sometieron a un experimento de cribado cinético utilizando BIACORE T100.

#### Ejemplo 6

#### Construcción de bibliotecas de maduración de afinidad anti-FAP

Se construyeron tres bibliotecas de maduración de afinidad basadas en anticuerpos preseleccionados de las selecciones primarias de anti-FAP. Más exactamente, se basaron en: (i) el clon 2D9 anti-FAP humana (biblioteca a.m.FAP2D9) (ver las secuencias SEC ID nº 67 y 69 de la Tabla 3), (ii) clon 4B8 anti-FAP murina (biblioteca a.m.FAP4B8) (ver las secuencias SEC ID nº 71 y 73 de la Tabla 3), e (iii) clones reactivos cruzadamente 7A1, 13B2, 13C2, 13E8, 14C10 y 17A11 (biblioteca a.m.FAPpool) (ver las secuencias SEC ID nº 75 y 77 de la Tabla 3, correspondiente a las secuencias de región variable de 7A1; secuencias SEC ID nº 79 y 81 de la Tabla 3, correspondientes a las secuencias de región variable de 13C2; secuencias SEC ID nº 83 y 85, correspondientes a las secuencias de región variable de 13E8; secuencias SEC ID nº 87 y 89, correspondientes a las secuencias de región variable de 14C10; secuencias SEC ID nº 91 y 93, correspondientes a las secuencias de región variable de 17A11).

Cada una de estas bibliotecas consiste de dos sub-bibliotecas, aleatorizadas en CDR1 y CDR2 de la cadena ligera (L1/L2) o en CDR1 y CDR2 de la cadena pesada (H1/H2), respectivamente. Se agruparon estas sub-bibliotecas tras la transformación. Se construyó cada una de dichas sub-bibliotecas mediante cuatro etapas posteriores de amplificación y ensamblaje.

Para las bibliotecas de L1/L2, el protocolo de amplificación y ensamblaje incluía: (i) amplificación del fragmento 1 (LMB3 - DPK22\_CDR1\_rand\_ba\_opt) y fragmento 2 (DPK22\_CDR1\_fo - DPK22\_Ck\_BsiWI\_ba), (ii) ensamblaje de los fragmentos 1 y 2 utilizando los cebadores exteriores LMB3 y DPK22\_Ck\_BsiWI\_ba para crear el molde para el fragmento 3, (iii) amplificación del fragmento 3 (LMB3 - DPK22\_CDR2\_rand\_ba) y fragmento 4 (DPK22\_CDR2\_fo - DPK22\_Ck\_BsiWI\_ba), y (iv) ensamblaje final de los fragmentos 3 y 4 utilizando los mismos cebadores exteriores que los utilizados anteriormente. Ver la Tabla 1 para las secuencias de los cebadores.

TABLA 11.

Cebadores utilizados en las bibliotecas de maduración de afinidad de L1/L2 para la maduración de afinidad de anti-FAP	
LMB3	CAGGAAACAGCTATGACCATGATTAC
DPK22_CDR1_rand_ba_opt	CAGGTTTCTGCTGGTACCAGGCTAAGTAGCTGCTGCTAACACTCTGACTGGCCCTGCAAG
DPK22_CDR1_fo	TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTG
DPK22_Ck_BsiWI_ba	GGTGCAGCCACCGTACGTTTGATTTC
DPK22_CDR2_rand_ba	CTGTCTGGGATGCCAGTGGCCCTGCTGGAGGCGCCATAGATGAGGAGCCTGGGAGCCTG
DPK22_CDR2_fo	AGGCCACTGGCATCCCAGACAG
En negrita: 60% base original y 40% aleatorización como M	
Subrayado: 60% base original y 40% aleatorización como M	

Para las bibliotecas de H1/H2, el protocolo de amplificación y ensamblaje incluía: (i) amplificación del fragmento 1 (RJH53 - DP47\_CDR1\_rand\_ba\_opt) y fragmento 2 (DP47\_CDR1\_fo - MS5), (ii) ensamblaje de los fragmentos 1 y 2 utilizando los cebadores exteriores RJH53 y MS52 para crear el molde para el fragmento 3, (iii) amplificación del fragmento 3 (RJH53 - DP47\_CDR2\_rand\_ba) y fragmento 4 (DP47\_CDR2\_fo - MS52), y (iv) ensamblaje final de los fragmentos 3 y 4 utilizando los mismos cebadores exteriores que los utilizados anteriormente. Ver la Tabla 12 para las secuencias de los cebadores.

TABLA 12.

Cebadores utilizados en las bibliotecas de maduración de afinidad de H1/H2 para la maduración de afinidad de anti-FAP	
RJH53	CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAC
DP47_CDR1_rand_ba_opt	GAGCCTGGCGGACCCAGCTCATGGCATAA <u>ACT</u> GCTAAAGGTG AATCCGGAGGC
DP47_CDR1_fo	ATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTC
MS52	GAAGACCGATGGGCCTTTGGTGCTAG
DP47_CDR2_rand_ba	CCTTCACGGAGTCTGCGTAGTATGTGCTACCACCA CTACC <u>ACTAATAGCTGAGACCCACTCCAGCCCCTTCCC</u>
DP47_CDR2_fo	ACATACTACGCAGACTCCGTGAAGG
En negrita: 60% base original y 40% aleatorización como M	
Subrayado: 60% base original y 40% aleatorización como M	

5 Los productos ensamblados finales se digirieron con *NcoI/BsMI* para las sub-bibliotecas de L1/L2 de a.m.FAP2D9 y a.m.FAP4B8, con *MunI* y *NheI* para las sub-bibliotecas de H1/H2 de a.m.FAP2D9 y a.m.FAP4B8, así como con *NcoI/BamHI* para la biblioteca de L1/L2 de a.m.FAPpool y con *BspEI/PstI* para las bibliotecas de H1/H2 de a.m.FAPpool, respectivamente, en paralelo a vectores aceptores tratados de manera similar basados en preparaciones de plásmidos de los clones 2D9, 4B8 o una mezcla equimolar de los clones 7A1, 13B2, 13C2, 13E8, 14C10 y 17A11, respectivamente. Se ligaron las cantidades siguientes de dominios V (parciales) aleatorizados y el vector o vectores aceptores digeridos se ligaron para las bibliotecas respectivas ( $\mu\text{g}$  dominio V/ $\mu\text{g}$  vector): sub-biblioteca de L1/L2 a.m.FAP2D9 (5,7/21,5), sub-biblioteca de H1/H2 a.m.FAP2D9 (4,1/15,5), sub-biblioteca de L1/L2 a.m.FAP4B8 (6,5/24,5), sub-biblioteca de H1/H2 a.m.FAP4B8 (5,7/21,5), sub-biblioteca de L1/L2 a.m.FAPpool (4,4/20), sub-biblioteca de H1/H2 a.m.FAPpool (3,4/15,5).

15 Las ligaciones purificadas de las sub-bibliotecas de L1/L2 y de H1/H2 se agruparon y se utilizaron para 60 transformaciones de cada una de las 3 bibliotecas de maduración de afinidad, para obtener tamaños finales de biblioteca de  $6,2 \times 10^9$  para a.m.FAP2D9,  $9,9 \times 10^9$  para a.m.FAP4B8 y  $2,2 \times 10^9$  para a.m.FAPpool.

20 Las partículas fagémidas que expresaban las bibliotecas de Fab se rescataron y se purificaron con PEG/NaCl para selecciones secundarias.

#### Ejemplo 7

25 Selección de clones anti-FAP de afinidad madurada

30 Las selecciones se llevaron a cabo contra el ectodominio de la proteína activadora de fibroblastos (FAP) humana o murina, que se clonaron 5' de una polilisina y de una etiqueta 6xhis. Ver las secuencias SEC ID n° 53 y 55 de la Tabla 5. Antes de las selecciones, se recubrieron inmunotubos con los antígenos a una concentración de 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ó 0,2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , dependiendo de la biblioteca y de la ronda de selección. Se llevaron a cabo selecciones en solución según el protocolo siguiente: (i) unión de  $\sim 10^{12}$  partículas fagémidas de la biblioteca a.m.FAP2D9, a.m.FAP4B8 o a.m.FAPpool a FAP humano o murino inmovilizado durante 2 horas, ii) lavado de los inmunotubos utilizando 10 a 20 x 5 ml de PBS/Tween-20 y 10 a 20 x 5 ml de PBS (dependiendo de la biblioteca y de la ronda de selección), (iii) elución de las partículas fágicas mediante la adición de 1 ml de TEA 100 mM (trietilamina) durante 10 minutos y neutralización mediante la adición de 500  $\mu\text{l}$  de Tris 1 M/HCl, pH 7,4, y (iv) reinfección de células de *E. coli* TG1 en fase logarítmica, infección con fago ayudante VCSM13 y precipitación posterior con PEG/NaCl de las partículas fagémicas que se utilizarán en rondas de selección posteriores.

40 Las selecciones se llevaron a cabo en 2 rondas y se ajustaron las condiciones a cada una de las 3 bibliotecas individualmente. En detalle, los parámetros de selección fueron: a.m.FAP2D9 (5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de FAP humana y 20 lavados en total para la ronda 1, 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de FAP humana y 30 lavados en total para la ronda 2), a.m.FAP4B8 (1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  FAP murina y 30 lavados en total para la ronda 1, 0,2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  FAP humana y 40 lavados en total para la ronda 2) y a.m.FAPpool (5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  FAP humana y 30 lavados en total para la ronda 1, 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  FAP murina y 30 lavados en total para la ronda 2). Se definieron los ligantes específicos como señales 5 x más altas que el fondo y se identificaron mediante ELISA. Se recubrieron placas maxisorp de NUNC con 1 ó 0,2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de FAP humano o murino, seguido de la adición de sobrenadantes bacterianos que contenían Fab y la detección de Fabs de unión específica a partir de sus etiquetas Flag mediante la utilización de un anticuerpo secundario anti-Flag/HRP.

50 Se expresaron bacterianamente los clones positivos en ELISA, como cultivos de 1 ml en formato de 96 pocillos y los sobrenadantes se sometieron a un experimento de cribado cinético utilizando BIACORE T100.

#### Ejemplo 8

Estudios de eficacia en diferentes formatos de IL-2 dirigida

Se llevó a cabo un experimento de eficacia utilizando dos formatos moleculares diferentes de inmunoconjugado de interleuquina 2 específico para el estroma tumoral. Se inyectó subcutáneamente el teratocarcinoma F9 en ratones 129SvEv y se midió el tamaño tumoral utilizando un calibrador. Se comparó la molécula de "diacuerpo"-IL-2 a dos concentraciones diferentes con el inmunoconjugado Fab-interleuquina-2-Fab (Fab-IL2-Fab), en el que las concentraciones reflejaban un número similar de moléculas de inmunoconjugado. Se muestran los resultados en la figura 3. El inmunoconjugado Fab-IL2-Fab muestra una inhibición significativa del crecimiento tumoral y es mejor que el formato de diacuerpo a las dos concentraciones diferentes y mejor que los controles.

También se examinó la supervivencia de ratones tratados con dos formatos moleculares de inmunoconjugado de interleuquina-2 diferentes específicos para estroma tumoral. Se inyectó intraesplénicamente la línea celular de tumor gástrico humano LS174T en ratones SCID-beige. Se comparó la molécula de "diacuerpo"-IL-2 a dos concentraciones diferentes con el inmunoconjugado Fab-IL-2-Fab, en el que las concentraciones reflejaban un número similar de moléculas de inmunoconjugado. Se muestran los resultados en la figura 4. El formato Fab-IL-2-Fab resultó en un porcentaje de supervivencia más alto en comparación con el formato de diacuerpo y los controles.

Ejemplo 9

Técnicas de ADN recombinante

Se utilizaron métodos estándares para manipular el ADN, tales como los descritos en Sambrook, J. *et al.*, Molecular cloning: A laboratory manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 1989. Los reactivos biológicos moleculares se utilizaron siguiendo las instrucciones del fabricante.

Se proporciona información general sobre secuencias de nucleótidos de cadenas ligeras y pesadas de inmunoglobulinas humanas en: Kabat E.A. *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, quinta edición, publicación de NIH nº 91-3242, 1991.

Secuenciación de ADN

Se determinaron las secuencias de ADN mediante secuenciación de la doble cadena.

Síntesis génica

Los segmentos génicos deseados fueron preparados por Geneart AG (Regensburg, Alemania) a partir de oligonucleótidos sintéticos y productos de PCR mediante síntesis génica automática. Los segmentos génicos flanqueados por sitios únicos de corte por endonucleasa de restricción se clonaron en plásmidos pGA18 (ampR). El plásmido de ADN se purificó a partir de bacterias transformadas y la concentración se determinó mediante espectroscopía de UV. La secuencia del ADN de los fragmentos génicos subclonados se confirmó mediante secuenciación de ADN. Se diseñaron segmentos génicos con sitios de restricción adecuados para permitir la subclonación en los vectores de expresión respectivos. Todos los constructos se diseñaron con una secuencia 5'-terminal de ADN codificante de un péptido líder que presenta como diana proteínas para la secreción en células eucarióticas. Las Tablas 13 y 14 proporcionan péptidos líder ejemplares y secuencias polinucleótidas codificantes de los mismos, respectivamente.

TABLA 13.

<i>Secuencias líder para la secreción: secuencias polipeptídicas.</i>	
Secuencias polipeptídicas.	SEC ID nº
MDWTWRILFLVAAATGAHS	273
MDMRVPAQLLGLLLWFPGARC	276
MGWSCILFLVATATGVHS	278

TABLA 14.

Secuencia polinucleótida	SEC ID nº
<b>ATGGACTGGACCTGGAGAATCCTCTTCTTGGTGGCAGCAGCC ACAGGAGCCCACTCC</b>	274
<b>ATGGACTGGACCTGGAGGATCCTCTTCTTGGTGGCAGCAGCC ACAGGAGCCCACTCC</b>	275
<b>ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGCCTCCTGCTGC TCTGGTTCCCAGGTGCCAGGTGT</b>	277

ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTA CCGGTGTGCATTCC	279
ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTGGCTACCGCCA CTGGAGTGCATTCC	280
ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTCGCCACAGCCA CCGGCGTGCCTCT	281

## Preparación de inmunoconjugados

Se subclonaron las secuencias de ADN resultantes en vectores de expresión de mamífero (una para la cadena ligera y una para la proteína de fusión de cadena pesada) bajo el control del promotor MPSV y cadena arriba de un sitio poliA sintético, incluyendo cada vector una secuencia OriP del EBV. Se produjeron inmunoconjugados tal como se aplican en los ejemplos mediante la cotransfección de células HEK293-EBNA en crecimiento exponencial con los vectores de expresión de mamífero utilizando una transfección con fosfato de calcio. Alternativamente, se transfectoron células HEK293 cultivadas en suspensión con polietilimina (PEI) con los vectores de expresión, o se utilizaron grupos de células CHO establemente transfectadas. Aunque los constructos Fab-IL2-Fab con diana en FAP basados en 3F2 y 4G8 pueden purificarse mediante cromatografía de afinidad utilizando una matriz de proteína A, deben purificarse mediante cromatografía de afinidad en una matriz de proteína G, constructos Fab-IL2-Fab con diana en TNC A2 basados en 2B10. Brevemente, se purificó Fab-IL2-Fab 2B10 con diana en TNC A2 a partir de sobrenadantes mediante una etapa de afinidad (proteína G) seguido de cromatografía de exclusión por tamaños (Superdex 200, GE Healthcare). Se equilibró la columna de proteína G en fosfato sódico 20 mM, citrato sódico 20 mM, pH 7,5, se cargó el sobrenadante y se lavó la columna con fosfato sódico 20 mM, citrato sódico 20 mM, pH 7,5. Se eluyó Fab-IL2-Fab con ácido fórmico 8,8 mM, pH 3. Las fracciones eluidas se agruparon y se purificaron mediante cromatografía por exclusión por tamaños en el tampón de formulación final. Fosfato de potasio 25 mM, cloruro sódico 125 mM, glicina 100 mM, pH 6,7. La figura 50 muestra los resultados ejemplares de la purificación y la analítica.

Se purificó Fab-IL2-Fab 3F2 o Fab-IL2-Fab 4G8 con diana FAP mediante un método similar compuesto de una etapa de afinidad (proteína A), seguido de cromatografía por exclusión de tamaños (Superdex 200, GE Healthcare). Se equilibró la columna de proteína A en fosfato sódico 20 mM, citrato sódico 20 mM, pH 7,5, se cargó el sobrenadante, y la columna se lavó con fosfato sódico 20 mM, citrato sódico 20 mM, cloruro sodico 500 mM, pH 7,5, seguido de un lavado con fosfato sódico 13,3 mM, citrato sódico 20 mM, cloruro sódico 500 mM, pH 5,45. Opcionalmente se llevó a cabo un tercer lavado con MES 10 mM, cloruro sódico 50 mM, pH 5. Se eluyó Fab-IL2-Fab con citrato sódico 20 mM, cloruro sódico 100 mM y glicina 100 mM, pH 3. Las fracciones eluidas se agruparon y se purificaron mediante cromatografía por exclusión por tamaños en el tampón de formulación final. Fosfato de potasio 25 mM, cloruro sódico 125 mM, glicina 100 mM, pH 6,7.

## Ejemplo 10

Construcción de bibliotecas adicionales de maduración de afinidad anti-FAP (basadas en los clones 3F2, 3D9, 4G8, 4B3 y 2C6)

Se construyeron cuatro bibliotecas adicionales de maduración de afinidad basándose en anticuerpos preseleccionados de reactividad cruzada procedentes de la primera campaña de maduración de afinidad de anticuerpos anti-FAP, es decir los clones 3F2, 3D9, 4G8, 4B3 y 2C6 (ver las secuencias SEC ID nº 17 y 21 de la Tabla 3, correspondientes a las secuencias de región variable de 3F2; secuencias SEC ID nº 23 y 25 de la Tabla 3, correspondientes a las secuencias de región variable de 3D9; secuencias SEC ID nº 33 y 35 de la Tabla 3, correspondientes a las secuencias de región variable de 4B3; secuencias SEC ID nº 41 y 43 de la Tabla 3, correspondientes a las secuencias de región variable de 2C6). Más exactamente, las cuatro bibliotecas se basaban en: 1) clones anti-FAP 3F2, 4G8 y 4B3 (biblioteca de VH, aleatorizada en las CDRs 1 y 2 de la cadena pesada variable, es decir, la biblioteca de H1/H2), 2) los clones anti-FAP 3D9 y 2C6 (biblioteca de VL, aleatorizada en las CDRs 1 y 2 de la cadena ligera variable, es decir, la biblioteca de L1/L2), 3) clon anti-FAP 3F2 (biblioteca de L3 con aleatorización suave en la CDR3 de la cadena ligera, es decir, la biblioteca de L3), y 4) clon anti-FAP 3F2 (biblioteca de H3 con aleatorización suave en la CDR3 de la cadena pesada, es decir, la biblioteca de H3). Se construyeron las dos primeras bibliotecas exactamente de la misma manera que se indica de manera general para la primera campaña de maduración de la afinidad de los anticuerpos anti-FAP, para las bibliotecas de L1/L2 y H1/H2, respectivamente. En contraste, para las bibliotecas de maduración de la afinidad de L3 y de H3 basadas en el clon 3F2, se utilizaron dos nuevos cebadores para introducir aleatorización suave en L3 AM\_3F2\_DPK22\_L3\_ba: CACTTTGGTCCCCTGGCCGAACGT CGGGGGAAGCA TAATACCCTGCTGACAGTAATACACTGC, con la bases subrayadas siendo 60% una base dada y 40% una mezcla N (mezcla de los cuatro nucleótidos: A, C, G y T) y H3 (AM\_3F2\_DP47\_H3\_fo: GGCCGTATATTACTGTGCG AAA GGG TGG TTT GGT GGT TTT AAC TACTGGGCCAAGGAAC, con las bases subrayadas siendo 60% una base dada y 40% una mezcla N, siendo las



bases en cursiva 60% una base dada y 40% G, y siendo las bases en cursiva subrayadas 60% una base dada y 40% una mezcla K (mezcla de los dos nucleótidos G y T) del clon parental. Los tamaños de biblioteca eran los siguientes: biblioteca de H1/H2 ( $1,13 \times 10^{10}$ ), biblioteca de L1/L2 ( $5,6 \times 10^9$ ), biblioteca de L3 ( $2,3 \times 10^{10}$ ) y biblioteca de H3 ( $2,64 \times 10^{10}$ ).

- 5 Ejemplo 11
- Selección de clones anti-FAP de afinidad madurada
- 10 Las selecciones se llevaron a cabo contra el ectodominio de la proteína activadora de fibroblastos (FAP) humana o murina, que se clonaron cadena arriba de una 6x-lisina y de una etiqueta 6xhis (ver las secuencias SEC ID nº 53 y 55 de la Tabla 5). Antes de las selecciones, se recubrieron inmunotubos con los antígenos a una concentración de 1 µg/ml, 0,2 µg/ml ó 0,02 µg/mL, dependiendo de la biblioteca y de la ronda de selección. Las selecciones y los cribados basados en ELISA se llevaron a cabo tal como se ha descrito para la primera campaña de maduración de la afinidad de los anticuerpos anti-FAP. Se llevaron a cabo los cribados secundarios utilizando un biosensor ProteOn XPR36 (Biorad) y se determinaron las constantes de tasa cinética y las afinidades mediante el análisis de preparaciones de Fab purificadas a partir de la afinidad en el mismo instrumento. Se identificaron los clones de afinidad madurada siguientes: 19G1 (ver las secuencias SEC ID nº 121 y 123 de la Tabla 3), 20G8 (ver las secuencias SEC ID nº 125 y 127 de la Tabla 3), 4B9 (ver las secuencias SEC ID nº 129 y 131 de la Tabla 3), 5B8 (ver las secuencias SEC ID nº 133 y 135 de la Tabla 3), 5F1 (ver las secuencias SEC ID nº 137 y 139 de la Tabla 3), 14B3 (ver las secuencias SEC ID nº 141 y 143 de la Tabla 3), 16F1 (ver las secuencias SEC ID nº 145 y 147 de la Tabla 3), 16F8 (ver las secuencias SEC ID nº 149 y 151 de la Tabla 3), O3C9 (ver las secuencias SEC ID nº 153 y 155 de la Tabla 3), 22A3 (ver las secuencias SEC ID nº 165 y 167 de la Tabla 3), 29B11 (ver las secuencias SEC ID nº 169 y 171 de la Tabla 3) (todos estos clones se seleccionaron de la biblioteca de H1/H2 y se derivaron del clon parental 3F2), O2D7 (ver las secuencias SEC ID nº 157 y 159 de la Tabla 3) (seleccionadas de la biblioteca de L3 basada en el clon parental 3F2) y 28H1 (ver las secuencias SEC ID nº 161 y 163 de la Tabla 3), y 23C10 (ver las secuencias SEC ID nº 173 y 175 de la Tabla 3) (estos dos clones se seleccionaron de la biblioteca de H1/H2 y se derivaron del clon parental 4G8).
- 25
- 30 Las figuras 21 a 25 muestran los sensogramas de la resonancia de plasmón superficial de los Fabs de afinidad madurada seleccionados contra FAP, y la Tabla 15 proporciona las afinidades respectivas. Los Fabs seleccionados abarcan un intervalo de afinidades alto, en el intervalo de pM a nM, y presentan reactividad cruzada para la FAP humana (hu) y murina (mu), así como la FAP de *Cynomolgus* (cyno) según se determinó para clones seleccionados. Los Fabs anti-FAP de afinidad madurada se convirtieron en el formato Fab-IL2-Fab y en anticuerpos IgG para el análisis de especificidad. Se demostró la especificidad de unión por la falta de unión a DPPIV como homólogo cercano de FAP, expresado sobre células HEK293 o CHO.
- 35

TABLA 15.

<i>Resumen de las constantes cinéticas de equilibrio (<math>K_D</math>) de anticuerpo anti-FAP de afinidad madurada en forma de fragmentos Fab (unión monovalente).</i>			
anticuerpo	afinidad ( $K_D$ ) para FAP hu [pM]	afinidad ( $K_D$ ) para FAP mu [pM]	afinidad ( $K_D$ ) para FAP cyno [pM]
19G1	76	2600	n.d.
20G8	69	2800	n.d.
4B9	157	3300	n.d.
5B8	690	3200	n.d.
5F1	243	4100	n.d.
14B3	377	3800	n.d.
16F1	193	3400	n.d.
16F8	301	3800	n.d.
O3C9	160	3700	n.d.
O2D7	619	8300	n.d.
28H1	200	9	3600
22A3	34	655	522
29B11	35	436	23
23C10	1600	125	990

- 40 Ejemplo 12
- Construcción de bibliotecas de maduración de afinidad de anti-TNC A2 (basadas en el clon 2B10)
- Se construyó una biblioteca de maduración de afinidad basándose en el anticuerpo preseleccionado de las selecciones primarias de TNC A2. Más exactamente, se basó en el clon parental 2B10 y consistía de dos sub-
- 45

5 bibliotecas: 1) sub-biblioteca de  $V_L$ , aleatorizado en CDR1 y CDR2 de la cadena ligera (L1/L2), y 2) sub-biblioteca de  $V_H$ , aleatorizada en CDR1 y CDR2 de la cadena pesada (H1/H2). Se agruparon estas sub-bibliotecas tras la transformación. Se construyó cada una de dichas sub-bibliotecas mediante cuatro etapas posteriores de  
 10 amplificación y ensamblaje. Para las bibliotecas de L1/L2: 1) amplificación del fragmento 1 (LMB3 - AM\_Vk1A30\_L1\_ba) y del fragmento 2 (RJH50 (Vk1A30\_L1/L2\_fo) - RJH51 (Vk1A30\_BsiWI\_ba)), 2) ensamblaje de los fragmentos 1 y 2 utilizando los cebadores exteriores LMB3 y RJH51 (Vk1A30\_BsiWI\_ba) para crear el molde para 3) amplificación del fragmento 3 (LMB3 - AM\_Vk1A30\_L2\_ba) y el fragmento 4 (RJH52 (Vk1A30\_L2/L3) - RJH51 (Vk1A30\_BsiWI\_ba)), y 4) ensamblaje final de los fragmentos 3 y 4 utilizando los mismos cebadores exteriores que los indicados anteriormente. Para las bibliotecas de H1/H2: 1) amplificación del fragmento 1 (RJH53 - AM\_DP88\_H1\_ba\_opt) y del fragmento 2 (RJH54 (DP88\_H1/H2\_fo) - MS52), 2) ensamblaje de los fragmentos 1 y 2 utilizando los cebadores exteriores RJH53 y MS52 para crear el molde para 3) amplificación del fragmento 3 (RJH53 - AM\_DP88\_H2\_ba) y el fragmento 4 (RJH55 (DP88\_H2H3\_fo) - MS52), y 4) ensamblaje final de los fragmentos 3 y 4 utilizando los mismos cebadores exteriores que los indicados anteriormente. Los productos finales del ensamblaje se digirieron con *NcoI/BsiWI* para las sub-bibliotecas de  $V_L$  y *MunI* y *NheI* para las sub-bibliotecas de  $V_H$ , y se clonaron en vectores aceptores digeridos de manera similar. El tamaño de la biblioteca resultó en  $1,16 \times 10^{10}$  clones independientes.

TABLA 16.

Cebadores utilizados en las bibliotecas de maduración de afinidad de L1/L2 para 2B10 anti-ligante de TNC A2	
LMB3	CAGGAAACAGCTATGACCATGATTAC
AM_Vk1A30_L1_ba	CCTGGCTTCTGCTGGTACCAGCCTAAATCATTACGAATGCCCTGACTT GCCCGGCAGGTGATG
RJH50(Vk1A30_L1/L2_fo)	GCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGAAAG
RJH51(Vk1A30_BsiWI_ba)	GGTGCAGCCACCGTACGCTTGATCTC
AM_Vk1A30_L2_ba	CTTGATGGGACGCCACTCTGCAAAGTGGACGCAGCATAGATCAGGCG CTTAGGGGCTTTCC
RJH52(Vk1A30_L2/L3)	TTGCAGAGTGGCGTCCCATCAAGTTCC
Subrayado: 60% base original y 40% aleatorización, V y en negrita: 60% base original y 40% aleatorización, M	

20

TABLA 17.

Cebadores utilizados en las bibliotecas de maduración de afinidad de H1/H2 para 2B10 anti-ligante de TNC A2	
RJH53	CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAC
AM_DP88_H1_ba_opt	GTCCAGGGGCTGTGCGACCCAGCTTATAGCGTAGCT GCTGAATGTGCCTCCGGAGGCCTTG
RJH54(DP88_H1/H2_fo)	ATAAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGAC
MS52	GAAGACCGATGGGCCTTTGGTGCTAG
AM_DP88_H2_ba	GACCCTGCCCTGGAAGTCTGTGCGTAGTTTGCAGTAC CAAAGATAGGGATGATCCCTCCCATCCACTCGAGCCC TTGTCCAG
RJH55 (DP88_H2H3_fo)	TACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGGGTCAC
Subrayado: 60% base original y 40% aleatorización, V y en negrita: 60% base original y 40% aleatorización, M	

Ejemplo 13

Selección de clones anti-TNC A2 de afinidad madurada

25

30

35

40

Se llevaron a cabo selecciones contra TNC A2 humana expresada en *E. coli* que se clonó cadena arriba de una etiqueta avi y una etiqueta 6xhis (ver la secuencia SEC ID nº 57 de la Tabla 5). Se biotiniló el antígeno *in vivo* tras la expresión. Se llevaron a cabo selecciones en solución tal como se describe para las selecciones primarias de TNC A2 utilizando concentraciones decrecientes de TNC A2 humana comprendidas entre 100 y 2 nM. Tras la identificación de clones de afinidad madura mediante ELIAS, se llevaron a cabo cribados secundarios utilizando un biosensor ProteOn XPR36 (Biorad) y se determinaron las constantes de tasa cinética y las afinidades mediante el análisis de preparaciones de Fab purificadas a partir de la afinidad en el mismo instrumento. Se identificaron los clones de afinidad madurada siguientes: 2B10\_O1F7 (ver las secuencias SEC ID nº 201 y 203 de la Tabla 3), 2B10\_6H10 (ver las secuencias SEC ID nº 205 y 207 de la Tabla 3), 2B10\_C3A6 (ver las secuencias SEC ID nº 185 y 187 de la Tabla 3), 2B10\_D1A2 (ver las secuencias SEC ID nº 189 y 191 de la Tabla 3), 2B10\_O7D8 (ver las secuencias SEC ID nº 197 y 199 de la Tabla 3) (la totalidad de ellas se derivan de la sub-biblioteca de  $V_L$ ), así como 2B10\_C3B6 (ver las secuencias SEC ID nº 177 y 179 de la Tabla 3), 2B10\_6A12 (ver las secuencias SEC ID nº 181 y 183 de la Tabla 3) (estos dos clones se derivaron de la sub-biblioteca de  $V_H$ ). Además, para el clon 2B10\_D1A2, se generó un mutante V32D (ver las secuencias SEC ID nº 193 y 195 de la Tabla 3) (numeración según Kabat).

La figura 26 muestra los sensogramas de la resonancia de plasmón superficial de las Fab de afinidad madurada seleccionados contra TNC A2, y la Tabla 18 proporciona las afinidades respectivas. Las Fab seleccionadas abarcan un intervalo de afinidad elevada en el rango de las pM.

5

TABLA 18.

<i>Resumen de las constantes cinéticas de equilibrio (<math>K_D</math>) de anticuerpos anti-TNC A2 de afinidad madurada en forma de fragmentos Fab (unión monovalente)</i>	
anticuerpo	afinidad ( $K_D$ ) para TNC A2 hu [pM]
2B10_C3B6	191
2B10_6A12	290
2B10_C3A6	497
2B10_O7D8	147
2B10_O1F7	56
2B10_6H10	810

Ejemplo 14

Purificación de constructos Fab-IL2-Fab basados en 2B10, 3F2 y 4G8

10

Se desarrolló otro método de purificación (además del indicado en el Ejemplo 9) para los constructos Fab-IL2-Fab basados en 2B10, 3F2 y 4G8. Aunque los constructos Fab-IL2-Fab basados en 3F2 y 4G8 pueden purificarse mediante cromatografía de afinidad utilizando una matriz de proteína A (por ejemplo MabSelect Sure), los constructos Fab-IL2-Fab basados en 2B10 deben purificarse mediante cromatografía de afinidad en una matriz de

15

proteína G. El procedimiento de purificación se basa en las cuatro etapas siguientes:

1. Cromatografía de afinidad con MabSelect Sure o proteína G
2. Mantenimiento de pH bajo para la inactivación retroviral
3. Cromatografía de intercambio aniónico - cromatografía CaptoQ, para eliminar el ADN
4. Cromatografía de intercambio catiónico - cromatografía de SP sefarosa FF, para eliminar los agregados

20

Para la eliminación de agregados en cromatografía a pequeña escala, alternativamente puede utilizarse la cromatografía de exclusión por tamaño en una columna Superdex 200 (GE Healthcare).

25

Se proporciona un ejemplo del procedimiento de purificación posteriormente para Fab-IL2-Fab basado en 3F2. En una primera etapa, se ajustó a pH 7 el sobrenadante procedente de células HEK293 transfectadas transitoriamente con PEI en medio Freestyle (Invitrogen) y se aplicó a una columna MabSelect de proteína A (GE Healthcare), se lavó con  $\text{NaPO}_4$  100 mM, NaCl 250 mM, pH 7, y se eluyó con formiato sódico 8,8 mM, pH 3. Se intercambiaron fracciones seleccionadas en tampón de lavado y se aplicaron a una columna CaptoQ (GE Healthcare), se lavaron con  $\text{NaPO}_4$  10 mM, NaCl 40 mM, pH 6,5, y se eluyeron con NaCl 2 M. Se ajustó el eluido a pH 5 y se aplicó a una

30

columna SP Sefarosa FF (GE Healthcare), se lavó con acetato sódico 25 mM, NaCl 25 mM, pH 5, y se eluyó con acetato sódico 25 mM, NaCl 300 mM, pH 5. Las fracciones se intercambiaron en el tampón de formulación final. La figura 27 muestra una vista general del procedimiento de purificación.

35

El Fab-IL2-Fab basado en 3F2 purificado era puro tras la purificación (figura 28A) y no contenía agregados (figura 28B). El procedimiento de purificación descrito se aplicó a un Fab-IL2-Fab basado en 4G8. El Fab-IL2-Fab basado en 4G8 se comportaba de manera similar al Fab-IL2-Fab basado en 3F2. El material purificado era puro tras la purificación y no contenía agregados (figura 28, C-D).

40

Se llevó a cabo la purificación para el formato Fab-IL2-Fab con 2B10 (ligante de TNC A2) como fragmento Fab. En una primera etapa, se ajustó a pH 7 el sobrenadante procedente de células HEK293 transfectadas transitoriamente con PEI en medio Freestyle (Invitrogen) y se aplicó a una columna de proteína G (GE Healthcare), se lavó con  $\text{NaPO}_4$  100 mM, NaCl 250 mM, pH 7, y se eluyó con formiato sódico 8,8 mM, pH 3. Se intercambiaron fracciones seleccionadas en tampón de lavado y se aplicaron a una columna CaptoQ (GE Healthcare), se lavaron con  $\text{NaPO}_4$  10 mM, NaCl 40 mM, pH 6,5, y se eluyeron con NaCl 2 M. Se ajustó el eluido a pH 5 y se aplicó a una columna SP Sefarosa FF (GE Healthcare), se lavó con acetato sódico 25 mM, NaCl 25 mM, pH 5, y se eluyó con acetato sódico 25 mM, NaCl 300 mM, pH 5. Las fracciones se intercambiaron en el tampón de formulación final.

45

La figura 29 muestra los resultados de: (A) la caracterización analítica del producto mediante SDS-PAGE (minigel Bis-Tris Novex NuPAGE, Invitrogen, tampón de corrido MOPS, reducido y no reducido), y (B) cromatografía analítica de exclusión por tamaño del producto tras cada una de las tres etapas de purificación. Se detectó 2,3% de agregados en el producto final.

50

Ejemplo 15

55

Ensayo de estabilidad

Se llevó a cabo el ensayo de estabilidad para el formato Fab-IL2-Fab con el ligante B19 del ectodominio B de la fibronectina como fragmento Fab. Para los ensayos de estabilidad, se purificó el constructo Fab-IL2-Fab mediante cromatografía de afinidad de proteína A con una etapa de elución a pH 3, seguido de la cromatografía de exclusión por tamaño en una columna Superdex 200 (GE Healthcare) tal como se ha descrito. Se sometieron a ensayo tres tampones diferentes y se identificó HCl de histidina 20 mM, NaCl 140 mM, pH 6,0 como tampón adecuado. A continuación, se formuló Fab-IL2-Fab L19 en HCl de histidina 20 mM, NaCl 140 mM, pH 6,0, a una concentración de 6,3 mg/ml y se almacenaron durante cuatro semanas a temperatura ambiente y a 4°C. La figura 30 muestra datos de estabilidad ejemplares: Se analizaron sondas cada semana para la concentración mediante espectroscopia de UV (figura 30A) (tras la centrifugación para peletizar el material potencialmente precipitado) y para el contenido de agregados mediante cromatografía analítica de exclusión por tamaño en una columna Superdex 200 (figura 30B). Los resultados muestran que no se produjo agregación ni degradación al almacenar el constructo a 4°C o a temperatura ambiente durante 28 días, así como tras un ciclo de congelación/descongelación a una concentración de 6 mg/ml. Estos datos demuestran que el formato Fab-IL2-Fab es altamente estable y que se comporta de manera comparable a los anticuerpos IgG.

15 Ejemplo 16

Afinidades de unión de Fab-IL2-Fab con diana en FAP mediante resonancia de plasmón superficial (Biacore)

20 Se determinaron las afinidades de unión de los tres constructos Fab-IL2-Fab con diana en FAP: Fab-IL2-Fab 3F2, Fab-IL2-Fab 4G8 y Fab-IL2-Fab 3D9, mediante resonancia de plasmón superficial.

25 Para la determinación de la unión de FAP, se capturó FAP mediante un anticuerpo anti-His inmovilizado (Penta His, Qiagen nº 34660) y se utilizaron los constructos como analitos. La temperatura del análisis era 25°C y los constructos Fab-IL2-Fab se diluyeron 1:5 de 10 nM a 3,2 pM. Se aplicaron los parámetros de medición siguientes: Tiempo de asociación: 180 s, disociación: 900 s, caudal: 90 µl/min. Se regeneró el chip con glicina 10 mM, pH 2 durante 60 segundos. Las curvas se ajustaron al modelo 1:1 para obtener los valores de  $K_D$  ( $R_{max}$  local,  $RI=0$ ).

30 Para determinar la afinidad para cadenas de receptor de IL-2 (IL-2R), se inmovilizaron las cadenas  $\beta$  y  $\gamma$  (b/g, constructo botón-en-ochal) o la cadena  $\alpha$  (a) de IL-2R se inmovilizaron sobre el chip y se utilizaron los constructos Fab-IL2-Fab como analitos. Temperatura del análisis: 25°C. Los constructos Fab-IL2-Fab 3F2 y 3D9 se diluyeron 1:2 de 25 nM a 0,78 nM y se aplicaron los parámetros de medición siguientes: Tiempo de asociación: 100 s, disociación: 180 s, caudal: 90 µl/min. Se realizó la regeneración con glicina 10 mM, pH 1,5, durante 20 segundos. Los constructos Fab-IL2-Fab 4G8 se diluyeron de 100 nM a 3,125 nM y se aplicaron los parámetros de medición siguientes: Tiempo de asociación: 180 s, disociación: 180 s, caudal: 40 µl/min. Regeneración con  $MgCl_2$  3 M durante 30 segundos.

40 La Tabla 19 proporciona un resumen de las afinidades de unión de los inmunconjugados Fab-IL2-Fab 3F2, 4G8 y 3D9. Los valores picomolares de afinidad alcanzan el límite de detección del Biacore. Las figuras 31 a 34 muestran los sensogramas de Biacore y afinidades respectivas.

TABLA 19.

<i>Resumen de las constantes de equilibrio cinético (<math>K_D</math>) de constructos Fab-IL2-Fab con diana en FAP para FAP de diferentes especies, y receptor de IL-2 según determinación mediante resonancia de plasmón superficial</i>					
Constructo	FAP humana	FAP murina	FAP de Cynomolgus	Afinidad para receptor de IL-2 (b/g) Receptor inmovilizado	Afinidad para receptor de IL-2 (a) Receptor inmovilizado
Fab-IL2-Fab 3F2	Avidez: 25 pM	Avidez: 49 pM	Avidez: 24 pM	IL-2R bg hu 2,7 nM	ND
Fab-IL2-Fab 4G8	Avidez: 83 pM	Avidez: 2.3 pM	Avidez: 74 pM	IL-2R bg hu 3,8 nM IL-2R bg mu 45,6 nM	IL-2R a hu 4,5 nM IL-2R a mu 29 nM
Fab-IL2-Fab 3D9	Avidez: 96 pM	Avidez: 63 pM	Avidez: 105 pM	IL-2R bg hu 2,7 nM	ND

45 Ejemplo 17

Afinidades de unión de Fab-IL2-Fab con diana en TNC A2 mediante resonancia de plasmón superficial (Biacore)

50 Para la determinación de la unión de TNC A2 a los antígenos biotinilados (dominios fn5-A1-A2-A3 de TNC, fusionados entre sí, expresados en *E. coli*. Mientras que los dominios fn5 y A3 en todos los casos son de origen humano, los dominios A1 y A2 son humanos, murinos o Cynomolgus) se inmovilizaron sobre un chip con estreptavidina y se utilizaron los constructos de inmunconjugado como analitos. Temperatura del análisis: 25°C. Los constructos Fab-IL2-Fab se diluyeron 1:2 de 25 nM a 0,39 nM y se aplicaron los parámetros de medición siguientes: Tiempo de asociación: 180 s, disociación: 180 s, caudal: 50 µl/min. Se regeneró el chip con glicina 10

mM, pH 1,5 durante 60 segundos. Las curvas se ajustaron al modelo 1:1 para obtener los valores de  $K_D$ . A modo de control negativo, se aplicaron los dominios 1 a 8 de TNC producidos en células HEK (HEK TNC 1 a 8).

5 Para determinar la afinidad para las cadenas  $\beta$  and  $\gamma$  de receptor de IL-2 (IL-2R) (b/g; constructo de botón en ojal), se inmovilizó el constructo IL-2R sobre el chip y se utilizaron los inmunoconjugados Fab-IL2-Fab como analitos. Temperatura del análisis: 25°C. Los inmunoconjugados Fab-IL2-Fab se diluyeron 1:2 de 25 nM a 0,78 nM y se aplicaron los parámetros de medición siguientes: Tiempo de asociación: 100 s, disociación: 180 s, caudal: 90  $\mu$ l/min. Se realizó la regeneración con glicina 10 mM, pH 1,5, durante 20 segundos. Los constructos Fab-IL2-Fab se diluyeron de 100 nM a 3,125 nM y se aplicaron los parámetros de medición siguientes: tiempo de asociación: 180 s; disociación: 180 s; caudal: 40  $\mu$ l/min. Regeneración con  $MgCl_2$  3 M durante 30 segundos. La Tabla 20 proporciona un resumen de las afinidades de unión para el inmunoconjugado Fab-IL2-Fab 2B10, la figura 35 muestra los sensogramas Biacore y afinidades respectivas.

TABLA 20.

<i>Resumen de las constantes de equilibrio cinético (<math>K_D</math>) de constructos Fab-IL2-Fab con diana en TNC A2 para TNC A2 de diferentes especies, y receptor-<math>\beta/\gamma</math> de IL-2 según determinación mediante resonancia de plasmón superficial</i>				
Constructo	TNC humana	TNC murina	TNC de Cynomolgus	Afinidad para receptor hu de IL-2 ( $\beta/\gamma$ ) receptor inmovilizado
Fab-IL2-Fab 2B10 Antígeno de <i>E. coli</i> inmov.	Avidez: 0,12 nM	Avidez: 0,77 nM	Avidez: 0,12 nM	2,7 nM
HEK TNC 1-8 (cont. neg.)	Falta de unión			

15 Ejemplo 18

Ensayos de actividad biológica con inmunoconjugados Fab-IL2-Fab de IL2 dirigidos

20 Se investigó la actividad biológica de inmunoconjugados Fab-IL2-Fab de IL-2 dirigidos en varios ensayos celulares en comparación con IL-2 (proleuquina).

Inducción de la proliferación de las células NK92

25 Se investigaron moléculas Fab-IL2-Fab de IL-2 dirigidas que reconocían TNC A2 (2B10) o FAP (3F2 y 4G8) para su potencial de inducir la proliferación de células NK92 en comparación con IL-2 (proleuquina) y el diacuerpo L19 de IL-2 que reconoce la EDB de la fibronectina.

30 Se recubrieron los pocillos de una placa ELISA de 96 pocillos de fondo plano con 2  $\mu$ g/ml de tenascina humana, FAP o fibronectina durante la noche a 4°C. Tras bloquear la placa, se titularon los constructos Fab-IL2-Fab o el diacuerpo en la placa y se incubaron durante 90 minutos a temperatura ambiente (RT) para la unión. Tras un lavado intensivo para eliminar los constructos no unidos, se añadieron células NK92 privadas de IL-2 (10.000 células/pocillo). A modo de control positivo se añadió proleuquina en solución a algunos de los pocillos. Las células se incubaron durante 2 días a 37°C en un incubador humidificado (con 5% de  $CO_2$ ) antes de lisar las células para determinar la proliferación mediante la medición del ATP utilizando el kit CellTiter Glo (Promega). Los resultados en la figura 36 muestran que todos los constructos Fab-IL2-Fab fueron capaces de activar la señalización de IL-2R sobre las células NK92 y de estimular su proliferación. Debido a la afinidad de unión reducida para el heterodímero IL-2R  $\beta/\gamma$  requerida para la señalización, se redujo la potencia de la inducción del crecimiento celular en un factor de aproximadamente 10 ó más en comparación con la IL-2 (proleuquina). Sin embargo, la eficacia global a dosis más altas se conservó y era comparable a la de la IL-2 (proleuquina).

Inducción de la fosforilación de STAT5

45 En otro experimento los presentes inventores sometieron a ensayo la inducción de la fosforilación de STAT5 como consecuencia de la señalización de IL-2R mediada por IL-2 tras la incubación con una molécula de Fab-IL2-Fab de IL-2 que reconocía FAP (basada en 4G8) sobre diferentes poblaciones de células efectoras, incluyendo: A) células NK CD56+, B) células T ayudante CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup>, C) células T citotóxicas CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, y D) células T reguladoras (Treg) CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> de PBMCs humanas en solución.

50 Se trataron PBMCs aisladas a partir de sangre de donantes sanos, durante 20 minutos con diferentes concentraciones de proleuquina o Fab-IL2-Fab antes de fijar/permeabilizar las mismas y teñirlas con anticuerpo anti-PhosphoSTAT5 (Becton Dickinson) según las instrucciones del suministrador. Tras la tinción intracelular de STAT5

fosforilado, así como FOXP3, se tiñeron marcadores de superficie (CD3, CD4, CD8, CD56 y CD127) para la determinación de las diferentes subpoblaciones mediante citometría de flujo (FACS Canto II).

Los resultados en la figura 37 confirman los resultados de la figura 36 y muestran que el constructo Fab-IL2-Fab 4G8 era capaz de activar la señalización de IL-2R en diversas células efectoras positivas para IL-2R y de inducir la señalización cadena abajo de IL-2R y la fosforilación de STAT5. Debido a la afinidad de unión reducida para el heterodímero IL-2R  $\beta/\gamma$  requerida para la señalización, se redujo la potencia de la inducción de la fosforilación de STAT5 en un factor de aproximadamente 10 ó más en comparación con la IL-2 (proleuquina). Sin embargo, la eficacia global a dosis más altas se conservó y era comparable a la de la IL-2 (proleuquina).

Liberación de IFN- $\gamma$  e inducción de la proliferación en solución y tras la inmovilización

En otro experimento, los presentes inventores pretendían imitar la situación producida en un tumor en el que se encuentra unido inmunoconjugado de IL-2 dirigido e inmovilizado sobre las células tumorales o el estroma tumoral y puede activar las células efectoras. Con el fin de llevar a cabo lo anterior, los presentes inventores llevaron a cabo un ensayo de liberación de IFN- $\gamma$  con células NK92, así como un ensayo de proliferación con los inmunoconjugados en solución, o recubrieron placas de microtitulación con antígeno TNC o FAP de manera que los inmunoconjugados de IL-2 dirigidos se encontrasen inmovilizados tras la unión a TNC o FAP.

Se recubrieron los pocillos de una placa ELISA de 96 pocillos de fondo plano con 2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de tenascina humana o FAP durante la noche a 4°C. Tras bloquear la placa, se titularon los constructos Fab-IL2-Fab en la placa y se incubaron durante 90 minutos a temperatura ambiente (RT) para la unión. Tras un lavado intensivo para eliminar los constructos no unidos, se añadieron células NK92 privadas de IL-2 (10.000 células/pocillo). A modo de control positivo se añadió proleuquina en solución a algunos de los pocillos. Para determinar la proliferación de las células, éstas se incubaron durante 2 días a 37°C en un incubador humidificado (con 5% de CO<sub>2</sub>) antes de lisar las células para determinar la proliferación mediante la medición del ATP utilizando el kit CellTiter Glo (Promega). Se midió la liberación de IFN- $\gamma$  en un enfoque separado tras 24 horas de incubación con Fab-IL2-Fab en el sobrenadante de las células con el kit ELISA de IFN- $\gamma$  humano de Becton Dickinson.

Los resultados confirmaron que todos los constructos Fab-IL2-Fab con diana en FAP, TNC A1 o TNC A2 eran capaces de activar la señalización de IL-2R sobre células NK92 y de inducir la proliferación (figura 38A) de las células, así como la secreción de IFN- $\gamma$  (figura 38C) en caso de encontrarse presente en solución. Debido a la afinidad de unión reducida para el heterodímero IL-2R  $\beta/\gamma$  requerida para la señalización, se redujo la potencia de la inducción de la liberación de IFN- $\gamma$  en un factor de aproximadamente 10 ó más en comparación con la IL-2 (proleuquina). Sin embargo, la eficacia global a dosis más altas se conservó y era comparable a la de la IL-2 (proleuquina). En el caso de que las placas de microtitulación se recubriesen con FAP o TNC, y los constructos se inmovilizasen sobre la placa, todos los constructos Fab-IL2-Fab con diana en FAP, TNC A1 o TNC A2 todavía eran capaces de activar la señalización de IL-2R sobre las células NK92 y de inducir el crecimiento celular (figura 38B) y la liberación de IFN- $\gamma$  (figura 38D). En comparación con el ensayo realizado en solución, la diferencia de eficacia entre la IL-2 no recubierta (proleuquina) y los constructos Fab-IL2-Fab inmovilizados era un orden de magnitud más alta; sin embargo, la eficacia global a dosis más altas se conservó y era comparable a la de IL-2 (proleuquina).

Estos datos apoyan fuertemente el concepto de generar los inmunoconjugados dirigidos con baja exposición sistémica, pero que se acumulen en el sitio de la enfermedad, donde median en su función.

En el ejemplo siguiente, los presentes inventores investigador si dichas propiedades *in vitro* se traducían en una eficacia *in vivo* superior en modelos de xenoinjerto.

Ejemplo 19

Eficacia *in vivo* de inmunoconjugados Fab-IL2-Fab dirigidos contra FAP y TNC A2 en xenoinjertos de líneas celulares tumorales humanas

Se sometieron a ensayo los inmunoconjugados Fab-IL2-Fab dirigidos contra FAP y TNC A2 para su eficacia antitumoral en varios modelos de xenoinjerto.

Modelo de xenoinjerto LS174T

Se sometió a ensayo el inmunoconjugado Fab-IL2-Fab 2B10 con diana en TNC A2 en la línea celular colorrectal humana LS174T, inyectado intraesplénicamente en ratones SCID.

Las células LS174T (células de carcinoma de colon humano) se obtuvieron originalmente de ECACC (European Collection of Cell Culture) y tras la expansión se depositaron en el banco celular interno de Glycart. Se cultivaron LS174T en medio de Eagle MEM que contenía 10% de FCS (PAA Laboratories, Austria), glutamax al 1% y aminoácidos no esenciales MEM al 1% (Sigma). Las células se cultivaron a 37°C en una atmósfera saturada en agua con 5% de CO<sub>2</sub>. Se utilizó el pase *in vitro* 15 para la inyección intraesplénica, a una viabilidad de 92,8%. Se

realizó una incisión pequeña en el sitio abdominal izquierdo de ratones SCID/beige anestesiados. Se inyectaron cincuenta microlitros ( $3 \times 10^6$  células LS174T en medio AimV) de suspensión celular a través de la pared abdominal inmediatamente debajo de la cápsula del bazo. Se cerraron las heridas de la piel utilizando grapas.

5 Ratones SCID hembra; de 8 a 9 semanas de edad al inicio del experimento (adquiridos de Taconics, Dinamarca) se mantuvieron bajo condiciones libres de patógenos específicos, con ciclos diarios de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad, de acuerdo con directrices acordadas (GV-Solas, Felasa, TierschG). El protocolo del estudio experimental fue revisado y autorizado por el gobierno local (P 2008016). Tras su recepción, los animales se mantuvieron durante una semana para aclimatarse al nuevo ambiente y para la observación. Se llevó a cabo un seguimiento continuo de su salud de manera regular.

10 Los ratones recibieron inyecciones intraesplénicas el día de estudio 0 de  $3 \times 10^6$  células LS174T, se aleatorizaron y se pesaron. Una semana después de la inyección de células tumorales, los ratones recibieron inyecciones i.v. de Fab-IL2-Fab 2B10 con diana en TNC A2 (Fab-IL2-Fab-SH2B10), diacuerpo L19 de IL-2 con diana en EDB de la fibronectina, o proleuquina dos veces a la semana durante tres semanas.

15 Todos los ratones recibieron inyecciones i.v. de 200  $\mu$ l de la solución apropiada. Los ratones en el grupo de vehículo recibieron una inyección de PBS y los grupos de tratamiento con el constructo Fab-IL2-Fab, el diacuerpo o la proleuquina. Para obtener la cantidad apropiada de inmunoconjugado por cada 200  $\mu$ l, las soluciones madre se diluyeron con PBS en caso necesario.

20 La figura 39 muestra que el inmunoconjugado Fab-IL2-Fab 2B10 con diana en TNC A2 medió una eficacia superior en términos de una mediana de supervivencia incrementada en comparación con la IL-2 desnuda (proleuquina) y la molécula de diacuerpo de IL-2 con diana en EDB de fibronectina.

25

TABLA 21.

Compuesto	Dosis	Tampón de formulación	Concentración (mg/ml)
Diacuerpo L19 de IL-2	12 $\mu$ g	citrato sódico 20 mM, sacarosa 190 mM arginina 20 mM pH 6,5	2,00 (=solución madre)
Proleuquina (IL-2)	4 $\mu$ g	manitol laurilsulfato sódico fosfato sódico	1,0 (=solución madre)
Fab-IL2-Fab 2B10 (G65S) de TNC A2 hu = SBH2B10	16 $\mu$ g	fosfato de potasio 25 mM, NaCl 125 mM, glicina 100 mM, pH 6,7	1,86 (=solución madre)

Modelo de xenoinjerto de ACHN

30 Los inmunoconjugados Fab-IL2-Fab 3F2 o 4G8 con diana en FAP se sometieron a ensayo en la línea celular renal humana ACHN, inyectados intrarrenalmente en ratones SCID.

35 Las células ACHN (células de adenocarcinoma renal humano) se obtuvieron originalmente de la ATCC (American Type Culture Collection) y tras la expansión se depositaron en el banco celular interno de Glycart. Se cultivaron ACHN en DMEM que contenía FCS al 10%. Las células se cultivaron a 37°C en una atmósfera saturada en agua con 5% de CO<sub>2</sub>. Se utilizó el pase *in vitro* 9 para la inyección intrarrenal, a una viabilidad de 97,7%. Se realizó una incisión pequeña (2 cm) en el flanco derecho y en la pared peritoneal de los ratones SCID bajo anestesia. Se inyectaron cincuenta  $\mu$ l ( $1 \times 10^6$  células ACHN en medio AimV) de suspensión celular 2 mm subcapsularmente en el riñón. Se cerraron las heridas de la piel y de la pared peritoneal utilizando grapas.

40

Ratones SCID hembra; de 8 a 9 semanas de edad al inicio del experimento (adquiridos de Charles River, Sulzfeld, Alemania) se mantuvieron bajo condiciones libres de patógenos específicos, con ciclos diarios de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad de acuerdo con directrices de una comisión (GV-Solas, Felasa, TierschG). El protocolo del estudio experimental fue revisado y autorizado por el gobierno local (P 2008016). Tras su recepción, los animales se mantuvieron durante una semana para aclimatarse al nuevo ambiente y para la observación. Se llevó a cabo un seguimiento continuo de su salud de manera regular.

45

50 Los ratones recibieron inyecciones intrarrenales el día de estudio 0 de  $1 \times 10^6$  células ACHN, se aleatorizaron y se pesaron. Una semana después de la inyección de células tumorales, los ratones recibieron inyecciones i.v. de proleuquina, diacuerpo L19 de IL-2 o inmunoconjugados Fab-IL2-Fab 3F2 o 4G8 con diana en FAP dos veces a la semana durante tres semanas.

Todos los ratones recibieron inyecciones i.v. de 200 µl de la solución apropiada. Los ratones en el grupo de vehículo recibieron inyecciones de PBS y los grupos de tratamiento, de proleuquina, diacuerpo L19 de IL-2 o inmunoconjugados Fab-IL2-Fab 3F2 o 4G8 con diana en FAP. Para obtener la cantidad apropiada de inmunoconjugado por cada 200 µl, las soluciones madre se diluyeron con PBS en caso necesario.

5 La figura 40 muestra que el inmunoconjugado Fab-IL2-Fab 3F2 y 4G8 con diana en FAP medió una eficacia superior en términos de una mediana de supervivencia incrementada en comparación con la IL-2 desnuda (proleuquina) y la molécula de diacuerpo de IL-2 con diana en EDB de fibronectina. El Fab-IL2-Fab basado en 4G8, que presenta una afinidad más alta para la FAP murina, medió una eficacia superior que el Fab-IL2-Fab basado en 3F2.

10

TABLA 22.

Compuesto	Dosis	Tampón de formulación	Concentración (mg/ml)
Diacuerpo L19 de IL-2	12 µg	citrato sódico 20 mM, sacarosa 190 mM, arginina 20 mM, pH 6,5	2,00 (=solución madre)
Proleuquina (IL2)	4 µg	manitol laurilsulfato sódico fosfato sódico	1,0 (=solución madre)
Fab-IL2-Fab 3F2 FAP = 3F2 FAP	16 µg	fosfato de potasio 25 mM, NaCl 125 mM, glicina 100 mM, pH 6,7	2,46 (=solución madre)
Fab-IL2-Fab 4G8 FAP = 4G8 FAP	16 µg	fosfato de potasio 25 mM, NaCl 125 mM, glicina 100 mM, pH 6,7	11,8 (=solución madre)

Modelo de xenoinjerto A549

15 Se sometió a ensayo el inmunoconjugado Fab-IL2-Fab 2B10 con diana en TNC A2 en la línea celular de NSCLC A549, inyectado i.v. en ratones transgénicos FcγRIII SCID-humanos.

20 Las células de carcinoma pulmonar de células no pequeñas A549 se obtuvieron originalmente de la ATCC (CCL-185) y tras la expansión se depositaron en el banco celular interno de Glycart. La línea celular tumoral se cultivó rutinariamente en DMEM que contenía FCS al 10% (Gibco) a 37°C en una atmósfera saturada de agua con 5% de CO<sub>2</sub>. Se utilizó el pase 2 para el trasplante, a una viabilidad de 98%. Se inyectaron i.v. 2x10<sup>6</sup> células por animal en la vena de la cola en 200 µl de medio de cultivo celular AimV (Gibco).

25 Ratones SCID-FcγRIII hembra (GLYCART-RCC), de 8 a 9 semanas de edad al inicio del experimento (criados en RCC, Suiza) se mantuvieron bajo condiciones libres de patógenos específicos, con ciclos diarios de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad de acuerdo con directrices de una comisión (GV-Solas, Felasa, TierschG). El protocolo del estudio experimental fue revisado y autorizado por el gobierno local (P 2008016). Tras su recepción, los animales se mantuvieron durante una semana para aclimatarse al nuevo ambiente y para la observación. Se llevó a cabo un seguimiento continuo de su salud de manera regular.

30 Los ratones recibieron inyecciones i.v. el día de estudio 0 de 5x10<sup>6</sup> células A549, se aleatorizaron y se pesaron. Una semana después de la inyección de células tumorales, los ratones recibieron inyecciones i.v. de Fab-IL2-Fab 2B10 o diacuerpo L19 de IL-2 dos veces a la semana durante tres semanas.

35 Todos los ratones recibieron inyecciones i.v. de 200 µl de la solución apropiada. Los ratones en el grupo de vehículo recibieron una inyección de PBS y el grupo de tratamiento, de constructo Fab-IL2-Fab o diacuerpo L19 de IL-2. Para obtener la cantidad apropiada de inmunoconjugado por cada 200 µl, las soluciones madre se diluyeron con PBS en caso necesario.

40 La figura 41 muestra que el inmunoconjugado Fab-IL2-Fab 2B10 con diana en TNC A2 medió una eficacia superior en términos de mediana de supervivencia incrementada en comparación con la molécula de diacuerpo de IL-2 con diana en EDB de fibronectina.



TABLA 23.

Compuesto	Dosis	Tampón de formulación	Concentración (mg/ml)
Diacuerpo L19 de IL-2	12 µg	citrato sódico 20 mM, sacarosa 190 mM arginina 20 mM, pH 6,5	2.00 (=solución madre)
Fab-IL2-Fab 2B10 (G65S) de TNC A2 hu = 2B10	16 µg	fosfato de potasio 25 mM, NaCl 125 mM, glicina 100 mM, pH 6,7	1.86 (=solución madre)

## Ejemplo 20

## 5 Purificación de inmunoconjugado Fab-GM-CSF-Fab de GM-CSF dirigido

La purificación inicial del inmunoconjugado Fab-GM-CSF-Fab con L19 (ligante de ectodominio B de la fibronectina) como fragmento Fab se llevó a cabo en sobrenadantes de células HEK 293 EBNA transitoriamente transfectadas. Brevemente, se purificó Fab-GM-CSF-Fab mediante cromatografía de proteína A seguido de cromatografía de exclusión por tamaño. Se equilibró la columna de proteína A en fosfato sódico 20 mM, citrato sódico 20 mM, pH 7,5. Se cargó el sobrenadante y la columna se lavó en primer lugar con fosfato sódico 20 mM, citrato sódico 20 mM, pH 7,5, seguido de fosfato sódico 20 mM, citrato sódico 20 mM, cloruro sódico 100 mM, pH 7,5. Se eluyó GM-CSF dirigido utilizando citrato sódico 20 mM, cloruro sódico 100 mM, glicina 100 mM, pH 3, y se neutralizó posteriormente. Para la formulación se aplicó el tampón siguiente: Fosfato de potasio 25 mM, cloruro sódico 125 mM, glicina 100 mM, pH 6,7.

La figura 42 muestra los perfiles de elución de la purificación y los resultados de la caracterización analítica del producto mediante SDS-PAGE (minigel Bis-Tris Novex NuPAGE, Invitrogen, tampón de corrido MOPS, reducido y no reducido). El rendimiento fue 4,8 mg/l.

## Ejemplo 21

## Ensayo de actividad biológica con inmunoconjugado dirigido Fab-GM-CSF-Fab de GM-CSF

El inmunoconjugado Fab-GM-CSF-Fab purificado con L19 (ligante de ectodominio B de fibronectina) como Fab se analizó posteriormente en un ensayo de proliferación dependiente de GM-CSF. Brevemente, se sembraron células TF-1, que crecen en dependencia de GM-CSF, tras el ayuno durante la noche a una densidad de 10.000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos de fondo plano. Se titularon GM-CSF recombinante humano (Miltenyi nº 130-093-862) o inmunoconjugado Fab-GM-CSF-Fab sobre las células en solución. Tras 2 días de proliferación a 37°C en un incubador humidificado con 5% de CO<sub>2</sub>, las células se lisaron y se midió el contenido de ATP con el ensayo CellTiter Glo de Promega. Las células no tratadas con GM-CSF se fijaron a 0% de crecimiento para el cálculo. Los resultados en la figura 43 muestran que el inmunoconjugado Fab-GM-CSF-Fab indujo una fuerte proliferación de las células TF-1.

## Ejemplo 22

## Purificación de inmunoconjugado dirigido Fab-IL12-Fab de IL-2

La purificación inicial del inmunoconjugado Fab-IL12-Fab 4G8 (ligante de FAP) como fragmento Fab se llevó a cabo en sobrenadantes de células HEK 293 EBNA transitoriamente transfectadas. Brevemente, se purificó Fab-IL12-Fab mediante cromatografía de proteína A seguido de cromatografía de exclusión por tamaño. Se equilibró la columna de proteína A en fosfato sódico 20 mM y citrato sódico 20 mM, pH 7,5. Se cargó el sobrenadante y la columna se lavó con fosfato sódico 20 mM, citrato sódico 20 mM y cloruro sódico 500 mM, pH 7,5. Se llevó a cabo un segundo lavado con fosfato sódico 13,3 mM, citrato sódico 20 mM y cloruro sódico 500 mM, pH 5,45. Tras un tercer lavado con MES 10 mM y cloruro sódico 50 mM, pH 5, se eluyó IL-12 dirigido utilizando citrato sódico 20 mM, cloruro sódico 100 mM y glicina 100 mM, pH 3, y posteriormente se neutralizó. Para la formulación se aplicó el tampón siguiente: fosfato de potasio 25 mM, cloruro sódico 125 mM y glicina 100 mM, pH 6,7.

La figura 44 muestra los perfiles de elución de la purificación y los resultados de la caracterización analítica del producto mediante SDS-PAGE (minigel Bis-Tris Novex NuPAGE, Invitrogen; tampón de migración MOPS, reducido y no reducido). El rendimiento fue de 43 mg/l.

## Ejemplo 23

## 55 Ensayos de actividad biológica con inmunoconjugados dirigidos Fab-IL2-Fab de IL2

El inmunoconjugado Fab-IL12-Fab 4G8 purificado (ligante de FAP) como Fab se analizó posteriormente para la liberación de IFN- $\gamma$  inducida por IL-12, comparando el efecto de IL-12 y el inmunoconjugado Fab-IL12-Fab 4G8 purificado, en PBMC aisladas a partir de sangre humana fresca procedente de un donante sano.

Brevemente, se aislaron PBMCs de sangre humana fresca procedente de un donante sano y se sembraron en una placa de 96 pocillos de fondo en U ( $1,5 \times 10^5$  células/pocillo) en medio AIM V. Se añadió a todos los pocillos una concentración constante de 10 ng/ml de IL-2 hu (Preprotech). El constructo Fab-IL12-Fab se diluyó en el medio y se tituló sobre las PBMC. Se recogieron los sobrenadantes tras aproximadamente 20 horas para determinar las concentraciones de IFN- $\gamma$  utilizando el kit ELISA II para IFN- $\gamma$  hu de Becton Dickinson (n° 550612).

Los resultados en la figura 45 muestran que: A) la cantidad seleccionada de IL-2 humano (hu) solo, así como de IL-12 solo no era capaz de inducir una liberación significativa de IFN- $\gamma$  por parte de las PBMCs humanas, mientras que la combinación de ambas citoquinas condujo a una liberación significativa de IFN- $\gamma$  por parte de las PBMCs. B) El constructo Fab-IL-12-Fab indujo la liberación de IFN- $\gamma$  por parte de las PBMCs humanas de una manera dependiente de la concentración en presencia de 10 ng/ml de IL-2 humana.

Ejemplo 24

Purificación de inmunoconjugado dirigido Fab-IFN  $\alpha$ 2-Fab de IFN- $\alpha$

La purificación inicial del inmunoconjugado Fab-IFN $\alpha$ 2-Fab con L19 (ligante de ectodominio B de la fibronectina) como fragmento Fab se llevó a cabo en sobrenadantes de células HEK 293 EBNA transitoriamente transfectadas. Brevemente, se purificó Fab-IFN $\alpha$ 2-Fab mediante cromatografía de proteína A seguido de cromatografía de exclusión por tamaño. Se equilibró la columna de proteína A en fosfato sódico 20 mM y citrato sódico 20 mM, pH 7,5. Se cargó el sobrenadante y la columna se lavó en primer lugar con fosfato sódico 20 mM y citrato sódico 20 mM, pH 7,5, seguido de fosfato sódico 20 mM, citrato sódico 20 mM y cloruro sódico 100 mM, pH 7,5. Se eluyó el Fab-IFN $\alpha$ 2-Fab con citrato sódico 20 mM, cloruro sódico 100 mM y glicina 100 mM, pH 3, y se neutralizó posteriormente. Para la formulación se aplicó el tampón siguiente: fosfato de potasio 25 mM, cloruro sódico 125 mM, glicina 100 mM, pH 6,7.

La figura 46 muestra los perfiles de elución de la purificación y los resultados de la caracterización analítica del producto mediante SDS-PAGE (minigel Bis-Tris Novex NuPAGE, Invitrogen, tampón de corrido MOPS, reducido y no reducido). El rendimiento fue de 8,4 mg/l.

Ejemplo 25

Ensayo de actividad biológica de inmunoconjugado Fab-IFN $\alpha$ 2-Fab de IFN- $\alpha$

El inmunoconjugado Fab-IFN $\alpha$ 2-Fab purificado con L19 (ligante de ectodominio B de la fibronectina) como Fab posteriormente se analizó para la inhibición de la proliferación inducida por IFN- $\alpha$  de células T de Jurkat y células tumorales A549, comparando el efecto de IFN- $\alpha$  (Roferon A, Roche) y el inmunoconjugado Fab-IFN $\alpha$ 2-Fab L19 purificado. Brevemente, las células A549 y T de Jurkat, que son susceptibles a la inhibición de la proliferación inducida por IFN- $\alpha$  se sembraron a una densidad de 5.000 células/pocillo (A549) ó 10.000 células/pocillo (Jurkat) en placas de 96 pocillos de fondo plano. Las diluciones de Roferon A (Roche) o de Fab-IFN $\alpha$ 2-Fab en el medio de cultivo celular apropiado se titularon sobre las células en solución. Tras 2 días de proliferación a 37°C en un incubador humidificado con 5% de CO<sub>2</sub>, las células se lisaron y se midió el contenido de ATP con el ensayo CellTiter Glo de Promega. Las células no tratadas con IFN- $\alpha$  se fijaron a 0% de crecimiento para el cálculo.

Los resultados en la figura 47 muestran que los constructos Fab-IFN $\alpha$ 2-Fab inhiben la proliferación de: A) células T de Jurkat, y B) células A549 de una manera dependiente de la concentración comparable a la de IFN- $\alpha$  (Roferon A).

Ejemplo 26

Preparación de inmunoconjugado Fab-IL2-Fab con diana en MCSP

El anticuerpo MHLG anti-MCSP humanizado se generó tal como se describe en el documento WO n° 2006/100582 (ver, en particular, el Ejemplo 1 en la misma), el contenido completo de la cual se incorpora en la presente memoria como referencia, y se convirtió al formato Fab-IL2-Fab (ver las secuencias SEC ID n° 255, 256, 261, 262).

Se generó el anticuerpo MHLG1 anti-PCSM humanizado de la manera siguiente: La secuencia de aminoácidos murina del anticuerpo anti-MCSP 225.28 (cadena ligera, y cadena pesada, ver posteriormente) se alineó a una colección de genes de anticuerpo V de la línea germinal humana y se clasificaron según la identidad y homología de las secuencias.

225.28 cadena ligera; GenBank n° de acceso CAA65007 (SEC ID n° 267):

DIELTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVDTNVAWYQQKPGQSPEPLLFASRYRTGVPDRFTGSGSGDTFTLTISN  
VQSEDLAEYFCQQYNSYPLTFGGGKLEIK

5 225.28 cadena pesada; GenBank nº de acceso disponible (SEC ID nº 268):

QVKLQQSGGGLVQPGGSMKLSGVSGFTFSNYWMNWVRQSPEKGLEWIAEIRLKSNNFGRYYAESVKGRFTISR  
DSKSSAYLQMINLRAEDTGIYYCTSYGNYVGHYFDHWGQGTTVTVSS

10 Se seleccionó la secuencia aceptora potencial basándose en una homología global elevada, y la presencia de los  
residuos canónicos correctos ya en la secuencia aceptora. Se seleccionó la secuencia de la línea germinal humana  
IGHV3-15 (IMGT nº de acceso X92216) como el aceptor para la cadena pesada, y la secuencia IGKV1-9 (IMGT nº  
de acceso Z00013) para la cadena ligera. Los constructos humanizados se denominan M-KV1 (ver las secuencias  
SEC ID nº 263, 264, 269 y 270), 7 (SEC ID nº 265, 266, 271 y 272), y 9 (SEC ID nº 253, 254, 259, 260) para la  
15 cadena ligera, y MHLG1 (ver las secuencias SEC ID nº 251, 252, 257, 258), para la cadena pesada.

Los genes para dichas secuencias de anticuerpo diseñadas se generaron mediante técnicas de PCR convencional y  
se fusionaron a dominios constantes de IgG1 y kappa humanos para la construcción de los plásmidos de expresión.

20 Los anticuerpos se expresaron como IgG o como proteínas de fusión Fab-IL2-Fab en sistemas de cultivo celular de  
mamífero, por ejemplo HEK o CHO, y se purificaron mediante cromatografía de proteína A y cromatografía de  
exclusión por tamaño. La comparación de los datos de unión de las variantes de cadena ligera M-KV1 y M-KV7  
reveló que un residuo de prolina en la posición Kabat 46 resulta esencial para la unión funcional al antígeno. Se  
adoptaron dos enfoques diferentes para garantizar la presencia de dicho aminoácido: A) se introdujo una  
25 retromutación en el marco humano de IGKV1-9, y B) para evitar la presencia de retromutaciones, se intercambió la  
región de marco 2 completa (posiciones Kabat 35 a 49) por la región correspondiente del anticuerpo humano con la  
entrada de GenBank AAA17574. Este anticuerpo presenta naturalmente un residuo de prolina en la posición 46.

30 Se purificó Fab-IL2-Fab MHLG KV9 con diana en MCSP mediante el método descrito anteriormente (Ejemplo 9),  
compuesto de una etapa de afinidad (proteína A), seguido de cromatografía de exclusión por tamaño (Superdex 200,  
GE Healthcare). Se equilibró la columna de proteína A en fosfato sódico 20 mM, citrato sódico 20 mM, pH 7,5, se  
cargó el sobrenadante, y la columna se lavó con fosfato sódico 20 mM, citrato sódico 20 mM, cloruro sódico 500 mM,  
pH 7,5, seguido de un lavado con fosfato sódico 13,3 mM, citrato sódico 20 mM y cloruro sódico 500 mM, pH 5,45.  
35 Opcionalmente se llevó a cabo un tercer lavado con MES 10 mM y cloruro sódico 50 mM, pH 5. Se eluyó Fab-IL2-  
Fab con citrato sódico 20 mM, cloruro sódico 100 mM y glicina 100 mM, pH 3. Las fracciones eluidas se agruparon y  
se purificaron mediante cromatografía por exclusión por tamaños en el tampón de formulación final. Fosfato de  
potasio 25 mM, cloruro sódico 125 mM, glicina 100 mM, pH 6,7.

40 La figura 48 muestra: (A) los perfiles de elución de la purificación, y (B) los resultados de la caracterización analítica  
del Fab-IL2-Fab MHLG con diana en MCSP mediante SDS-PAGE (minigel Bis-Tris Novex NuPAGE, Invitrogen;  
tampón de corrido MOPS, reducido y no reducido). El rendimiento fue 30 mg/l.

Ejemplo 27

45 Ensayo de actividad biológica con inmunoconjugado dirigido Fab-IL2-Fab de PCSM

El inmunoconjugado Fab-IL2-Fab purificado con MHLG KV9 (ligante de PCSM) como Fab se analizó posteriormente  
para la liberación de IFN- $\gamma$  inducida por IL-2, comparando el efecto del Fab-IL2-Fab 4G8 purificado (ligante de FAP)  
con el de Fab-IL2-Fab MHLG sobre las células NK92.

50 Se sembraron células NK92 privadas de IL-2 en una placa de 96 pocillos de fondo en U ( $10^5$  células/pocillo) en  
medio NK (MEMa + FCS al 10% + suero de caballo al 10% + 2-mercaptoetanol 0,1 mM + inositol 0,2 mM + ácido  
fólico 0,02 mM). El inmunoconjugado Fab-IL-2-Fab basado en MHLG con diana en MCSP se diluyó en medio y se  
tituló sobre las células NK92 en una comparación directa entre el inmunoconjugado Fab-IL2-Fab basado en 4G8 con  
55 diana en FAP. Se recogieron los sobrenadantes tras aproximadamente 22 horas para determinar las  
concentraciones de IFN- $\gamma$  utilizando el kit ELISA II para IFN- $\gamma$  hu de Becton Dickinson (nº 550612).

60 Los resultados en la figura 50 (para MHLG KV9 Fab-IL2-Fab) y en la figura 51 (para MHLG1 KV9 Fab-IL2-Fab)  
muestran que la totalidad de los inmunoconjugados Fab-IL2-Fab, dirigidos contra PCSM o FAP, inducían una  
secreción de IFN- $\gamma$  en células NK92 de una manera dependiente de la concentración, independientemente de la  
fracción de unión a antígeno utilizada.

Ejemplo 28

65 Ensayo de unión celular con el inmunoconjugado Fab-IL2-Fab MHLG1 KV9 con diana en PCSM

[0283] The purified MCSP-targeted MHLG1-KV9 Fab-IL2-Fab immunoconjugate was tested by flow cytometry for binding to human MCSP-expressing Colo38 melanoma cells. Briefly, cells were harvested, counted and checked for viability. Cells were adjusted to  $1.112 \times 10^6$  (viable) cells/ml in PBS/0.1 % BSA and aliquoted 180 ml/well (200'000 cells/well) in a round-bottom 96-well plate. 20 ml MHLG1 KV9 Fab-IL2-Fab immunocytokine (in different dilutions) was added to the cell containing wells and incubated for 30 min at 4°C. Cells were subsequently collected by centrifugation (4 min, 400 x g), washed with 150 ml/well PBS/0.1 % BSA, resuspended and incubated for 30 min at 4°C with 12 ml/well secondary antibody (FITC-conjugated AffiniPure F(ab')<sub>2</sub> Fragment goat anti-human F(ab')<sub>2</sub> (Jackson Immuno Research Lab #109-096-097), dissolved in 1.5 ml of a 1:1 mixture of water and glycerol = stock solution), diluted 1:20 in PBS/0.1% BSA. Cells were subsequently washed in 150 ml/well PBS/0.1% BSA, followed by a washing step in PBS, collected by centrifugation (4 min, 400 x g), and resuspended with 200 ml/well PBS/0.1% BSA containing propidium iodide (PI). Measurements were performed using a FACSCantoII machine (Software FACS Diva). Results are presented in Figure 52, which shows that the MCSP-targeted MHLG1 KV9 Fab-IL2-Fab immunoconjugate bound very well, in a dosedependent manner, to Colo38 cells.

15 LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> Roche Glycart AG
- <120> Inmunoconjugados dirigidos
- <130> 26306
- <150> US 61/234,584
- <151> 2009-08-17
- <150> EP 10162410.4
- <151> 2010-05-10
- <160> 281
- <170> PatentIn versión 3.5
- <210> 1
- <211> 1611
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Molde para la biblioteca DP47-3
- <400> 1
- atgaaatacc tattgcctac ggcagccgct ggattgttat tactcgcggc ccagccggcc 60
- atggccgaaa tcgtgtaac gcagctcca ggcaccctgt cttgtctcc aggggaaaga 120
- gccaccctct cttgcagggc cagtcagagt gtagcagca gctacttagc ctggtaccag 180
- cagaaacctg gccaggctcc caggctctc atctatggag catccagcag ggccactggc 240
- atcccagaca ggttcagtgg cagtggatcc gggacagact tctactctac catcagcaga 300
- ctggagcctg aagattttgc agtgatttac tgtcagcagt atggtagctc accgctgacg 360
- ttcggccagg ggaccaaagt ggaatcaaa cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 420
- ttcccgcct ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgtgtgtg cctgctgaat 480
- aactctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 540
- aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600
- accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660
- catcagggcc tgagctcgcc cgtcaciaag agcttcaaca ggggagagtg tggagccgca 720
- gaacaaaaac tcatctcaga agaggatctg aatggagccg cagactacaa ggacgacgac 780

ES 2 534 085 T3

gacaagggtg cgcataata aggcgcgcca attctatttc aaggagacag tcatatgaaa 840  
 5 tacctgctgc cgaccgctgc tgctggctcg ctgctcctcg ctgccagcc ggcgatggcc 900  
 gaggtgcaat tgctggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 960  
 tcctgtgcag cctccggatt caccttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 1020  
 10 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgtag cacatactac 1080  
 gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 1140  
 15 ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaccgttt 1200  
 ccgtattttg actactgggg ccaaggaacc ctggtcaccg tctcgagtc tagcaccaaa 1260  
 ggccatcgg tcttccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 1320  
 20 ctgggctgcc tggtaagga ctactcccc gaaccggtga cggtgtctg gaactcaggc 1380  
 gccctgacca gcggcgtgca cacctcccc gctgtctac agtcctcagg actctactcc 1440  
 25 ctgcagcagc tggtagacct gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 1500  
 gtgaatcaca agcccagcaa caccaaagtg gacaagaaag ttagcccaa atctgtgac 1560  
 gggccgcaa gcactagtgc ccatcacat caccatcacg ccgcggcata g 1611  
 30  
 <210> 2  
 <211> 1617  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 35  
 <220>  
 <223> Molde para la biblioteca DP88-3  
 <400> 2  
 40 atgaaatacc tattgctac ggcagccgt ggattgtat tactcgccg ccagccggcc 60  
 atggccgata tccagatgac ccagtctca tctccctgt ctgcatctg cggagaccgg 120  
 45 gtcacatca cctgccgggc aagtcaggc attagaaatg attaggctg gtaccagcag 180  
 aagccagga aagcccata gcgctgac tatgctgat ccagttgca gactggcgtc 240  
 ccatcaagg ttagcggcag tggatccgg acagagtca ctctacat cagcagctg 300  
 50 cagcctgaag atttgccac ctattactgc ttgcagata atagttacc cacgttggc 360  
 cagggacca aagtcagat caagcgtac gtggtgac catctgtct catctccc 420  
 55 ccatctgatg agcagtgaa atctggaact gcctctgtg tggcctgct gaataactc 480  
 tatcccagag aggccaaagt acagtgaag gtgataacg ccctcaatc ggtaactcc 540  
 caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagacct acagcctcag cagcaccctg 600  
 60 acgctgagca aagcagacta cgagaacac aaagtctac cctgcgaagt cacccatcag 660  
 ggcctgagct cgcccgtcac aaagagctc aacaggggag agtgtggagc cgagaacaa 720  
 65 aaactcatc cagaagagga tctgaatgga gccgcagact acaaggacga cgacgacaag 780  
 ggtgccgat aataagcgc gccaatctta ttcaaggag acagtcatat gaaatactg 840

ES 2 534 085 T3

ctgccgaccg ctgctgctgg tctgctgctc ctcgctgccc agccggcgat ggcccaggtg 900  
 caattggcgc agtctggggc tgaggatgaag aagcctgggt cctcggtgaa ggtctcctgc 960  
 5 aaggcctccg gaggcacatt cagcagctac gctataagct gggcgcgaca ggcccctgga 1020  
 caagggctcg agtggatggg agggatcatc cctatctttg gtacagcaaa ctacgcacag 1080  
 10 aagtccagg gcagggtcac cactactgca gacaaatcca cgagcacagc ctacatggag 1140  
 ctgagcagcc tgagatctga ggacaccgcc gtgtattact gtgcgagact atccccaggc 1200  
 ggttactatg ttatggatgc ctggggccaa gggaccaccg tgaccgtctc ctcagctagc 1260  
 15 accaaaggcc catcggcttt ccccctggca ccctcctcca agagcacctc tgggggcaca 1320  
 gcggccctgg gctgcctggc caaggactac ttcccgaac cggtgacggt gtcgtggaac 1380  
 20 tcaggcgcgc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggctg tctacagtc ctcaggactc 1440  
 tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tccagcagct tgggcacca gacctacatc 1500  
 tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc aaagtggaca agaaagtga gcccaaatct 1560  
 25 tgtgacgcgg ccgcaagcac tagtgcccat caccatcacc atcacgccgc ggcatag 1617

30 <210> 3  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

35 <220>  
 <223> 2B10; VL

<400> 3

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

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

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

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

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

60 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asn Gly Leu Gln Pro Ala  
 85 90 95

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

ES 2 534 085 T3

<210> 4  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 5  
 <220>  
 <223> 2B10; VL  
 <400> 4  
 10 gatatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga cggggtcacc 60  
 atcactgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtacca gcagaagcca 120  
 15 gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tcagagtggt cgtccatca 180  
 aggttcagcg gcggtggatc cgggacagag ttcactctca ccatcagcag cttgcagcct 240  
 gaagatttg ccacctatta ctgctgcag aatggtctgc agcccgcgac gttggccag 300  
 20 ggcaccaaag tcgagatcaa g 321

<210> 5  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 25  
 <220>  
 <223> 2B10(GS); VL  
 30  
 <400> 5  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 35  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp  
 20 25 30  
 40  
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile  
 35 40 45  
 45  
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 50  
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 55  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asn Gly Leu Gln Pro Ala  
 85 90 95  
 60  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 6  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 65  
 <220>

ES 2 534 085 T3

<223> 2B10(GS); VL

<400> 6  
 5 gatatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga ccgggtcacc 60  
 atcacctgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtacca gcagaagcca 120  
 gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tcagagtggt cgtcccatca 180  
 10 aggttcagcg gcagtgatc cgggacagag ttcactctca ccatcagcag ctgcagcct 240  
 gaagattttg ccacctatta ctgctgcag aatgtctgc agcccgcgac gttggccag 300  
 ggacacaaag tcgagatcaa g 321  
 15

<210> 7  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 20 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> 2B10; VH

25 <400> 7

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

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

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

40 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

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

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

50 Ala Arg Leu Tyr Gly Tyr Ala Tyr Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110

55 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

60 <210> 8  
 <211> 363  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 65 <223> 2B10; VH



ES 2 534 085 T3

<400> 8  
 cagggtcaat tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60  
 5 tctgcaagg cctccggagg cacattcagc agctacgcta taagctgggt gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggctcgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttgttac agcaaactac 180  
 gcacagaagt tccagggcag ggtcaccatt actgcagaca aatccacgag cacagcctac 240  
 10 atggagctga gcagcctgag atctgaggac accgccgtgt attactgtgc gagactgtac 300  
 ggttacgctt actacggtgc ttttgactac tggggccaag ggaccaccgt gaccgtctcc 360  
 15 tca 363  
  
 <210> 9  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 20 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> 2F11; VL  
 25 <400> 9  
  
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 30 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser  
 20 25 30  
 35 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
 35 40 45  
 40 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60  
 45 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu  
 65 70 75 80  
 50 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Tyr Thr Pro  
 85 90 95  
 55 Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105  
 60 <210> 10  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 65 <220>  
 <223> 2F11; VL  
  
 <400> 10  
 gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120  
 109

ES 2 534 085 T3

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggagcatcca gcagggccac tggcgtcca 180  
5 gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240  
cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagggtcagt atactcccc cacgttcggc 300  
caggggacca aagtggaat caaa 324

10 <210> 11  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<223> 2F11(VI); VL  
<400> 11

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

40 <210> 12  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> 2F11(VI); VL  
<400> 12

50 gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc 60  
ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120  
55 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggagcatcca gcagggccac tggcatcca 180  
gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240  
cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagggtcagt atactcccc cacgttcggc 300  
60 caggggacca aagtggaat caaa 324

<210> 13  
<211> 117  
<212> PRT  
65 <213> Secuencia artificial

ES 2 534 085 T3

<220>  
 <223> 2F11; VH

<400> 13

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

10  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30

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

15  
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

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

20  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser  
 115

30  
 <210> 14  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

35  
 <220>  
 <223> 2F11; VH

<400> 14

40  
 gaggtgcaat tgttgagtc tgggggaggc ttgttacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt caccttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120  
 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgtag cacatactac 180

45  
 gcagactccg tgaagggccg gttcacatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcagatga acagcctgag agccgaggac atggccgtat attactgtgc gaaatggaga 300  
 tggatgatgt ttgactactg gggccaagga accctgtca ccgtctcgag t 351

50  
 <210> 15  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

55  
 <220>  
 <223> 2F11(MT); VH

<400> 15

60  
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

65  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30

ES 2 534 085 T3

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

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

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

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

15 Ala Lys Trp Arg Trp Met Met Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
 115

20 <210> 16  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> 2F11(MT); VH

<400> 16

30 gaggtgcaat tgttgagtc tgggggaggc ttgttacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt caccttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgtag cacatactac 180

35 gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtat attactgtgc gaaatggaga 300  
 tggatgatgt ttgactactg gggccaagga accctgggtca ccgtctcgag t 351

40 <210> 17  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> 3F2; VL

<400> 17

50 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Tyr Pro Gly  
 1 5 10 15

55 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Ser  
 20 25 30

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

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

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

65 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ile Met Leu Pro  
 112

ES 2 534 085 T3

85 90 95

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

5  
 <210> 18  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10  
 <220>  
 <223> 3F2; VL

15  
 <400> 18  
 gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt atccagggga aagagccacc 60  
 ctctcttga gggccagtc gagtggtacc agtagctact tagcctggta ccagcagaaa 120  
 cctggccagg ctcccaggct cctcatcaat gtgggctccc gtagggccac tggcatccca 180  
 20 gacaggtca gtggcagtg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240  
 cctgaagatt ttgcagtga ttactgtcag cagggtatta tgcttcccc gacgttcggc 300

25  
 caggggacca aagtggaaat caaa 324

30  
 <210> 19  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

35  
 <220>  
 <223> 3F2(YS); VL

40  
 <400> 19  
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15

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

50  
 Ile Asn Val Gly Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60  
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu  
 65 70 75 80  
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ile Met Leu Pro  
 85 90 95

55  
 Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

60  
 <210> 20  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

65  
 <220>  
 <223> 3F2(YS); VL  
 <400> 20

ES 2 534 085 T3

gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctctgca gggccagtc gagtggtacc agtagctact tagcctggta ccagcagaaa 120  
 5 cctggccagg ctcccaggct cctcatcaat gtgggctccc gtagggccac tggcatcca 180  
 gacaggttca gtggcagtg atccgggaca gacttactc tcaccatcag cagactggag 240  
 10 cctgaagatt ttgcagtgt ttactgtcag cagggtatta tgctccccc gacgttggc 300  
 caggggacca aagtggaaat caaa 324  
  
 <210> 21  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 20 <223> 3F2; VH  
  
 <400> 21  
  
 25 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
 30 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 35 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 40 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Lys Gly Trp Phe Gly Gly Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 45 Val Thr Val Ser Ser  
 115  
  
 <210> 22  
 <211> 351  
 50 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> 3F2; VH  
 55  
 <400> 22  
 gaggtgcaat tgttgagtc tgggggaggc ttgttacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 60 tctgtgtag cctccggatt caccttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120  
 ccaggaagg ggctggagt ggtctcagct attagtggta gtggtgtag cacatactac 180  
 gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 65 ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagggtag 300

ES 2 534 085 T3

tttgggtggtt ttaactactg gggccaagga accctgtgca ccgtctcgag t 351

<210> 23  
 <211> 108  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> 3D9, VL

10 <400> 23

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

15 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser  
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 24  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> 3D9, VL

<400> 24  
 gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc 60

45 ctctcttgca gggccagtc gagtgtagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggagcatcca gcaggccac tggcatcca 180

50 gacaggftca gtggcagtg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgt tfactgtcag cagggtcagc ttattcccc tacgtcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

55 <210> 25  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

60 <220>  
 <223> 3D9, VH

<400> 25

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

ES 2 534 085 T3

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

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

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

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

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

Ala Lys Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110

20 Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 26  
 <211> 351  
 25 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> 3D9, VH

30 <400> 26  
 gaggtgcaat tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgagact 60  
 tctgtgcag cctccggatt caccttagc agttatgcta tgagctgggt cgcagact 120  
 35 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attggtgta gtactgtag cacatactac 180  
 gcagactccg tgaaggccg gttcacatc tccagagaca attccaagaa cagctgtat 240  
 40 ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgat attactgtgc gaaaggttg 300  
 ctgggtcctt tgactactg gggccaagga accctgtca cctctcag t 351

<210> 27  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 50 <223> 2D9(TA); VH

<400> 27

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

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

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

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

65 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 116



ES 2 534 085 T3

65            70            75            80

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

5  
 Ala Lys Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
                   100                    105                    110

10  
 Val Thr Val Ser Ser  
                   115

<210> 28  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 15 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> 2D9(TA); VH

20 <400> 28  
 gaggtgcaat tgttgagtc tgggggaggc ttgttacagc ctggggggtc cctgagactc    60  
 tcctgtgcag cctccggatt caccttagc agttatgcta tgagctgggt ccgccaggct    120  
 25 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attggtgta gtactgtag cacatactac    180  
 gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat    240  
 ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggttg    300  
 30 ctgggtcctt ttgactactg gggccaagga accctgttca ccgtctcgag t                    351

<210> 29  
 <211> 108  
 35 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> 4G8; VL

40 <400> 29

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

45  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Ser  
                   20                    25                    30

50  
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
                   35                    40                    45

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

55  
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu  
 65            70            75            80

60  
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Val Ile Pro  
                   85                    90                    95

60  
 Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
                   100                    105

<210> 30  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 65

ES 2 534 085 T3

<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> 4G8; VL

5  
<400> 30  
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc 60  
ctctcttgca gggccagtca gagtgtagc cgcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120  
10 cctggccagg ctcccaggct cctcatcatt ggggctcca ccagggccac tggcatcca 180  
gacagggtca gtggcagtgg atccgggacg gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240  
15 cctgaagatt ttgagtgta ttactgtcag cagggtcagg ttattcccc tacgttcggc 300  
caggggacca aagtggaaat caaa 324

<210> 31  
<211> 117  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> 4G8; VH

20  
<400> 31  
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
30 1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30  
35 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
40 50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80  
45 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Lys Gly Trp Leu Gly Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110  
50 Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 32  
<211> 351  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> 4G8; VH

60  
<400> 32  
gaggtcaat tgttgagtc tgggggaggc tgggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
tctgtgcag cctccggatt caccttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120  
65 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgtag cacatactac 180  
118

ES 2 534 085 T3

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

5 ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggggtg 300

ctgggtaatt ttgactactg gggccaagga accctgggtca ccgctctcag t 351

<210> 33  
<211> 108  
10 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
15 <223> 4B3; VL  
<400> 33

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

20 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn  
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 34  
40 <211> 324  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
45 <223> 4B3; VL  
<400> 34

gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

50 ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcaattact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggcgctaca tcagggccac tggcatcca 180

55 gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gactcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgt ttaactgtcag cagggtcagg ttattcccc tacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

60 <210> 35  
<211> 117  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

65 <220>  
<223> 4B3; VH

ES 2 534 085 T3

<400> 35

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Gly Trp Leu Gly Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110

25 Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 36  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> 4B3; VH

35 <400> 36  
 gaggtgcaat tgttgagtc tgggggaggc ttgttacagc ctggggggtc cctgagactc 60

40 tctctgcagc cctccggatt caccttagc agttatgcca tgagctgggt cgcaggct 120  
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgtag cacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgat 240

45 ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgat attactgtgc gaaaggtgg 300  
 ctgggtaatt ttgactactg gggccaagga accctgtgca ccgtctcgag t 351

50 <210> 37  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> 4D6; VL

55 <400> 37

60 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn  
 20 25 30

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

ES 2 534 085 T3

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

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

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

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

15 <210> 38  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> 4D6; VL

<400> 38  
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc 60

25 ctctcttgca gggcagtc gagtgtagc agcaactact tagcctggta ccagcagaaa 120  
cctggccagg ctcccaggct cctcatccag ggcgcctcca gcagggccac tggcatccca 180  
gacaggttca gtggcagtg atccgggaca gactcactc tcaccatcag cagactggag 240

30 cctgaagatt ttgcagtga ttactgtcag cagggtcagg ttattcccc tacgttcggc 300  
caggggacca aagtggaaat caaaa 324

35 <210> 39  
<211> 117  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

40 <220>  
<223> 4D6; VH

<400> 39

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Gly Trp Leu Gly Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110

65 Val Thr Val Ser Ser

ES 2 534 085 T3

115

5 <210> 40  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> 4D6; VH

15 <400> 40  
 gaggtgcaat tgttgagtc tgggggaggc tgggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt caccttagc agttatgcca tgagctgggt cgcaggct 120  
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtgggtgtag cacatactac 180  
 gcagactccg tgaaggccg gttcacatc tccagagaca attccaagaa cacgctgat 240  
 20 ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagggtag 300  
 ctgggtaatt ttgactactg gggccaagga accctggta ccgtctcag t 351

25 <210> 41  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> 2C6; VL

35 <400> 41  
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser  
 20 25 30

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

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

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

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

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

60 <210> 42  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

65 <220>  
 <223> 2C6; VL

<400> 42  
 gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc 60

ES 2 534 085 T3

ctctcttgca gggccagtca gagtgtagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120  
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggagcatcca gcagggccac tggcatcca 180  
 5 gacagggtca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag caggctggag 240  
 cctgaagatt ttgagtgta ttactgtcag cagggtcagc agattcccc tacgttcggc 300  
 caggggacca aagtggaaat caaa 324  
 10 <210> 43  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 15 <220>  
 <223> 2C6; VH  
 <400> 43  
 20 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ser Tyr  
 25 20 25 30  
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 30 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Ala Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 35 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 40 Ala Lys Gly Trp Phe Gly Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser  
 115  
 45 <210> 44  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 50 <220>  
 <223> 2C6; VH  
 <400> 44  
 55 gaggtgcaat tgttgagtc tgggggaggc ttgttacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctccggatc caccttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120  
 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggga gtgctggta tacatactac 180  
 60 gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggttgg 300  
 tttggaatt ttgactactg gggccaagga accctgtca ccgtctcgag t 351  
 65 <210> 45

ES 2 534 085 T3

<211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> 5H5; VL  
 <400> 45

10 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser  
 20 25 30

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

20 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60  
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu  
 65 70 75 80

25 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Gln Ile Pro  
 85 90 95  
 Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

30 <210> 46  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

35 <220>  
 <223> 5H5; VL  
 <400> 46

40 gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcttgca gggccagtca gagtgtagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120  
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggagcatcca gcagggccac tggcatccca 180

45 gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240  
 cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagggtaatc agattcccc tacgttcggt 300

50 caggggacca aagtggaaat caaa 324  
 <210> 47  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> 5H5; VH

60 <400> 47  
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

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



ES 2 534 085 T3

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

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

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

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

15 Lys Gly Trp Phe Thr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
 100 105 110

Thr Val Ser Ser  
 115

20 <210> 48  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> 5H5; VH

<400> 48

30 gaggtgcaat tgttgagtc tgggggagcg ttgtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt caccttagc agttatacca tgagctgggt ccgccgtct 120  
 ccagggaaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtgggt gtggtaggac atactacgca 180

35 gactccgtga agggccggtt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg 240  
 cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtatatt actgtgcgaa aggttggttt 300  
 acgcctttg actactgggg ccaaggaacc ctggtcaccg tctcgagt 348

40 <210> 49  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> 2C4; VL

<400> 49

50 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15

55 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn  
 20 25 30

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

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

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

65 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Gln Ile Pro  
 125

ES 2 534 085 T3

85 90 95  
 Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105  
 5  
 <210> 50  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 10  
 <220>  
 <223> 2C4; VL  
 <400> 50  
 15 gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcttgca gggccagtca gagtgtagc agtaactact tagcctggta ccagcagaaa 120  
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcctcca ttagggccac tggcatccca 180  
 20 gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240  
 cctgaagatt ttgcagtgtat ttactgtcag cagggtaatc agattcccc tacgttcggt 300  
 25 caggggacca aagtggaaat caaa 324  
 <210> 51  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 30 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> 2C4; VH  
 35 <400> 51  
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 40 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 45 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 50 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 55 Ala Lys Gly Trp Phe Thr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser  
 115  
 60  
 <210> 52  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 65  
 <220>

ES 2 534 085 T3

<223> 2C4; VH

<400> 52  
 5 gaggtgcaat tgttgagtc tgggggagc ttgtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt caccttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaaagg ggctggagtg ggtctcagct attagcggta gtggtgtag cacatactac 180  
 10 gcagactccg tgaagggccg gttcacatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggttgg 300  
 15 tttagcctt ttgactactg gggccaagga accttggtca ccgtctcgag t 351

<210> 53  
 <211> 748  
 <212> PRT  
 20 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Ectodominio de FAP humana+etiqueta poli-lys+etiqueta hist6

25 <400> 53

Arg Pro Ser Arg Val His Asn Ser Glu Glu Asn Thr Met Arg Ala Leu  
 1 5 10 15

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

35 Pro Asn Trp Ile Ser Gly Gln Glu Tyr Leu His Gln Ser Ala Asp Asn  
 35 40 45

40 Asn Ile Val Leu Tyr Asn Ile Glu Thr Gly Gln Ser Tyr Thr Ile Leu  
 50 55 60

45 Ser Asn Arg Thr Met Lys Ser Val Asn Ala Ser Asn Tyr Gly Leu Ser  
 65 70 75 80

50 Pro Asp Arg Gln Phe Val Tyr Leu Glu Ser Asp Tyr Ser Lys Leu Trp  
 85 90 95

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

60 Glu Phe Val Arg Gly Asn Glu Leu Pro Arg Pro Ile Gln Tyr Leu Cys  
 115 120 125

65 Trp Ser Pro Val Gly Ser Lys Leu Ala Tyr Val Tyr Gln Asn Asn Ile  
 130 135 140

Tyr Leu Lys Gln Arg Pro Gly Asp Pro Pro Phe Gln Ile Thr Phe Asn  
 145 150 155 160

Gly Arg Glu Asn Lys Ile Phe Asn Gly Ile Pro Asp Trp Val Tyr Glu  
 165 170 175

5 Glu Glu Met Leu Ala Thr Lys Tyr Ala Leu Trp Trp Ser Pro Asn Gly  
 180 185 190

10 Lys Phe Leu Ala Tyr Ala Glu Phe Asn Asp Thr Asp Ile Pro Val Ile  
 195 200 205

15 Ala Tyr Ser Tyr Tyr Gly Asp Glu Gln Tyr Pro Arg Thr Ile Asn Ile  
 210 215 220

20 Pro Tyr Pro Lys Ala Gly Ala Lys Asn Pro Val Val Arg Ile Phe Ile  
 225 230 235 240

25 Ile Asp Thr Thr Tyr Pro Ala Tyr Val Gly Pro Gln Glu Val Pro Val  
 245 250 255

30 Val Thr Asp Glu Arg Val Cys Leu Gln Trp Leu Lys Arg Val Gln Asn  
 275 280 285

35 Val Ser Val Leu Ser Ile Cys Asp Phe Arg Glu Asp Trp Gln Thr Trp  
 290 295 300

40 Asp Cys Pro Lys Thr Gln Glu His Ile Glu Glu Ser Arg Thr Gly Trp  
 305 310 315 320

45 Ala Gly Gly Phe Phe Val Ser Thr Pro Val Phe Ser Tyr Asp Ala Ile  
 325 330 335

50 Ser Tyr Tyr Lys Ile Phe Ser Asp Lys Asp Gly Tyr Lys His Ile His  
 340 345 350

55 Tyr Ile Lys Asp Thr Val Glu Asn Ala Ile Gln Ile Thr Ser Gly Lys  
 355 360 365

60 Trp Glu Ala Ile Asn Ile Phe Arg Val Thr Gln Asp Ser Leu Phe Tyr  
 370 375 380

65 Ser Ser Asn Glu Phe Glu Glu Tyr Pro Gly Arg Arg Asn Ile Tyr Arg  
 385 390 395 400

70 Ile Ser Ile Gly Ser Tyr Pro Pro Ser Lys Lys Cys Val Thr Cys His  
 405 410 415

75 Leu Arg Lys Glu Arg Cys Gln Tyr Tyr Thr Ala Ser Phe Ser Asp Tyr  
 420 425 430

ES 2 534 085 T3

5 Ala Lys Tyr Tyr Ala Leu Val Cys Tyr Gly Pro Gly Ile Pro Ile Ser  
435 440 445

10 Thr Leu His Asp Gly Arg Thr Asp Gln Glu Ile Lys Ile Leu Glu Glu  
450 455 460

15 Asn Lys Glu Leu Glu Asn Ala Leu Lys Asn Ile Gln Leu Pro Lys Glu  
465 470 475 480

20 Glu Ile Lys Lys Leu Glu Val Asp Glu Ile Thr Leu Trp Tyr Lys Met  
485 490 495

25 Ile Leu Pro Pro Gln Phe Asp Arg Ser Lys Lys Tyr Pro Leu Leu Ile  
500 505 510

30 Gln Val Tyr Gly Gly Pro Cys Ser Gln Ser Val Arg Ser Val Phe Ala  
515 520 525

35 Val Asn Trp Ile Ser Tyr Leu Ala Ser Lys Glu Gly Met Val Ile Ala  
530 535 540

40 Leu Val Asp Gly Arg Gly Thr Ala Phe Gln Gly Asp Lys Leu Leu Tyr  
545 550 555 560

45 Ala Val Tyr Arg Lys Leu Gly Val Tyr Glu Val Glu Asp Gln Ile Thr  
565 570 575

50 Ala Val Arg Lys Phe Ile Glu Met Gly Phe Ile Asp Glu Lys Arg Ile  
580 585 590

55 Ala Ile Trp Gly Trp Ser Tyr Gly Gly Tyr Val Ser Ser Leu Ala Leu  
595 600 605

60 Ala Ser Gly Thr Gly Leu Phe Lys Cys Gly Ile Ala Val Ala Pro Val  
610 615 620

65 Ser Ser Trp Glu Tyr Tyr Ala Ser Val Tyr Thr Glu Arg Phe Met Gly  
625 630 635 640

70 Leu Pro Thr Lys Asp Asp Asn Leu Glu His Tyr Lys Asn Ser Thr Val  
645 650 655

75 Met Ala Arg Ala Glu Tyr Phe Arg Asn Val Asp Tyr Leu Leu Ile His  
660 665 670

80 Gly Thr Ala Asp Asp Asn Val His Phe Gln Asn Ser Ala Gln Ile Ala  
675 680 685

ES 2 534 085 T3

Lys Ala Leu Val Asn Ala Gln Val Asp Phe Gln Ala Met Trp Tyr Ser  
 690 695 700

5 Asp Gln Asn His Gly Leu Ser Gly Leu Ser Thr Asn His Leu Tyr Thr  
 705 710 715 720

10 His Met Thr His Phe Leu Lys Gln Cys Phe Ser Leu Ser Asp Gly Lys  
 725 730 735

15 Lys Lys Lys Lys Lys Gly His His His His His His  
 740 745

<210> 54  
 <211> 2244  
 <212> ADN  
 20 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Ectodominio de FAP humana+etiqueta poli-lys+etiqueta hist6

25 <400> 54  
 cgccctcaaa gagtcataa ctctgaagaa aatacaatga gagcactcac actgaaggat 60  
 attttaaag gaacatttc ttataaaca tttttccaa actggatttc aggacaagaa 120

30 tatctcatc aatctgcaga taacaatata gtactttata atattgaaac aggacaatca 180  
 tataaccatt tgagtaatag aaccatgaaa agtgtgaatg cttcaaatta cggcttatca 240

35 cctgatcggc aanttgtata tctagaaagt gattattcaa agctttggag atactcttac 300  
 acagcaacat attacatcta tgaccttagc aatggagaat ttgtaagagg aatgagctt 360

40 cctcgtccaa ttcagtattt atgctggctc cctgttggga gtaaattagc atatgtctat 420  
 caaacaata tctattttaa acaaagacca ggagatccac ctttcaaat aacatttaat 480

45 ggaagagaaa ataaaatatt taatggaatc ccagactggg ttatgaaga ggaaatgctt 540  
 gctacaaaat atgctctctg gtggtctcct aatggaaaat ttttggcata tgcggaattt 600

50 aatgatacgg atataaccagt tattgcctat tcctattatg gcgatgaaca ataccctaga 660  
 acaataaata ttcatatccc aaaggctgga gctaagaatc ccgtgttcg gatatttatt 720

55 atcgatacca cttaccctgc gtatgtaggt cccaggaag tgctgttcc agcaatgata 780  
 gcctcaagtg attattattt cagttggctc acgtgggta ctgatgaacg agtatgtttg 840

60 cagtggtctaa aaagagtcca gaatgttctg gtcctgtcta tatgtgactt caggaagac 900  
 tggcagacat gggattgtcc aaagaccag gagcatatag aagaaagcag aactggatgg 960

65 gctgtggat tcttgttcc aacaccagt ttacagctatg atgccattc gtactacaaa 1020  
 atatttagtg acaaggatgg ctacaacat attcactata tcaaagacac tgtggaaaat 1080

gctattcaaa ttacaagtgg caagtgggag gccataaata tattcagagt aacacaggat 1140  
 tcactgtttt attctagcaa tgaattttaa gaataccctg gaagaagaaa catctacaga 1200

attagcattg gaagctatcc tccaagcaag aagtgtgta ctgccatct aaggaaagaa 1260

ES 2 534 085 T3

aggtgccaat attacacagc aagtttcagc gactacgcca agtactatgc acttgtctgc 1320  
 5 tacggcccag gcatcccat tccaccctt catgatggac gactgatca agaaattaa 1380  
 atcctggaag aaaacaagga attggaaaat gcttgaaaa atatccagct gcctaaagag 1440  
 gaaattaaga aactgaagt agatgaaatt actttatggt acaagatgat tcttctctct 1500  
 10 caattgaca gatcaaagaa gtatccctg ctaattcaag tgtatggtgg tcctgcagt 1560  
 cagagtgtaa ggtctgtatt tgctgtaat tggatatctt atcttgcaag taaggaaggg 1620  
 15 atggcattg ccttggtgga tggcagagga acagcttcc aagtgacaa actcctctat 1680  
 gcagtgtatc gaaagctggg tgtttatgaa gttgaagacc agattacagc tgcagaaaa 1740  
 ttcatagaaa tgggttcat tgatgaaaaa agaatagcca tatggggctg gtcctatgga 1800  
 20 ggatacgftt catcactggc ccttgcactc ggaactggtc tttcaaatg tggtatagca 1860  
 gtggctccag tctccagctg ggaatattac gcgtctgtct acacagagag attcatgggt 1920  
 ctccaacaa aggatgataa tcttgagcac tataagaatt caactgtgat ggcaagagca 1980  
 25 gaatattca gaaatgtaga ctatctctc atccacggaa cagcagatga taatgtgcac 2040  
 ttcaaaact cagcacagat tgctaaagct ctggtaatg cacaagtgga ttccaggca 2100  
 30 atgtggtact ctgaccagaa ccacggctta tccggcctgt ccacgaacca cttatacacc 2160  
 cacatgacc acttctaaa gcagtgttc tcttgcag acggcaaaaa gaaaaagaaa 2220  
 35 aagggccacc accatcacca tcac 2244  
 <210> 55  
 <211> 749  
 <212> PRT  
 40 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Ectodominio de FAP murina+etiqueta poli-lys+etiqueta hist6  
 45 <400> 55  
 Arg Pro Ser Arg Val Tyr Lys Pro Glu Gly Asn Thr Lys Arg Ala Leu  
 1 5 10 15  
 50 Thr Leu Lys Asp Ile Leu Asn Gly Thr Phe Ser Tyr Lys Thr Tyr Phe  
 20 25 30  
 55 Pro Asn Trp Ile Ser Glu Gln Glu Tyr Leu His Gln Ser Glu Asp Asp  
 35 40 45  
 60 Asn Ile Val Phe Tyr Asn Ile Glu Thr Arg Glu Ser Tyr Ile Ile Leu  
 50 55 60  
 65 Ser Asn Ser Thr Met Lys Ser Val Asn Ala Thr Asp Tyr Gly Leu Ser  
 65 70 75 80

ES 2 534 085 T3

Pro Asp Arg Gln Phe Val Tyr Leu Glu Ser Asp Tyr Ser Lys Leu Trp  
                   85                  90                  95

5 Arg Tyr Ser Tyr Thr Ala Thr Tyr Tyr Ile Tyr Asp Leu Gln Asn Gly  
           100                  105                  110

10 Glu Phe Val Arg Gly Tyr Glu Leu Pro Arg Pro Ile Gln Tyr Leu Cys  
       115                  120                  125

15 Trp Ser Pro Val Gly Ser Lys Leu Ala Tyr Val Tyr Gln Asn Asn Ile  
       130                  135                  140

20 Tyr Leu Lys Gln Arg Pro Gly Asp Pro Pro Phe Gln Ile Thr Tyr Thr  
       145                  150                  155                  160

25 Gly Arg Glu Asn Arg Ile Phe Asn Gly Ile Pro Asp Trp Val Tyr Glu  
           165                  170                  175

30 Glu Glu Met Leu Ala Thr Lys Tyr Ala Leu Trp Trp Ser Pro Asp Gly  
           180                  185                  190

35 Lys Phe Leu Ala Tyr Val Glu Phe Asn Asp Ser Asp Ile Pro Ile Ile  
       195                  200                  205

40 Ala Tyr Ser Tyr Tyr Gly Asp Gly Gln Tyr Pro Arg Thr Ile Asn Ile  
       210                  215                  220

45 Pro Tyr Pro Lys Ala Gly Ala Lys Asn Pro Val Val Arg Val Phe Ile  
       225                  230                  235                  240

50 Val Asp Thr Thr Tyr Pro His His Val Gly Pro Met Glu Val Pro Val  
           245                  250                  255

55 Pro Glu Met Ile Ala Ser Ser Asp Tyr Tyr Phe Ser Trp Leu Thr Trp  
           260                  265                  270

60 Val Ser Ser Glu Arg Val Cys Leu Gln Trp Leu Lys Arg Val Gln Asn  
       275                  280                  285

65 Val Ser Val Leu Ser Ile Cys Asp Phe Arg Glu Asp Trp His Ala Trp  
       290                  295                  300

70 Glu Cys Pro Lys Asn Gln Glu His Val Glu Glu Ser Arg Thr Gly Trp  
       305                  310                  315                  320

75 Ala Gly Gly Phe Phe Val Ser Thr Pro Ala Phe Ser Gln Asp Ala Thr  
           325                  330                  335

80 Ser Tyr Tyr Lys Ile Phe Ser Asp Lys Asp Gly Tyr Lys His Ile His  
       340                  345                  350



ES 2 534 085 T3

Tyr Ile Lys Asp Thr Val Glu Asn Ala Ile Gln Ile Thr Ser Gly Lys  
 355 360 365  
 5

Trp Glu Ala Ile Tyr Ile Phe Arg Val Thr Gln Asp Ser Leu Phe Tyr  
 370 375 380  
 10

Ser Ser Asn Glu Phe Glu Gly Tyr Pro Gly Arg Arg Asn Ile Tyr Arg  
 385 390 395 400  
 15

Ile Ser Ile Gly Asn Ser Pro Pro Ser Lys Lys Cys Val Thr Cys His  
 405 410 415  
 20

Leu Arg Lys Glu Arg Cys Gln Tyr Tyr Thr Ala Ser Phe Ser Tyr Lys  
 420 425 430  
 25

Ala Lys Tyr Tyr Ala Leu Val Cys Tyr Gly Pro Gly Leu Pro Ile Ser  
 435 440 445  
 30

Thr Leu His Asp Gly Arg Thr Asp Gln Glu Ile Gln Val Leu Glu Glu  
 450 455 460  
 35

Asn Lys Glu Leu Glu Asn Ser Leu Arg Asn Ile Gln Leu Pro Lys Val  
 465 470 475 480  
 40

Glu Ile Lys Lys Leu Lys Asp Gly Gly Leu Thr Phe Trp Tyr Lys Met  
 485 490 495  
 45

Ile Leu Pro Pro Gln Phe Asp Arg Ser Lys Lys Tyr Pro Leu Leu Ile  
 500 505 510  
 50

Gln Val Tyr Gly Gly Pro Cys Ser Gln Ser Val Lys Ser Val Phe Ala  
 515 520 525  
 55

Val Asn Trp Ile Thr Tyr Leu Ala Ser Lys Glu Gly Ile Val Ile Ala  
 530 535 540  
 60

Leu Val Asp Gly Arg Gly Thr Ala Phe Gln Gly Asp Lys Phe Leu His  
 545 550 555 560  
 65

Ala Val Tyr Arg Lys Leu Gly Val Tyr Glu Val Glu Asp Gln Leu Thr  
 565 570 575  
 70

Ala Val Arg Lys Phe Ile Glu Met Gly Phe Ile Asp Glu Glu Arg Ile  
 580 585 590  
 75

Ala Ile Trp Gly Trp Ser Tyr Gly Gly Tyr Val Ser Ser Leu Ala Leu  
 595 600 605  
 80

ES 2 534 085 T3

Ala Ser Gly Thr Gly Leu Phe Lys Cys Gly Ile Ala Val Ala Pro Val  
 610 615 620

5 Ser Ser Trp Glu Tyr Tyr Ala Ser Ile Tyr Ser Glu Arg Phe Met Gly  
 625 630 635 640

10 Leu Pro Thr Lys Asp Asp Asn Leu Glu His Tyr Lys Asn Ser Thr Val  
 645 650 655

15 Met Ala Arg Ala Glu Tyr Phe Arg Asn Val Asp Tyr Leu Leu Ile His  
 660 665 670

20 Gly Thr Ala Asp Asp Asn Val His Phe Gln Asn Ser Ala Gln Ile Ala  
 675 680 685

Lys Ala Leu Val Asn Ala Gln Val Asp Phe Gln Ala Met Trp Tyr Ser  
 690 695 700

25 Asp Gln Asn His Gly Ile Leu Ser Gly Arg Ser Gln Asn His Leu Tyr  
 705 710 715 720

30 Thr His Met Thr His Phe Leu Lys Gln Cys Phe Ser Leu Ser Asp Gly  
 725 730 735

35 Lys Lys Lys Lys Lys Lys Gly His His His His His His  
 740 745

<210> 56  
 <211> 2247  
 <212> ADN  
 40 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Ectodominio de FAP murina+etiqueta poli-lys+etiqueta hist6

45 <400> 56  
 cgtccctcaa gagttacaa acctgaagga aacacaaaga gagctctac cttgaaggat 60  
 attttaaag gaacattctc atataaaaca tattttcca actggatttc agaacaagaa 120  
 50 tatctcatc aatctgagga tgataacata gtatttata atattgaaac aagagaatca 180  
 tatatcatt tgagtaatag caccatgaaa agtgtgaatg ctacagatta tggttgtca 240  
 cctgatcggc aanttgtga tctagaaagt gattatcaa agctctggcg atattcatac 300  
 55 acagcgacat actacatcta cgacctcag aatggggaat ttgtaagagg atacgagctc 360  
 cctcgtcaa tcagatct atgctggcgc cctgtggga gtaaattagc atatgtatat 420  
 60 caaaacaata ttatttgaa acaaagacca ggagatccac ctttcaaat aactatact 480  
 ggaagagaaa atagaatatt taatggaata ccagactggg tttatgaaga ggaaatgctt 540  
 gccacaaaat atgctcttg gtggtctcca gatggaaaat tttggcata tgtagaattt 600  
 65 aatgattcag atataccaat tattgcctat tcttattatg gtgatggaca gtatcctaga 660

ES 2 534 085 T3

actataaata ttccatatcc aaaggctggg gctaagaatc cgggtgttcg tgtttttatt 720  
5 gttgacacca cctaccctca ccacgtgggc ccaatggaag tgccagtcc agaaatgata 780  
gcctcaagtg actattatit cagctggctc acatgggtgt ccagtgaacg agtatgcttg 840  
cagtggtctaa aaagagtga gaattgtctca gtctgtctca tatgtgatt caggggaagac 900  
10 tggcatgcat gggaatgtcc aaagaaccag gagcatgtag aagaaagcag aacaggatgg 960  
gctgtgggat tcttgtttc gacaccagct ttagccagg atgccacttc ttactacaaa 1020  
atatttagcg acaaggatgg ttacaacat attcactaca tcaaagacac tgtggaaaat 1080  
15 gctattcaaa ttacaagtg caagtgggag gccatatata tattccgctg aacacaggat 1140  
tcactgtttt attctagcaa tgaattgaa ggftaccctg gaagaagaaa catctacaga 1200  
20 attagcattg gaaactctcc tccgagcaag aagtgtgita ctgcatct aaggaaagaa 1260  
aggtgccaat attacacagc aagttcagc tacaagcca agtactatgc actcgtctgc 1320  
tatggccctg gcctcccat ttccaccctc catgatggcc gcacagacca agaatacaa 1380  
25 gtattagaag aaaacaaaga actggaaaat tctctgagaa atatccagct gcctaaagtg 1440  
gagattaaga agctcaaaga cgggggactg actttctggt acaagatgat tctgcctcct 1500  
30 cagtttgaca gatcaaagaa gtacccttg ctaattcaag tgatgggtgg tcctttagc 1560  
cagagtgtta agtctgtgtt tgctgttaat tggataact atctcgcaag taaggagggg 1620  
atagtcattg ccctggtaga tggcggggc actgcttcc aagtgacaa attctgcat 1680  
35 gccgtgtatc gaaaactggg tgatatgaa gttgaggacc agctcacagc tgcagaaaa 1740  
ttcatagaaa tgggtttcat tgatgaagaa agaatagcca tatggggctg gtccctacgga 1800  
40 ggttatgtt catcccctggc cctgcatct ggaactggc tttcaaagtg tggcatagca 1860  
gtggctccag tctccagctg ggaatattac gcatctatct actcagagag attcatgggc 1920  
45 ctccaacaa aggacgacaa tctcgaacac tataaaaatt caactgtgat ggcaagagca 1980  
gaatattca gaaatgtaga ctatctctc atccacggaa cagcagatga taatgtgcac 2040  
ttcagaact cagcacagat tgctaaagct ttggtaatg cacaagtga ttccaggcg 2100  
50 atgtgtact ctgaccagaa ccatgtgata ttatctggc gctcccagaa tcatttat 2160  
accacatga cgacttct caagcaatgc tttctttat cagacggcaa aaagaaaaag 2220  
55 aaaagggcc accacatca ccatcac 2247

<210> 57  
<211> 119  
<212> PRT  
60 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> TNC-A2 humano+etiqueta avi+etiqueta his<sub>6</sub>

65 <400> 57

ES 2 534 085 T3

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

5 Val Gly Trp Asp Ala Leu Lys Leu Asn Trp Thr Ala Pro Glu Gly Ala  
           20            25            30

10 Tyr Glu Tyr Phe Phe Ile Gln Val Gln Glu Ala Asp Thr Val Glu Ala  
           35            40            45

15 Ala Gln Asn Leu Thr Val Pro Gly Gly Leu Arg Ser Thr Asp Leu Pro  
           50            55            60

20 Gly Leu Lys Ala Ala Thr His Tyr Thr Ile Thr Ile Arg Gly Val Thr  
           65            70            75            80

25 Gln Asp Phe Ser Thr Thr Pro Leu Ser Val Glu Val Leu Thr Ala Ser  
           85            90            95

30 Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly  
           100            105            110

35 Thr His His His His His His  
           115

<210> 58  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> TNC-A2 humano+etiqueta avi+etiqueta his<sub>6</sub>

40 <400> 58  
 gcgtccaccg gggaaacccc gaacctgggc gaagtggtag tggcggaagt gggttgggat    60

45 gcgctgaaac tgaactggac cgcgccgaa ggcgcgtagt aatattttt catccagggt    120  
 caggaagcgg ataccgtga agcggcgcag aacctgaccg ttccgggagg tctgcgtagc    180

50 accgatctgc cgggcctgaa agcggcgacc cattatacca ttaccatccg tggggtgacc    240  
 caggatttta gcaccacccc gctgtctgtg gaagtgctga ccgctagcgg cctgaacgac    300

55 atcttcgagg ctcagaaaat cgaatggcac gaaggtaccc atcaccatca ccaccac    357

60 <210> 59  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

65 <220>  
 <223> TNC-A1 humano-etiqueta avi+etiqueta his<sub>6</sub>

<400> 59

65 Glu Gln Ala Pro Glu Leu Glu Asn Leu Thr Val Thr Glu Val Gly Trp  
 1            5            10            15

ES 2 534 085 T3

5 Asp Gly Leu Arg Leu Asn Trp Thr Ala Ala Asp Gln Ala Tyr Glu His  
     20          25          30  
 Phe Ile Ile Gln Val Gln Glu Ala Asn Lys Val Glu Ala Ala Arg Asn  
     35          40          45  
 10 Leu Thr Val Pro Gly Ser Leu Arg Ala Val Asp Ile Pro Gly Leu Lys  
     50          55          60  
 15 Ala Ala Thr Pro Tyr Thr Val Ser Ile Tyr Gly Val Ile Gln Gly Tyr  
     65          70          75          80  
 20 Arg Thr Pro Val Leu Ser Ala Glu Ala Ser Thr Ala Ser Gly Leu Asn  
     85          90          95  
 25 Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly Thr His His  
     100          105          110  
 His His His His  
     115  
 30 <210> 60  
     <211> 348  
     <212> ADN  
     <213> Secuencia artificial  
 35 <220>  
     <223> TNC-A1 humano-etiqueta avi+etiqueta his6  
 40 <400> 60  
     gaacaagccc ctgagctgga aaacctcacc gtgactgagg ttgctggga tggcctcaga 60  
     ctcaactgga ccgcggtga ccaggcctat gagcacttta tcattcaggt gcaggaggcc 120  
     aacaaggagg aggcagctcg gaacctcacc gtgcttgga gccttcgggc tgggacata 180  
 45 ccgggcctca aggtgctac gcctataca gtctcatct atgggggat ccagggctat 240  
     agaacaccag tgctctctgc tgaggcctcc acagctagcg gcctgaacga catcttcgag 300  
 50 gctcagaaaa tcgaatggca cgaaggtacc catcaccatc accaccac 348  
 <210> 61  
     <211> 124  
 55 <212> PRT  
     <213> Secuencia artificial  
     <220>  
     <223> TNC-A1 murino-etiqueta avi+etiqueta his6  
 60 <400> 61  
 Ile Ser Glu Phe Gly Ser Ser Thr Glu Glu Val Pro Ser Leu Glu Asn  
     1          5          10          15  
 65

ES 2 534 085 T3

Leu Thr Val Thr Glu Ala Gly Trp Asp Gly Leu Arg Leu Asn Trp Thr  
 20 25 30

5 Ala Asp Asp Leu Ala Tyr Glu Tyr Phe Val Ile Gln Val Gln Glu Ala  
 35 40 45

10 Asn Asn Val Glu Thr Ala His Asn Phe Thr Val Pro Gly Asn Leu Arg  
 50 55 60

15 Ala Ala Asp Ile Pro Gly Leu Lys Val Ala Thr Ser Tyr Arg Val Ser  
 65 70 75 80

20 Ile Tyr Gly Val Ala Arg Gly Tyr Arg Thr Pro Val Leu Ser Ala Glu  
 85 90 95

25 Thr Ser Thr Ala Ser Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile  
 100 105 110

30 Glu Trp His Glu Gly Thr His His His His His His  
 115 120

<210> 62  
 <211> 372  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

35 <220>  
 <223> TNC-A1 murino-etiqueta avi+etiqueta his6

<400> 62  
 atttcagaat tggatccag caccgaagaa gtgccgagcc tggaaaacct gaccgtgacc 60

40 gaagcgggct gggatggcct gcgtctgaac tggaccgcgg atgatctggc ctatgaatat 120  
 tttgtgatcc aggtgcagga agcgaacaac gttgaaaccg cgcataactt taccgtgccg 180

45 ggcaatctgc gtgcggcgga tattccgggc ctgaaagtgg cgaccagcta tcgtgtgagc 240  
 atttatggcg tggcgcgtgg ctatcgtacc ccggttctga gcgcggaac cagcaccgct 300

agcggcctga acgacatctt cgaggctcag aaaatcgaat ggcacgaagg taccatcac 360

50 catcaccacc ac 372

<210> 63  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

55 <220>  
 TNC-A4 humano+etiqueta avi+etiqueta his6

60 <400> 63

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

ES 2 534 085 T3

Asp Gly Leu Arg Leu Asn Trp Thr Ala Ala Asp Asn Ala Tyr Glu His  
 20 25 30

5 Phe Val Ile Gln Val Gln Glu Val Asn Lys Val Glu Ala Ala Gln Asn  
 35 40 45

10 Leu Thr Leu Pro Gly Ser Leu Arg Ala Val Asp Ile Pro Gly Leu Glu  
 50 55 60

15 Ala Ala Thr Pro Tyr Arg Val Ser Ile Tyr Gly Val Ile Arg Gly Tyr  
 65 70 75 80

Arg Thr Pro Val Leu Ser Ala Glu Ala Ser Thr Ala Ser Gly Leu Asn  
 85 90 95

20 Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly Thr His His  
 100 105 110

25 His His His His  
 115

30 <210> 64  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

35 <220>  
 TNC-A4 humano+etiqueta avi+etiqueta his<sub>6</sub>

<400> 64  
 gaagatctgc cgcagctggg cgatctggcc gtgagcgaag tgggctggga tggcctgcgt 60

40 ctgaactgga ccgcgcgga taacgcgat gaacatttg tgattcaggt gcaggaagtg 120  
 aacaaagttg aagcggcgca gaacctgacc ctgccgggca gcctgcgtgc ggtggatatt 180

45 ccgggctgg aagcggcgac cccgatcgt gtgagcatct atggcgtgat tcgtggctat 240  
 cgtaccccg ttctgagcgc ggaagcgagc accgtagcg gcctgaacga catcttcgag 300

gctcagaaaa tcgaatggca cgaaggtagc catcaccatc accaccac 348

50 <210> 65  
 <211> 124  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

55 <220>  
 TNC-A4 murino+etiqueta avi+etiqueta his<sub>6</sub>

<400> 65

60 Ile Ser Glu Phe Gly Ser Leu Thr Glu Asp Leu Pro Gln Leu Gly Gly  
 1 5 10 15

65 Leu Ser Val Thr Glu Val Ser Trp Asp Gly Leu Thr Leu Asn Trp Thr  
 20 25 30

ES 2 534 085 T3

Thr Asp Asp Leu Ala Tyr Lys His Phe Val Val Gln Val Gln Glu Ala  
 35 40 45  
 5  
 Asn Asn Val Glu Ala Ala Gln Asn Leu Thr Val Pro Gly Ser Leu Arg  
 50 55 60  
 10  
 Ala Val Asp Ile Pro Gly Leu Lys Ala Asp Thr Pro Tyr Arg Val Ser  
 65 70 75 80  
 15  
 Ile Tyr Gly Val Ile Gln Gly Tyr Arg Thr Pro Met Leu Ser Thr Asp  
 85 90 95  
 20  
 Val Ser Thr Ala Ser Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile  
 100 105 110  
 25  
 Glu Trp His Glu Gly Thr His His His His His His  
 115 120  
 30  
 <210> 66  
 <211> 372  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 TNC-A4 murino+etiqueta avi+etiqueta his<sub>6</sub>  
 35  
 <400> 66  
 attcagaat tcggatccct gaccgaagat ctgccgcagc tgggcggtct gagcgtgacc 60  
 gaagtgagct gggatggcct gaccctgaac tggaccaccg atgatctggc ctataaacat 120  
 40  
 tttgtggtgc aggtgcagga agcgaacaac gttgaagcgg cgcagaacct gaccgttccg 180  
 ggtagcctgc gtgcggtgga tattccgggc ctgaaagcgg ataccccgta tcgtgtgagc 240  
 45  
 atttatggcg tgattcaggg ctatcgtacc cccgatgctgt ctaccgatgt gagcaccgct 300  
 agcggcctga acgacatctt cgaggctcag aaaatcgaat ggcacgaagg taccatcac 360  
 catcaccacc ac 372  
 50  
 <210> 67  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 55  
 <220>  
 <223> 2D9; VL  
 <400> 67  
 60  
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 65  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser  
 20 25 30



ES 2 534 085 T3

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

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

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

15 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Gln Ile Pro  
85 90 95

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

25 <210> 68  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> 2D9; VL

35 <400> 68  
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc 60  
ctctcttga gggccagtca gagtgtagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120  
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggagcatcca gcagggccac tggcatcca 180  
gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240  
40 cctgaagatt ttgcagtga ttactgtcag cagggtaatc agattcccc tacgtcggg 300  
caggggacca aagtggaaat caaa 324

45 <210> 69  
<211> 117  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

50 <220>  
<223> 2D9; VH

55 <400> 69

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

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

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

ES 2 534 085 T3

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

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

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

15 Ala Lys Gly Trp Phe Thr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100                    105                    110

20 Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 70  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> 2D9; VH

30 <400> 70  
 gaggtgcaat tgttgagtc tgggggagc tgggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt caccttagc agttatgcca tgagctgggt cgcaggct 120  
 ccaggaagg ggctggagt ggtctcagct attagcggta gtggtgtag cacatactac 180  
 35 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgat 240  
 ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggttg 300  
 40 ttacgcctt ttgactactg gggccaagga acctgtgtca cgtctcgag t 351

<210> 71  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> 4B8; VL

50 <400> 71

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

55 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser  
 20                    25                    30

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

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

ES 2 534 085 T3

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

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

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

15 <210> 72  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> 4B8; VL

<400> 72  
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc 60

25 ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggagcatcca gcagggccac tggcatcca 180

30 gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtga ttactgtcag cagggtcagg ttattcccc tacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

35

<210> 73  
<211> 117  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

40 <220>  
<223> 4B8; VH

45 <400> 73

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

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

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

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

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

65

ES 2 534 085 T3

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

5 Ala Lys Gly Trp Leu Gly Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110

10 Val Thr Val Ser Ser  
115

15 <210> 74  
<211> 351  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> 4B8; VH

25 <400> 74  
gagggtcaat tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
tctgtgcagc cctccggatt caccttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120  
ccagggaaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtgggtgtag cacatactac 180  
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
30 ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgcat attactgtgc gaaaggggtg 300  
ctgggtaatt ttgactactg gggccaagga accctgttca ccgtctcgag t 351

35 <210> 75  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

40 <220>  
<223> 7A1; VL

45 <400> 75

45 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
1 5 10 15

50 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser  
20 25 30

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

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

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

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

ES 2 534 085 T3

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105  
 5  
 <210> 76  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 10 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> 7A1; VL  
 15 <400> 76  
 gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcttga gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120  
 20 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggagcatcca gcagggccac tggcatccca 180  
 gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttactc tcaccatcag cagactggag 240  
 cctgaagatt ttgcagtga ttactgtcag cagggtcagc agattcccc tacgttcggc 300  
 25 caggggacca aagtggaat caaa 324  
 <210> 77  
 30 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 35 <223> 7A1; VH  
 <400> 77  
 40 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
 45 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 50 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 55 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 60 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 65 Ala Lys Gly Trp Phe Gly Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110

ES 2 534 085 T3

Val Thr Val Ser Ser  
115

5 <210> 78  
<211> 351  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> 7A1; VH

<400> 78  
gaggtgcaat tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
15 tctgtgcag cctccggatt caccttagc agttatgcca tgagctgggt cggccaggct 120  
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtgggtgtag cacatactac 180  
20 gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggttg 300  
25 ttgggaatt ttgactactg gggccaagga accctgtca ccgtctcgag t 351

<210> 79  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> 13C2; VL

35 <400> 79  
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
1 5 10 15

40 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser  
20 25 30

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

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

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

55 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Leu Ile Pro  
85 90 95

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

65 <210> 80  
<211> 324

ES 2 534 085 T3

<212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 5 <223> 13C2; VL

<400> 80  
 gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc 60  
 10 ctctcttgca gggccagtca gagtgtagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120  
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggagcatcca gcagggccac tggcatcca 180  
 15 gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttactc tcaccatcag cagactggag 240  
 cctgaagatt ttgacgtgta ttactgtcag cagggtcagc ttattcccc tacgttcggc 300  
 caggggacca aagtggaaat caaa 324

20  
 <210> 81  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25  
 <220>  
 <223> 13C2; VH

<400> 81  
 30 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

60 Ala Lys Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110

65 Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 82  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

ES 2 534 085 T3

<220>  
<223> 13C2; VH

5 <400> 82  
gaggtgcaat tgttgagtc tgggggaggc ttgttacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
tcctgtgcag cctccggatt caccttagc agttatgcca tgagctgggt cgcaggct 120  
10 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgtag cacatactac 180  
gcagactccg tgaaggccg gttcacatc tccagagaca attccaagaa cacgctgat 240  
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggttg 300  
15 ctgggtcctt ttgactactg gggccaagga accctgtca cctgtcag t 351

20 <210> 83  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

25 <220>  
<223> 13E8; VL

<400> 83  
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
30 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser  
35 20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu  
45 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Leu Asn Ile Pro  
50 85 90 95

Ser Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
55 100 105

60 <210> 84  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> 13E8; VL

65 <400> 84  
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc 60



ES 2 534 085 T3

ctctcttgca gggccagtca gagtgtagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120  
 5 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggagcatcca gcagggccac tggcatcca 180  
 gagaggftca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240  
 cctgaagatt ttgagtgta ttactgtcag cagggtctga atattccctc gacgttcggc 300  
 10 caggggacca aagtggaaat caaa 324  
  
 <210> 85  
 <211> 117  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> 13E8; VH  
 20 <400> 85  
  
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 25 1 5 10 15  
  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
 30 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 35 40 45  
  
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 40 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 45 Ala Lys Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 50 Val Thr Val Ser Ser  
 115  
 55 <210> 86  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 60 <220>  
 <223> 13E8; VH  
  
 <400> 86  
 gaggtgcaat tgttgagtc tgggggaggc ttgttacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 65 tcctgtgcag cctccggatt caccttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120  
 149

ES 2 534 085 T3

ccagggaaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtgggtgtag cacatactac 180  
 5 gcagactccg tgaaggccg gttcacatc tccagagaca attccaagaa cacgctgat 240  
 ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggttg 300  
 ttgggtccgt ttgactactg gggccaagga accctgttca ccgtctcgag t 351  
 10 <210> 87  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 15 <220>  
 <223> 14C10; VL  
 20 <400> 87  
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 25 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser  
 20 25 30  
 30 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
 35 40 45  
 35 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60  
 40 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu  
 65 70 75 80  
 40 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Ile Ile Pro  
 85 90 95  
 45 Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105  
 50 <210> 88  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 55 <220>  
 <223> 14C10; VL  
 <400> 88  
 gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc 60  
 60 ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120  
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggagcatcca gcaggccac tggcatcca 180  
 65 gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttactc tcaccatcag cagactggag 240  
 cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagggtcata ttattcccc gacgttcggc 300  
 150

caggggacca aagtggaaat caaa 324

5 <210> 89  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> 14C10; VH  
 <400> 89

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

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

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

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

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

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

40 Ala Lys Ala Trp Met Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110

45 Val Thr Val Ser Ser  
 115

50 <210> 90  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> 14C10; VH

55 <400> 90  
 gaggtgcaat tgttgagtc tgggggagc tgggtacagc ctggggggc cctgagactc 60

tctgtgcag cctccgatt caccttagc agttatgcca tgagctgggt cgcaggct 120

60 ccaggaagg ggctgagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgtag cacatactac 180

gcagactccg tgaaggccg gttaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagcttg 300

65 atggggcctt ttgactactg gggccaagga accctgtgca ccgtctcag t 351

5 <210> 91  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 10 <220>  
 <223> 17A11; VL  
  
 <400> 91  
  
 15 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
  
 20 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser  
 20 25 30  
  
 25 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
 35 40 45  
  
 30 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60  
  
 35 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu  
 65 70 75 80  
  
 40 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Leu Asn Ile Pro  
 85 90 95  
  
 45 Ser Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105  
  
 50 <210> 92  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 55 <220>  
 <223> 17A11; VL  
  
 <400> 92  
 50 gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcttga gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120  
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggagcatcca gcagggccac tggcatcca 180  
 55 gacagggtca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240  
 cctgaagatt ttgagtgta ttactgtcag cagggtctga atattccctc gacgttcggc 300  
 60 caggggacca aagtggaat caaa 324  
  
 65 <210> 93  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

ES 2 534 085 T3

<220>  
 <223> 17A11; VH

5 <400> 93  
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

35 Ala Lys Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110

35 Val Thr Val Ser Ser  
 115

40 <210> 94  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> 17A11; VH

<400> 94  
 gaggtgcaat tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgagactc 60

50 tcctgtgcag cctccggatt caccttagc agttatgcca tgagctgggt cgcaggct 120  
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgtag cacatactac 180  
 gcagactccg tgaaggccg gttcacatc tccagagaca attccaagaa cacgctgat 240

55 ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggttg 300  
 ttgggtccgt ttgactactg gggccaagga accctgtca ccgtctcgag t 351

60 <210> 95  
 <211> 603  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

65 <220>

ES 2 534 085 T3

<223> cadena pesada de Fab derivada de variante C125A de IL2-cadena pesada de Fab derivado de anticuerpo monoclonal L19

5 <400> 95  
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 10 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe  
 20 25 30  
 15 Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 20 Ser Ser Ile Ser Gly Ser Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 25 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 30 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 35 Ala Lys Pro Phe Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
 100 105 110  
 40 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala  
 115 120 125  
 45 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu  
 130 135 140  
 50 Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly  
 145 150 155 160  
 55 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser  
 165 170 175  
 60 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu  
 180 185 190  
 65 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr  
 195 200 205  
 Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Ser Gly Gly Gly  
 210 215 220  
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Pro Thr Ser Ser  
 225 230 235 240

ES 2 534 085 T3

Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu  
 245 250 255

5 Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr  
 260 265 270

10 Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu  
 275 280 285

15 Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val  
 290 295 300

20 Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu  
 305 310 315 320

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr  
 325 330 335

25 Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe  
 340 345 350

30 Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr  
 355 360 365

35 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu  
 370 375 380

40 Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser  
 385 390 395 400

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Ser  
 405 410 415

45 Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser  
 420 425 430

50 Ser Ile Ser Gly Ser Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 435 440 445

55 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu  
 450 455 460

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
 465 470 475 480

60 Lys Pro Phe Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
 485 490 495

65 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro  
 500 505 510

ES 2 534 085 T3

5 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val  
515 520 525

10 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala  
530 535 540

15 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly  
545 550 555 560

20 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys  
580 585 590

25 Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp  
595 600

30 <210> 96  
<211> 215  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<223> Cadena ligera de Fab derivada de anticuerpo monoclonal L19

40 <400> 96  
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
1 5 10 15

45 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser  
20 25 30

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

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

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

65 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Gly Arg Ile Pro  
85 90 95

70 Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala  
100 105 110

75 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser  
115 120 125



ES 2 534 085 T3

5 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu  
130 135 140

10 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser  
145 150 155 160

15 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu  
165 170 175

20 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys  
195 200 205

25 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210 215

30 <210> 97  
<211> 382  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<223> scFv derivado de anticuerpo monoclonal L19-líinker de 8 aminoácidos  
variante C125A de IL2

40 <400> 97

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

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

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

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

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

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

75 Ala Lys Pro Phe Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

80 Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ala Ser Glu Ile Val Leu  
157

ES 2 534 085 T3

115            120            125

5    Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr  
       130            135            140

10    Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp  
       145            150            155            160

15    Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala  
           165            170            175

20    Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
           180            185            190

25    Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe  
           195            200            205

30    Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Gly Arg Ile Pro Pro Thr Phe Gly  
           210            215            220

35    Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Ser Val Leu Ser Ser Ser Ser Gly Ser  
       225            230            235            240

40    Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Gly Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr  
           245            250            255

45    Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met  
           260            265            270

50    Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met  
           275            280            285

55    Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His  
       290            295            300

60    Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn  
       305            310            315            320

65    Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser  
           325            330            335

70    Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe  
           340            345            350

75    Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn  
           355            360            365

80    Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr  
       370            375            380

<210> 98  
 <211> 377  
 <212> PRT  
 5 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> proteína F16-diacuerpo-IL2  
  
 10  
 <400> 98  
  
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr  
 20 25 30  
 20  
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 25  
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 30  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 35  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 40  
 Ala Lys Ala His Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
 100 105 110  
 45  
 Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro  
 115 120 125  
 50  
 Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly  
 130 135 140  
 55  
 Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly  
 145 150 155 160  
 60  
 Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly  
 165 170 175  
 65  
 Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu  
 180 185 190  
 70  
 Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn  
 195 200 205  
 75  
 Ser Ser Val Tyr Thr Met Pro Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys  
 210 215 220

ES 2 534 085 T3

5 Leu Thr Val Leu Gly Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Gly Ser  
 225 230 235 240  
 Ser Ser Ser Gly Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu  
 245 250 255  
 10 Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile  
 260 265 270  
 15 Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe  
 275 280 285  
 20 Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu  
 290 295 300  
 25 Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys  
 305 310 315 320  
 Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile  
 325 330 335  
 30 Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala  
 340 345 350  
 35 Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe  
 355 360 365  
 40 Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr  
 370 375  
 45 <210> 99  
 <211> 641  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> scFv-IL2-scFv (F16, proteína)  
 50 <400> 99  
 55 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr  
 20 25 30  
 60 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 65 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

ES 2 534 085 T3

5 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 10 Ala Lys Ala His Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
 100 105 110  
 15 Thr Val Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 115 120 125  
 20 Gly Gly Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu  
 130 135 140  
 25 Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr  
 145 150 155 160  
 Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val  
 165 170 175  
 30 Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
 180 185 190  
 35 Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln  
 195 200 205  
 40 Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Ser Val Tyr Thr Met  
 210 215 220  
 45 Pro Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser  
 225 230 235 240  
 Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Gly Ala Pro  
 245 250 255  
 50 Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu  
 260 265 270  
 55 Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro  
 275 280 285  
 60 Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala  
 290 295 300  
 65 Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu  
 305 310 315 320

ES 2 534 085 T3

Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro  
 325 330 335

5 Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly  
 340 345 350

10 Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile  
 355 360 365

15 Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser  
 370 375 380

20 Thr Leu Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 385 390 395 400

25 Gly Gly Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu  
 405 410 415

30 Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val  
 435 440 445

35 Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
 450 455 460

40 Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln  
 465 470 475 480

45 Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Ser Val Tyr Thr Met  
 485 490 495

50 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ser Glu Val  
 515 520 525

55 Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu  
 530 535 540

60 Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Gly Met  
 545 550 555 560

65 Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala  
 565 570 575

70 Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 580 585 590

ES 2 534 085 T3

5 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln  
 595 600 605  
 Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys  
 610 615 620  
 10 Ala His Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val  
 625 630 635 640  
 15 Ser  
 20 <210> 100  
 <211> 603  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 25 <220>  
 <223> Fab-IL2-Fab (F16, construction de fusion de cadena pesada-citoquina, proteina)  
 <400> 100  
 30 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr  
 20 25 30  
 35 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 40 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 45 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 50 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 55 Ala Lys Ala His Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
 100 105 110  
 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala  
 115 120 125  
 60 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu  
 130 135 140  
 65 Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly  
 145 150 155 160

ES 2 534 085 T3

5 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser  
165 170 175

10 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu  
180 185 190

15 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr  
195 200 205

20 Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Ser Ser Ser Ser  
210 215 220

25 Gly Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Gly Ala Pro Thr Ser Ser  
225 230 235 240

30 Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu  
245 250 255

35 Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr  
260 265 270

40 Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu  
275 280 285

45 Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val  
290 295 300

50 Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu  
305 310 315 320

55 Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr  
325 330 335

60 Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe  
340 345 350

65 Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr  
355 360 365

70 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu  
370 375 380

75 Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser  
385 390 395 400

80 Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Gly  
405 410 415



ES 2 534 085 T3

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser  
 420 425 430

5 Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 435 440 445

10 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu  
 450 455 460

15 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
 465 470 475 480

20 Lys Ala His Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
 485 490 495

25 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro  
 500 505 510

30 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val  
 515 520 525

35 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala  
 530 535 540

40 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly  
 545 550 555 560

45 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly  
 565 570 575

50 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys  
 580 585 590

55 Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp  
 595 600

60 <210> 101  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 55 <223> F16, cadena ligera, proteína

<400> 101

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

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

ES 2 534 085 T3

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

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

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

15 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Ser Val Tyr Thr Met Pro Pro  
 85 90 95

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

25 Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln  
 115 120 125

30 Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly  
 145 150 155 160

35 Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala  
 165 170 175

40 Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser  
 180 185 190

45 Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val  
 195 200 205

50 Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
 210

<210> 102  
 <211> 466  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

55 <220>  
 <223> proteína de fusión IL2R-beta-Fc(ojal), proteína

<400> 102

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

65 Phe Pro Gly Ala Arg Cys Ala Val Asn Gly Thr Ser Gln Phe Thr Cys  
 20 25 30

ES 2 534 085 T3

Phe Tyr Asn Ser Arg Ala Asn Ile Ser Cys Val Trp Ser Gln Asp Gly  
 35 40 45

5 Ala Leu Gln Asp Thr Ser Cys Gln Val His Ala Trp Pro Asp Arg Arg  
 50 55 60

10 Arg Trp Asn Gln Thr Cys Glu Leu Leu Pro Val Ser Gln Ala Ser Trp  
 65 70 75 80

15 Ala Cys Asn Leu Ile Leu Gly Ala Pro Asp Ser Gln Lys Leu Thr Thr  
 85 90 95

20 Val Asp Ile Val Thr Leu Arg Val Leu Cys Arg Glu Gly Val Arg Trp  
 100 105 110

25 Arg Val Met Ala Ile Gln Asp Phe Lys Pro Phe Glu Asn Leu Arg Leu  
 115 120 125

30 Met Ala Pro Ile Ser Leu Gln Val Val His Val Glu Thr His Arg Cys  
 130 135 140

35 Asn Ile Ser Trp Glu Ile Ser Gln Ala Ser His Tyr Phe Glu Arg His  
 145 150 155 160

40 Leu Glu Phe Glu Ala Arg Thr Leu Ser Pro Gly His Thr Trp Glu Glu  
 165 170 175

45 Ala Pro Leu Leu Thr Leu Lys Gln Lys Gln Glu Trp Ile Cys Leu Glu  
 180 185 190

50 Thr Leu Thr Pro Asp Thr Gln Tyr Glu Phe Gln Val Arg Val Lys Pro  
 195 200 205

55 Leu Gln Gly Glu Phe Thr Thr Trp Ser Pro Trp Ser Gln Pro Leu Ala  
 210 215 220

60 Phe Arg Thr Lys Pro Ala Ala Leu Gly Lys Asp Thr Gly Ala Gln Asp  
 225 230 235 240

65 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly  
 245 250 255

70 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
 260 265 270

75 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
 275 280 285

80 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 290 295 300

ES 2 534 085 T3

5 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
 305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 325 330 335

10 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 340 345 350

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

20 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 370 375 380

25 Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 385 390 395 400

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

30 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 420 425 430

35 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 435 440 445

40 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 450 455 460

45 Gly Lys  
 465

<210> 103  
 <211> 492  
 <212> PRT  
 50 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> IL2R-gamma-Fc(botón), proteína

55 <400> 103

Met Leu Lys Pro Ser Leu Pro Phe Thr Ser Leu Leu Phe Leu Gln Leu  
 1 5 10 15

60 Pro Leu Leu Gly Val Gly Leu Asn Thr Thr Ile Leu Thr Pro Asn Gly  
 20 25 30

65 Asn Glu Asp Thr Thr Ala Asp Phe Phe Leu Thr Thr Met Pro Thr Asp  
 35 40 45

ES 2 534 085 T3

5 Ser Leu Ser Val Ser Thr Leu Pro Leu Pro Glu Val Gln Cys Phe Val  
 50 55 60  
 Phe Asn Val Glu Tyr Met Asn Cys Thr Trp Asn Ser Ser Ser Glu Pro  
 65 70 75 80  
 10 Gln Pro Thr Asn Leu Thr Leu His Tyr Trp Tyr Lys Asn Ser Asp Asn  
 85 90 95  
 15 Asp Lys Val Gln Lys Cys Ser His Tyr Leu Phe Ser Glu Glu Ile Thr  
 100 105 110  
 20 Ser Gly Cys Gln Leu Gln Lys Lys Glu Ile His Leu Tyr Gln Thr Phe  
 115 120 125  
 25 Val Val Gln Leu Gln Asp Pro Arg Glu Pro Arg Arg Gln Ala Thr Gln  
 130 135 140  
 Met Leu Lys Leu Gln Asn Leu Val Ile Pro Trp Ala Pro Glu Asn Leu  
 145 150 155 160  
 30 Thr Leu His Lys Leu Ser Glu Ser Gln Leu Glu Leu Asn Trp Asn Asn  
 165 170 175  
 35 Arg Phe Leu Asn His Cys Leu Glu His Leu Val Gln Tyr Arg Thr Asp  
 180 185 190  
 40 Trp Asp His Ser Trp Thr Glu Gln Ser Val Asp Tyr Arg His Lys Phe  
 195 200 205  
 45 Ser Leu Pro Ser Val Asp Gly Gln Lys Arg Tyr Thr Phe Arg Val Arg  
 210 215 220  
 Ser Arg Phe Asn Pro Leu Cys Gly Ser Ala Gln His Trp Ser Glu Trp  
 225 230 235 240  
 50 Ser His Pro Ile His Trp Gly Ser Asn Thr Ser Lys Glu Asn Pro Phe  
 245 250 255  
 55 Leu Phe Ala Leu Glu Ala Gly Ala Gln Asp Lys Thr His Thr Cys Pro  
 260 265 270  
 60 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
 275 280 285  
 65 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
 290 295 300

ES 2 534 085 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

60   <210> 104  
          <211> 991  
          <212> PRT  
          <213> Secuencia artificial

65   <220>  
          <223> Fab-IL12-Fab, anticuerpo L19, scIL12 murino, proteína  
          <400> 104

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

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

ES 2 534 085 T3

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

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

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

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

20 Ala Lys Pro Phe Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
 100 105 110

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

30 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu  
 130 135 140

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

40 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser  
 165 170 175

45 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu  
 180 185 190

50 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr  
 195 200 205

55 Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Ser Gly Gly Gly  
 210 215 220

60 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Met Trp Glu Leu  
 225 230 235 240

65 Glu Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Val Asp Trp Thr Pro Asp Ala Pro  
 245 250 255

70 Gly Glu Thr Val Asn Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Asp Ile  
 260 265 270

75 Thr Trp Thr Ser Asp Gln Arg His Gly Val Ile Gly Ser Gly Lys Thr  
 275 280 285

80 Leu Thr Ile Thr Val Lys Glu Phe Leu Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys  
 290 295 300

ES 2 534 085 T3

5 His Lys Gly Gly Glu Thr Leu Ser His Ser His Leu Leu Leu His Lys  
 305 310 315 320  
 Lys Glu Asn Gly Ile Trp Ser Thr Glu Ile Leu Lys Asn Phe Lys Asn  
 325 330 335  
 10 Lys Thr Phe Leu Lys Cys Glu Ala Pro Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr  
 340 345 350  
 15 Cys Ser Trp Leu Val Gln Arg Asn Met Asp Leu Lys Phe Asn Ile Lys  
 355 360 365  
 20 Ser Ser Ser Ser Pro Pro Asp Ser Arg Ala Val Thr Cys Gly Met Ala  
 370 375 380  
 25 Ser Leu Ser Ala Glu Lys Val Thr Leu Asp Gln Arg Asp Tyr Glu Lys  
 385 390 395 400  
 Tyr Ser Val Ser Cys Gln Glu Asp Val Thr Cys Pro Thr Ala Glu Glu  
 405 410 415  
 30 Thr Leu Pro Ile Glu Leu Ala Leu Glu Ala Arg Gln Gln Asn Lys Tyr  
 420 425 430  
 35 Glu Asn Tyr Ser Thr Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp  
 435 440 445  
 40 Pro Pro Lys Asn Leu Gln Met Lys Pro Leu Lys Asn Ser Gln Val Glu  
 450 455 460  
 45 Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Ser Trp Ser Thr Pro Arg Ser Tyr Phe  
 465 470 475 480  
 Ser Leu Lys Phe Phe Val Arg Ile Gln Arg Lys Lys Glu Lys Met Lys  
 485 490 495  
 50 Glu Thr Glu Glu Gly Cys Asn Gln Lys Gly Ala Phe Phe Val Glu Lys  
 500 505 510  
 55 Thr Ser Thr Glu Val Gln Cys Lys Gly Gly Asn Val Cys Val Gln Ala  
 515 520 525  
 60 Gln Asp Arg Tyr Tyr Asn Ser Ser Cys Ser Lys Trp Ala Cys Val Pro  
 530 535 540  
 65 Cys Arg Val Arg Ser Gly Gly Asp Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly  
 545 550 555 560



ES 2 534 085 T3

Gly Gly Gly Ser Arg Val Ile Pro Val Ser Gly Pro Ala Arg Cys Leu  
                   565                  570                  575

5 Ser Gln Ser Arg Asn Leu Leu Lys Thr Thr Asp Asp Met Val Lys Thr  
                   580                  585                  590

10 Ala Arg Glu Lys Leu Lys His Tyr Ser Cys Thr Ala Glu Asp Ile Asp  
                   595                  600                  605

15 His Glu Asp Ile Thr Arg Asp Gln Thr Ser Thr Leu Lys Thr Cys Leu  
                   610                  615                  620

20 Pro Leu Glu Leu His Lys Asn Glu Ser Cys Leu Ala Thr Arg Glu Thr  
                   625                  630                  635                  640

Ser Ser Thr Thr Arg Gly Ser Cys Leu Pro Pro Gln Lys Thr Ser Leu  
                   645                  650                  655

25 Met Met Thr Leu Cys Leu Gly Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr  
                   660                  665                  670

30 Gln Thr Glu Phe Gln Ala Ile Asn Ala Ala Leu Gln Asn His Asn His  
                   675                  680                  685

35 Gln Gln Ile Ile Leu Asp Lys Gly Met Leu Val Ala Ile Asp Glu Leu  
                   690                  695                  700

Met Gln Ser Leu Asn His Asn Gly Glu Thr Leu Arg Gln Lys Pro Pro  
                   705                  710                  715                  720

40 Val Gly Glu Ala Asp Pro Tyr Arg Val Lys Met Lys Leu Cys Ile Leu  
                   725                  730                  735

45 Leu His Ala Phe Ser Thr Arg Val Val Thr Ile Asn Arg Val Met Gly  
                   740                  745                  750

50 Tyr Leu Ser Ser Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly  
                   755                  760                  765

Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln  
                   770                  775                  780

55 Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe  
                   785                  790                  795                  800

60 Ser Ser Phe Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu  
                   805                  810                  815

65 Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala  
                   820                  825                  830

ES 2 534 085 T3

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn  
 835 840 845  
 5  
 Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val  
 850 855 860  
 10  
 Tyr Tyr Cys Ala Lys Pro Phe Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 865 870 875 880  
 15  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
 885 890 895  
 20  
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu  
 900 905 910  
 25  
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp  
 915 920 925  
 30  
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
 930 935 940  
 35  
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser  
 945 950 955 960  
 40  
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro  
 965 970 975  
 45  
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp  
 980 985 990  
 <210> 105  
 <211> 987  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Fab-IL12-Fab de anticuerpo L19, scIL12 humano, proteína  
 50  
 <400> 105  
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 55  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe  
 20 25 30  
 60  
 Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 65  
 Ser Ser Ile Arg Gly Ser Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

ES 2 534 085 T3

5 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 10 Ala Lys Pro Phe Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
 100 105 110  
 15 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala  
 115 120 125  
 20 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu  
 130 135 140  
 25 Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly  
 145 150 155 160  
 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser  
 165 170 175  
 30 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu  
 180 185 190  
 35 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr  
 195 200 205  
 40 Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Ser Gly Gly Gly  
 210 215 220  
 45 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ile Trp Glu Leu Lys  
 225 230 235 240  
 Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly  
 245 250 255  
 50 Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr  
 260 265 270  
 55 Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu  
 275 280 285  
 60 Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His  
 290 295 300  
 65 Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys  
 305 310 315 320

ES 2 534 085 T3

Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro  
 325 330 335  
 5 Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg  
 340 345 350  
 10 Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser  
 355 360 365  
 15 Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly  
 370 375 380  
 20 Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr  
 385 390 395 400  
 25 Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu  
 405 410 415  
 30 Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro  
 435 440 445  
 35 Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln  
 450 455 460  
 40 Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser  
 465 470 475 480  
 45 Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg  
 485 490 495  
 50 Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile  
 500 505 510  
 55 Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr  
 515 520 525  
 60 Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly Gly  
 530 535 540  
 65 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Asn Leu Pro  
 545 550 555 560  
 70 Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu His His Ser Gln  
 565 570 575  
 75 Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala Arg Gln Thr  
 580 585 590

ES 2 534 085 T3

5 Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp His Glu Asp Ile  
 595 600 605  
 Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu  
 610 615 620  
 10 Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr  
 625 630 635 640  
 15 Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met Ala Leu  
 645 650 655  
 20 Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe  
 660 665 670  
 25 Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe  
 675 680 685  
 Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu  
 690 695 700  
 30 Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro  
 705 710 715 720  
 35 Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe  
 725 730 735  
 40 Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala  
 740 745 750  
 45 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Glu  
 755 760 765  
 Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser  
 770 775 780  
 50 Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Ser  
 785 790 795 800  
 55 Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser  
 805 810 815  
 60 Ser Ile Arg Gly Ser Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 820 825 830  
 65 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu  
 835 840 845

ES 2 534 085 T3

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
 850 855 860

5 Lys Pro Phe Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
 865 870 875 880

10 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro  
 885 890 895

15 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val  
 900 905 910

20 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala  
 915 920 925

25 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly  
 930 935 940

30 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys  
 965 970 975

35 Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp  
 980 985

40 <210> 106  
 <211> 597  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Fab-GMCSF-Fab, anticuerpo L19, GM-CSF humano, proteina

50 <400> 106

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

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

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

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

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

ES 2 534 085 T3

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

5 Ala Lys Pro Phe Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
           100                  105                  110

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

15 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu  
       130                  135                  140

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

25 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser  
           165                  170                  175

30 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr  
       195                  200                  205

35 Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Ser Gly Gly Gly  
       210                  215                  220

40 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Arg Ser  
       225                  230                  235                  240

45 Pro Ser Pro Ser Thr Gln Pro Trp Glu His Val Asn Ala Ile Gln Glu  
           245                  250                  255

50 Ala Arg Arg Leu Leu Asn Leu Ser Arg Asp Thr Ala Ala Glu Met Asn  
           260                  265                  270

55 Glu Thr Val Glu Val Ile Ser Glu Met Phe Asp Leu Gln Glu Pro Thr  
       275                  280                  285

60 Cys Leu Gln Thr Arg Leu Glu Leu Tyr Lys Gln Gly Leu Arg Gly Ser  
       290                  295                  300

65 Leu Thr Lys Leu Lys Gly Pro Leu Thr Met Met Ala Ser His Tyr Lys  
       305                  310                  315                  320

70 Gln His Cys Pro Pro Thr Pro Glu Thr Ser Cys Ala Thr Gln Ile Ile  
           325                  330                  335

75 Thr Phe Glu Ser Phe Lys Glu Asn Leu Lys Asp Phe Leu Leu Val Ile  
       340                  345                  350

ES 2 534 085 T3

5 Pro Phe Asp Cys Trp Glu Pro Val Gln Glu Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 355 360 365  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser  
 370 375 380  
 10 Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala  
 385 390 395 400  
 15 Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Ser Met Ser Trp Val Arg Gln  
 405 410 415  
 20 Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Arg Gly Ser Ser  
 420 425 430  
 25 Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser  
 435 440 445  
 Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg  
 450 455 460  
 30 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Pro Phe Pro Tyr Phe  
 465 470 475 480  
 35 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr  
 485 490 495  
 40 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser  
 500 505 510  
 45 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu  
 515 520 525  
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His  
 530 535 540  
 50 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser  
 545 550 555 560  
 55 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys  
 565 570 575  
 60 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu  
 580 585 590  
 Pro Lys Ser Cys Asp  
 595  
 65



ES 2 534 085 T3

<210> 107  
 <211> 636  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 5  
 <220>  
 <223> Fab-IFNa2-Fab, anticuerpo L19, proteína  
 <400> 107  
 10  
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe  
 20 25 30  
 20  
 Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 25  
 Ser Ser Ile Arg Gly Ser Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 30  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 35  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 40  
 Ala Lys Pro Phe Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
 100 105 110  
 45  
 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala  
 115 120 125  
 50  
 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu  
 130 135 140  
 55  
 Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly  
 145 150 155 160  
 60  
 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser  
 165 170 175  
 65  
 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu  
 180 185 190  
 70  
 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr  
 195 200 205  
 75  
 Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Ser Gly Gly Gly  
 210 215 220

ES 2 534 085 T3

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Cys Asp Leu Pro Gln  
 225                    230                    235                    240

5    Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile Leu Leu Ala Gln Met  
                   245                    250                    255

10   Arg Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly  
                   260                    265                    270

15   Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Gln Ala  
                   275                    280                    285

20   Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr Phe Asn Leu Phe Ser  
                   290                    295                    300

25   Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Ser Leu Leu Glu Lys Phe  
                   305                    310                    315                    320

30   Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile  
                   325                    330                    335

35   Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Asn Val Asp Ser Ile  
                   340                    345                    350

40   Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Thr Glu  
                   355                    360                    365

45   Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met  
                   370                    375                    380

50   Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Arg Leu Arg Arg Lys  
                   385                    390                    395                    400

55   Glu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
                   405                    410                    415

60   Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
                   420                    425                    430

65   Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe  
                   435                    440                    445

70   Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                   450                    455                    460

75   Ser Ser Ile Arg Gly Ser Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
                   465                    470                    475                    480

80   Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
                   485                    490                    495

ES 2 534 085 T3

5 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 500 505 510  
 Ala Lys Pro Phe Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
 515 520 525  
 10 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala  
 530 535 540  
 15 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu  
 545 550 555 560  
 20 Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly  
 565 570 575  
 25 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser  
 580 585 590  
 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu  
 595 600 605  
 30 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr  
 610 615 620  
 35 Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp  
 625 630 635  
 40 <210> 108  
 <211> 1812  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 45 <223> cadena pesada de Fab derivada de variante C125A de cadena pesada de IL2-Fab derivada del anticuerpo  
 monoclonal L19  
 50 <400> 108  
 gaggtgcagc tgttgagtc tgggggagcc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agttttcga tgagctgggt ccgccaggct 120  
 55 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcatct attccggta gttcgggtac cacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cagctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaccgttt 300  
 60 ccgtattttg actactgggg ccaggggaacc ctggtcaccg tctcgagtgc tagcaccaag 360  
 ggcccatcgg tcttccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420  
 65 ctgggctgcc tggtaagga ctactcccc gaaccggtga cgggtgctgt gaactcaggc 480

ES 2 534 085 T3

gccctgacca gcggcgtgca cacctfccc gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540  
 ctcagcagcg tggtagccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 600  
 5 gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gataagaaag ttgagcccaa atctgtgac 660  
 tccggcggag gagggagcgg cggaggtggc tccggaggtg gcggagcacc tacttcaagt 720  
 10 tctacaaaga aaacacagct acaactggag catttactgc tggatttaca gatgattttg 780  
 aatggaatta ataattacaa gaatcccaaa ctaccagga tgctcacatt taagtttac 840  
 atgcccaaga aggccacaga actgaaacat cttcagtgct tagaagaaga actcaaacct 900  
 15 ctggaggaag tgctaaatt agctcaaagc aaaaacttc actaagacc cagggactta 960  
 atcagcaata tcaacgtaat agttctggaa ctaaaggat ctgaaacaac atctatgtgt 1020  
 20 gaatatgctg atgagacagc aaccattgta gaatttctga acagatggat tacctttgcc 1080  
 caaagcatca tctcaacact gactccggc ggaggaggat ccggcggagg tggctctggc 1140  
 ggtggcggag aggtgcagct gttggagtct gggggaggct tggtagacc tgggggtcc 1200  
 25 ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc accttagca gttttcgat gagctgggtc 1260  
 cgccaggctc caggaaggg gctggagtgg gtctcatcta tttccgtag ttcgggtacc 1320  
 acatactacg cagactccgt gaagggccgg ttcaccatct ccagagacaa ttcaagaac 1380  
 30 acgctgtatc tgcaaatgaa cagcctgaga gccgaggaca cggccgtata ttactgtgcg 1440  
 aaaccgttc cgtatttga ctactggggc caggaaccc tggtcaccgt ctcgagtgt 1500  
 35 agcaccaagg gcccatcggc cttccccctg gcacctctc ccaagagcac ctctgggggc 1560  
 acagcggccc tgggctgctt ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 1620  
 aactcaggcg cctgaccag cggcgtgcac acctccccg ctgtcctaca gtcctcagga 1680  
 40 ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg cctccagca gcttgggcac ccagacctac 1740  
 atctgcaacg tgaatcaca gccagcaac accaaggtgg ataagaaagt tgagcccaaa 1800  
 45 tctgtgact ga 1812

<210> 109  
 <211> 648  
 50 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Cadena ligera de Fab derivada de anticuerpo monoclonal L19

55 <400> 109  
 gaaattgtgt tgacgcagtc tccagcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60  
 60 ctctcctgca gggccagta gagtgttagc agcagctact tagcctgta ccagcagaaa 120  
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat tatgcatcca gcaggccac tggcatccca 180  
 gacaggttca gtggcagtgg gctcgggaca gacttactc tcaccatcag cagactggag 240  
 65 cctgaagatt ttgagtgtat ttactgtcag cagacgggtc gtattctcc gacgttcggc 300

ES 2 534 085 T3

caagggacca aggtggaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360  
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tggcctgct gaataacttc 420  
5 tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480  
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacccctg 540  
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600  
10 ggctgagct cgcccgtcac aaagagctc aacaggggag agtgtag 648

<210> 110  
15 <211> 1149  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
20 <223> scFv derivado de anticuerpo monoclonal L19-líner de 8 aminoácidos-variante C125A de IL2

<400> 110  
25 gaggtgcagc tgttgagtc tgggggagc tggtagcgc ctggggggtc cctgagactc 60  
tcctgtgcag cctctggatt caccttagc agttttcga tgagctgggt ccgccaggct 120  
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcatct attccgta gttcgggtac cacatactac 180  
30 gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cagctgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaccgttt 300  
35 ccgtatttg actactggg ccaggaacc ctggtaccg tctcgagtag cggcgggagc 360  
ggcggggcta gcgaaattgt gttgacgag tctccaggca ccctgtctt gtctccaggg 420  
gaaagagcca ccctctctg cagggccagt cagagtgtta gcagcagcta cttagcctgg 480  
40 taccagcaga aacctggcca ggctcccagg ctctcatct attatgcatc cagcagggcc 540  
actggcatcc cagacaggtt cagtggcagt gggctggga cagacttac tctcaccatc 600  
agcagactgg agcctgaaga tttgacgtg tattactgtc agcagacggg tcgtattcct 660  
45 ccgacgttcg gccaaaggac caagtgga atctccgtgc tgtcttctc atcgggtagt 720  
agctctccg gctcatgctc ctccggagca cctactcaa gttctacaaa gaaaacacag 780  
50 ctacaactgg agcatttact gctggattta cagatgattt tgaatggaat taataattac 840  
aagaatccca aactcaccag gatgctcaca ttaagttt acatgccaa gaaggccaca 900  
gaactgaaac atctcagtg tctagaagaa gaactcaaac ctctggagga agtgctaaat 960  
55 tttagctcaa gcaaaaactt tcactaaga cccagggact taatcagcaa tatcaacgta 1020  
atagttctgg aactaaagg atctgaaaca acattcatgt gtaatatgc tgatgagaca 1080  
60 gcaaccattg tagaatttct gaacagatgg attaccttg ccaaagcat catctcaaca 1140  
ctgactga 1149

65 <210> 111  
<211> 1134

ES 2 534 085 T3

<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
5 <223> proteína F16-diacuerpo-IL2

<400> 111  
gaggtgcagc tgttgagtc tgggggagc ttgttacagc ctggggggtc cctgagactc 60

10 tctgtgcag cctctggatt cacctttagc cggtatgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgtag cacatactac 180

15 gcagactccg tgaaggccg gttcacatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagcgcatt 300

aatgcttttg actactgggg ccaggaacc ctggtcaccg tgcgagtg tagcggcgga 360

20 tctgtgcagc tgactcagga cctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 420

acatgccaag gagacagcct cagaagctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga 480

caggcccctg tactgtgat ctatggtaaa aacaaccggc cctcagggat ccagaccga 540

25 ttctctggct ccagctcagg aaacacagct tcctgacca tcaactggggc tcaggcgga 600

gatgaggctg actattactg taactcctct gttatacta tgcccccgt ggtattcggc 660

30 ggagggacca agctgaccgt ctaggctct tcctcatcgg gtagtagctc ttccggctca 720

tctgctccg gagcacctac tcaagtctt acaagaaaa cacagctaca actggagcat 780

ttactgctgg atttacagat gatttgaat ggaattaata attacaagaa tccaaactc 840

35 accaggatgc tcacattaa gttttacatg cccaagaagg ccacagaact gaaacatctt 900

cagtgtctag aagaagaact caaacctctg gaggaagtgc taaatttagc tcaaagcaaa 960

40 aacttcaact taagaccag ggacttaac agcaatatca acgtaatagt tctggaacta 1020

aagggatctg aaacaacatt catgtgtgaa tatgctgatg agacagcaac cattgtagaa 1080

tttctgaaca gatggattac cttgcccga agcatcatct caacactgac ttga 1134

45

<210> 112

<211> 1926

<212> ADN

50 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> scFv-IL2-scFv (F16, ADN)

55 <400> 112

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggagc ttgttacagc ctggggggtc cctgagactc 60

tctgtgcag cctctggatt cacctttagc cggtatgga tgagctgggt ccgccaggct 120

60 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgtag cacatactac 180

gcagactccg tgaaggccg gttcacatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagcgcatt 300

65 aatgcttttg actactgggg ccaggaacc ctggtcaccg tgcgagagg tggaggcggt 360

ES 2 534 085 T3

tcaggcggag gtggctctgg cggtgccgga tcgtctgagc tgactcagga cctgctgtg 420  
 5 tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc acatgccaag gagacagcct cagaagctat 480  
 tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga caggcccctg tactgtcat ctatggtaaa 540  
 aacaaccggc cctcagggat cccagaccga ttctctggct ccagctcagg aaacacagct 600  
 10 tcctgacca tctctggggc tcaggcggaa gatgaggctg actattactg taactcctct 660  
 gtttatacta tgccgcccgt ggtattcggc ggagggacca agctgaccgt cctaggctct 720  
 15 tcctcatcgg gtagtagctc ttccggctca tcgtcctccg gagcacctac ttcaagtct 780  
 acaagaaaa cacagctaca actggagcat ttactgctgg atttacagat gattttgaat 840  
 ggaattaata attacaagaa tcccaaactc accaggatgc tcacatttaa gttttacatg 900  
 20 cccaagaagg ccacagaact gaaacatctt cagtgtctag aagaagaact caaacctctg 960  
 gaggaagtgc taaatttagc taaagcaaa aactttcact taagaccag ggacttaac 1020  
 25 agcaatatca acgtaatagt tctggaacta aagggatctg aaacaacatt catgtgtgaa 1080  
 tatgctgatg agacagcaac cattgtagaa ttctgaaca gatggattac cttgcccac 1140  
 agcatcatct caaactgac ttccggcggg ggagggagcg gcggaggtgg ctctggcgg 1200  
 30 ggcggatcgt ctgactcac tcaggacctc gctgtgtctg tggccttggg acagacagtc 1260  
 aggatcacat gccaggaga cagcctcaga agctattatg caagctggta ccagcagaag 1320  
 35 ccaggacagg cccctgtact tgtcatctat ggtaaaaaca accggccctc agggatcca 1380  
 gaccgattct ctggctccag ctcaggaaac acagcttctt tgaccatcac tggggctcag 1440  
 gcggaagatg aggctgacta ttactgtaac tcctctgttt atactatgcc gccctggta 1500  
 40 ttccggcggag ggaccaagct taccgtacta ggctcaggag gcggttcagg cggaggttct 1560  
 ggcggcggta gcggatcgga ggtgcagctg ttggagtctg ggggaggctt ggtacagcct 1620  
 45 ggggggtccc tgagactctc ctgtgcagcc tctggattca cctttagccg gtaggtatg 1680  
 agctgggtcc gccaggctcc agggaagggg ctggagtggg tctcagctat tagtggtagt 1740  
 ggtggtagca cactactcgc agactccgtg aagggccggt tcaccatctc cagagacaat 1800  
 50 tccaagaaca cgctgtatct gcaaatgaac agcctgagag ccgaggacac ggccgtatat 1860  
 tactgtcgca aagcgcataa tgcttttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtg 1920  
 55 tcgtga 1926  
 <210> 113  
 <211> 1812  
 <212> ADN  
 60 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Fab-IL2-Fab (F16, constructo de fusión de cadena pesada-citoquina, ADN)  
 65 <400> 113  
 gaggtgcagc tgttgagtc tgggggagc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60

ES 2 534 085 T3

5 tctgtgcag cctctggatt cacctttagc cggtatgga tgagctgggt cgccaggct 120  
 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtgggtgtag cacatactac 180  
 5 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagcgcat 300  
 10 aatgcttttg actactgggg ccaggaacc ctggcaccg tgtcgagtgc tagaccaag 360  
 ggccatcgg tcttccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420  
 15 ctgggctgcc tggtaagga ctactcccc gaaccggtga cgggtcgtg gaactcaggc 480  
 gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540  
 ctgagcagcg tggtagccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 600  
 20 gtgaatcaca agcccagcaa caccaagggt gataagaaag ttgagccaa atctgtgac 660  
 tcttctcat cggtagtag ctctccggc tcatcgtcct cgggagcacc tactcaagt 720  
 25 tctacaaaga aaacacagct acaactggag catttactgc tggatttaca gatgatttg 780  
 aatggaatta ataattacaa gaatccaaa ctaccagga tgctcacatt taagttttac 840  
 atgccaaga aggccacaga actgaaacat ctcagtgtc tagaagaaga actcaaacct 900  
 30 ctggaggaag tgctaaatt agctcaaagc aaaaacttc acttaagacc cagggactta 960  
 atcagcaata tcaacgtaat agttctggaa ctaaaggat ctgaaacaac attcatgtgt 1020  
 35 gaatatgctg atgagacagc aaccattgta gaatttctga acagatggat tacctttgcc 1080  
 caaagcatca tctcaacct gactccggc ggaggagga gcggcggagg tggctctggc 1140  
 ggtggcggag aggtgcaatt gttggagtct gggggaggct tggtagacc tggggggctc 1200  
 40 ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc accttagcc ggtatggtat gagctgggtc 1260  
 cgccaggctc caggaaggg gctggagtgg gtctcagcta ttagtgtag tgggtgtagc 1320  
 45 acatactacg cagactccgt gaagggccg ttcaccatct ccagagacaa ttccaagaac 1380  
 acgctgtatc tgcaaatgaa cagcctgaga gccgaggaca cggccgtata ttactgtgcg 1440  
 aaagcgcata atgctttga ctactggggc caggaaccct tggtcaccgt gtcgagtgtc 1500  
 50 agcaccaagg gccatcgggt cttccccctg gcaccctct ccaagagcac ctctgggggc 1560  
 acagcggccc tgggctgctt ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 1620  
 55 aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac acctccccg ctgtcctaca gtctcagga 1680  
 ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac 1740  
 atctgcaacg tgaatcaca gccccagcaac accaagggtg acaagaaagt tgagccaaa 1800  
 60 tctgtgact ga 1812

65 <210> 114  
 <211> 645  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial



ES 2 534 085 T3

<220>

<223> F16, cadena ligera, ADN

5 <400> 114  
 tcttctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60  
 acatgccaaag gagacagcct cagaagctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga 120  
 10 caggcccctg tacttgtcat ctatggtaaa aacaaccggc cctcagggat cccagaccga 180  
 ttctctggct ccagctcagg aaacacagct tccttgacca tcaactggggc tcaggcggaa 240  
 gatgaggctg actattactg taactcctct gttatacta tgccgccctg ggtattcggc 300  
 15 ggagggacca agctgaccgt cctaggtaaa cccaaggctg cccccagcgt gaccctgttc 360  
 cccccagca gcgaggaact gcaggccaac aaggccacc tggtctgcct gatcagcgac 420  
 20 ttctaccag ggcgctgac cgtggcctgg aaggccgaca gcagccccgt gaaggccggc 480  
 gtggagacca ccacccccag caagcagagc aacaacaagt acgcccagcag cagctacctg 540  
 agcctgacct ccgagcagtg gaagagccac aggtcctaca gctgccaggt gaccacagag 600  
 25 ggagcaccg tggagaaaac cgtggccccc accgagtga gctga 645

<210> 115

30 <211> 1401

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> proteína de fusión IL2R-beta-Fc(ojal), proteína de fusión, ADN

<400> 115

atggacatga gggccccgc tcagctcctg ggctcctgc tgctctggtt cccaggtgcc 60  
 40 aggtgtgcgg tgaatggcac ttcccagttc acatgcttct acaactcgag agccaacatc 120  
 tctgtgtct ggagccaaga tggggctctg caggacactt cctgccaagt ccatgctctg 180  
 ccggacagac ggcgggtggaa ccaaactgt gagctgtcc cgtgagtca agcatcctgg 240  
 45 gcctgaacc tgatctcgg agccccagat tctcagaaac tgaccacagt tgacatcgtc 300  
 accctgaggg tgctgtgccg tgagggggtg cgatggaggg tgatggccat ccaggacttc 360  
 50 aagccctttg agaaccttcg cctgatggcc cccatctccc tccaagttgt ccacgtggag 420  
 accacagat gcaacataag ctgggaaatc tccaagcct cccactactt tgaaagacac 480  
 ctggagttcg agggccggac gctgtccca ggccacacct gggaggaggc cccctgctg 540  
 55 actctcaagc agaagcagga atggatctgc ctggagacgc tcaccccaga caccagtat 600  
 gagtttcagg tgcgggtcaa gcctctgcaa ggcgagttca cgacctggag cccctggagc 660  
 60 cagcccctgg cctcagaac aaagcctgca gcccttggga aggacaccgg agctcaggac 720  
 aaaactcaca catgccacc gtgccagca cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc 780  
 ctcttcccc caaaaccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc 840  
 65 gtgggtgggg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 900

ES 2 534 085 T3

gtggagggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 960  
 5 gtggtcagcg tctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 1020  
 aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1080  
 cagccccgag aaccacaggt gtgcaccctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac 1140  
 10 caggtcagcc tctcgtgcg agtcaaagc ttctatcca gcgacatcgc cgtggagtgg 1200  
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgt ggactccgac 1260  
 15 ggctctctt tctcgtgag caagtcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1320  
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1380  
 tccctgtctc cgggtaaag a 1401  
 20  
 <210> 116  
 <211> 1479  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 25  
 <220>  
 <223> IL2R-gamma-Fc(botón), ADN  
 <400> 116  
 30 atgttgaagc catcattacc attcacatcc ctcttattcc tgcagctgcc cctgctggga 60  
 gtggggctga acacgacaat tctgacgcc aatgggaatg aagacaccac agctgatttc 120  
 35 ttctgacca ctatgccac tgactccctc agtgtttcca ctctgccct cccagagggt 180  
 cagtgtttg tgttaatgt cgagtacatg aattgcactt ggaacagcag ctctgagccc 240  
 cagcctacca acctcactct gcattattgg tacaagaact cggataatga taaagtccag 300  
 40 aagtgcagcc actatctatt ctctgaagaa atcactctg gctgtcagtt gcaaaaaaag 360  
 gagatccacc tctacaaac atttgtgtt cagctccagg acccacggga acccaggaga 420  
 45 caggccacac agatgctaaa actgcagaat ctgggatcc cctgggctcc agagaaccta 480  
 acactcaca aactgagtga atccagcta gaactgaact ggaacaacag attctgaac 540  
 cactgtttg agcacttgg gcagtaccgg actgactggg accacagctg gactgaacaa 600  
 50 tcagtggatt atagacataa gttctcctg cctagtgtg atgggcagaa acgctacacg 660  
 ttctgttcc ggagccgct taaccactc tgtggaagt ctcagcattg gagtgaatgg 720  
 agccaccaa tcactgggg gagcaatact tcaaaagaga atccttctt gtttgattg 780  
 55 gaagccggag ctcaggaaa aactcacaca tgcccaccgt gccacgacc tgaactcctg 840  
 gggggaccgt cagtcttct ctccccca aaaccaag acaccctcat gatctcccg 900  
 60 accctgagg tcatatcgt ggtggtggc gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 960  
 aactgttacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 1020  
 65 tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1080  
 ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctcaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1140

# ES 2 534 085 T3

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatgccgg 1200  
 5 gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg tggcgctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1260  
 gacatgcccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1320  
 cccgtgctgg actccgacgg ctctcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1380  
 10 aggtggcagc aggggaacgt ctctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1440  
 tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatga 1479  
  
 15 <210> 117  
 <211> 2976  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 20 <220>  
 <223> Fab-IL12-Fab, anticuerpo L19, scIL12 murino, ADN  
  
 <400> 117  
 25 gaggtgcagc tgttgagtc tgggggagc tggtagcagc ctggggggc cctgagactc 60  
 tctgtgcag cctctggatt caccttagc agttttcga tgagctgggt ccgccaggct 120  
 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcatct attccgga gttcgggtac cacatactac 180  
 30 gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cagctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaccgttt 300  
 35 ccgtatttg actactggg ccaggaacc ctggtcaccg tctcgagtc tagcaccaag 360  
 ggccatcgg tctccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctgggg cacagcggcc 420  
 ctgggctgcc tggtaagga ctactcccc gaaccgtga cgggtcgtg gaactcaggc 480  
 40 gccctgacca gcggcgtgca cacctcccc gctgtctac agtctcagg actctactcc 540  
 ctgacagcg tggtagcgt gccctccagc agcttggca cccagaccta catctgcaac 600  
 gtgaatcaca agcccagca caccaagggt gataagaaag ttgagccaa atctgtgac 660  
 45 tccggcggag gagggagcgg cggaggtggc tccggagggg gcggagccat gtgggagctg 720  
 gaaaaggacg tglactgggt ggaggtggac tggaccccc acgcccctgg cgagacagtg 780  
 50 aacctgacct gcgacacccc cgaagaggac gacatcacct ggaccagcga ccagcggcac 840  
 ggcgtgatcg gcagcggcaa gacctgacc atcacctga aagagttct ggacgcggc 900  
 cagtacacct gccacaagg cgcgagaca ctgagccaca gccacctgct gctgcacaag 960  
 55 aaagagaacg gcactgtgtc caccgagatc ctgaagaact tcaagaaca gacctctctg 1020  
 aagtgcgagg ccccaacta cagcggccgg ttcacctgca gctggctgtg gcagcggaac 1080  
 60 atggacctga agttcaacat caagagcagc agcagcccc ctgacagcag gccctgacc 1140  
 tgcggcatgg ccagcctgag cgccgagaag gtgacctgg accagagga ctacgagaag 1200  
 tacagcgtga gctccagga agatgtacc tgccccaccg ccgaggaaac cctgccatc 1260  
 65 gagctggccc tggagcccg gcagcagaac aagtacgaga actactctac cagctcttc 1320

ES 2 534 085 T3

atccgggaca tcataagcc cgaccccc aagaacctgc agatgaagcc cctgaagaac 1380  
 5 agccaggtag aggtgtcctg ggagaccct gacagctggt ccacccccag aagctacttc 1440  
 agcctgaagt tcttcgtgag aatccagcgg aagaaagaaa agatgaaaga gacagaggaa 1500  
 ggctgcaacc agaagggcgc cttctcgtc gagaaaacca gcaccgaggt gcagtgaag 1560  
 10 ggcggcaacg tgtgcgtgca ggcccaggac cggctactaca acagcagctg cagcaagtgg 1620  
 gcctgcgtgc cctgcagagt gcggtctggc ggcgacggct ctggcggcgg aggaagcggc 1680  
 ggagggggca gcagagtgat ccccgtgagc ggccctgccc ggtgcctgag ccagagccgg 1740  
 15 aacctgctga aaaccaccga cgacatggtg aaaaccgcca gagagaagct gaagcactac 1800  
 agctgcacag ccgaggacat cgaccacgag gacatcacc gggaccagac cagcaccctg 1860  
 20 aaaacctgcc tgcccctgga actgcacaaa aacgagagct gcctggccac ccgggagaca 1920  
 agcagacca cccggggcag ctgcctgcct cccagaaaa cctccctgat gatgacctg 1980  
 tgctgggca gcatctacga ggacctgaag atgtaccaga ccgagtcca ggccatcaac 2040  
 25 gccgccctgc agaaccacaa tcaccagcag atcatcctgg acaaggcat gctggtcggc 2100  
 atcgacgagc tgatgcagag cctgaaccac aacggcgaaa ccctgcggca gaaaccccc 2160  
 30 gtggcgagg ccgacccta ccgggtgaag atgaagctgt gcatcctgct gcacgccttc 2220  
 agcaccggg tggtgacct caaccgggtg atggctacc tgcctctgc cgggggagg 2280  
 ggatccggc gaggtggctc tggcgtggc ggagaggtgc agctgttga gtctggggga 2340  
 35 ggctgttac agcctggggg gtcctgaga ctctcctgtg cagcctctgg atcacctt 2400  
 agcagtttt cgatgagctg ggtccgacg gctccagga aggggctgga gtgggtctca 2460  
 40 tctattccg gtagtccggg taccacatac tacgcagact ccgtaaggg ccggtcacc 2520  
 atctccagag acaattcaa gaacacgctg tatctgaaa tgaacagcct gagagccgag 2580  
 gacacggccg tatattactg tgcgaaaccg ttccgtatt ttgactactg gggccagga 2640  
 45 accctgtca ccgtctcag tgctagcacc aaggcccat cgttctccc cctggcacc 2700  
 tctccaaga gcacctctg gggcacagc gcctgggct gcctgtcaa ggactacttc 2760  
 50 cccgaaccgg tgacggtgc gtggaactca ggcgccctga ccagcggcgt gcacacctc 2820  
 ccggctgtcc tacgtctc aggactctac tcctcagca gctggtgac cgtgccctcc 2880  
 agcagcttg gacccagac ctacatctgc aacgtaatc acaagcccag caacaccaag 2940  
 55 gtggataaga aagttgagcc caatctgt gactga 2976

60 <210> 118  
 <211> 2964  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

65 <220>  
 <223> Fab-IL12-Fab, anticuerpo L19, scIL12 humano, ADN

# ES 2 534 085 T3

<400> 118  
gaggtgcagc tgttgagtc tgggggagc ttgttacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
5 tctgtgcag cctctggatt caccttagc agttttcga tgagctgggt ccgccaggct 120  
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcatc attagagga gttcgggtac cacatactac 180  
gcagactccg tgaaggccg gttcacatc tccagagaca attccaagaa cagctgtat 240  
10 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaccgftt 300  
ccgtatttg actactgggg ccaggaacc ctggcaccg tctcgagtgc tagcaccaag 360  
15 ggccatcgg tcttccccct ggaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420  
ctgggctgcc tggtaagga ctactcccc gaaccggtga cgggtcgtg gaactcaggc 480  
gcctgacca gcggcgtga cacctccc gctgtctac agtctcagg actctactcc 540  
20 ctcagcagcg tggtagcgt gccctcagc agcttggca cccagaccta catctgcaac 600  
gtgaatcaca agcccagca caccaaggg gataagaaag ttgagccaa atctgtgac 660  
tccggcggag gagggagcgg cggaggtggc tccggagggg gcggaatctg ggagctgaag 720  
25 aaagacgtg acgtgtgga gctggactg tatcccagc cccctggcga gatggtggtg 780  
ctgacctgcg acacccccga agaggacgc atcacctgga cctggacca gagcagcgag 840  
30 gtgctgggca gcggcaagac cctgacctc caggtgaaag agttcggcga cgcggccag 900  
tacacctgc acaagggcg cgaagtgtg tccacagcc tctgtctgct gcacaagaa 960  
gaggatggca tctgtccac cgacatctg aaggaccaga aagagcccaa gaacaagacc 1020  
35 ttctgcggt gcgaggcaa gaactacagc ggccggtca cctgttggtg gctgaccacc 1080  
atcagaccg acctgacct cagcgtgag agcagccggg gcagcagcga cctcagggc 1140  
40 gtgacctgcg gagccgccac cctgagcgc gagagagtgc ggggcgaca caaagagtac 1200  
gagtacagc tcgagtcca ggaagatagc gcctgccctg ccgccagga aagcctgcc 1260  
atcagagtga tggtgacgc cgtgcacaag ctgaagtac agaactacac cagcagctt 1320  
45 ttcatccgg acatcatca gcccacccc ccaagaacc tcagctgaa gccctgaag 1380  
aacagccgc aggtggaggt gtctgggag taccctgaca cctgtccac ccccacagc 1440  
50 tacttcagc tgacattctg tgtcaggtg caggcaaga gcaagcggga gaagaaagac 1500  
cgggtgtta ccgacaagac cagcgcacc gtgatctgcc ggaagaacgc cagcatcagc 1560  
gtcggggccc aggaccgta ctacagcagc tctgttccg agtggccag cgtgcctgc 1620  
55 agcggcggag ggggctctg cggcggagga tctgggggag gggcagccg gaacctgcc 1680  
gtggccacc ccgaccccg catgttccc tgcctgcacc acagccagaa cctgtgcgg 1740  
60 gccgtgagca acatgtgca gaagcccg cagaccctg aattctacc ctgcaccagc 1800  
gaggaaatc accacgagga catcacaag gataagacca gcaccgtgga ggctgcctg 1860  
ccctggaac tgaccaagaa cgagagctgc ctgaacagc gggagacaag ctctcacc 1920  
65 aacggcagct gcctggccag cagaagacc agctcatga tggccctgt cctgagcagc 1980

ES 2 534 085 T3

atctacgagg acctgaagat gtaccagggt gagtcaaga ccatgaacgc caagctgctg 2040  
 atggaccca agcggcagat ctctctggat cagaacatgc tggccgtgat cgacgagctg 2100  
 5 atgcaggccc tgaactcaa cagcgagaca gtgccccaga agtccagcct ggaagagccc 2160  
 gacttctaca agaccaagat caagctgtgc atctgctgc acgccttcag aatccgggcc 2220  
 10 gtgaccatcg accgggtgat gagctacctg aacgccagcg gagggggggg atccggcgga 2280  
 ggtggctctg gcggtggcgg agagggtcag ctgttgaggt ctgggggagg ctgtgtacag 2340  
 cctggggggg cctgagact ctctgtgca gcctctggat tcaccttag cagttttctg 2400  
 15 atgagctggg tccgccaggc tccaggaag gggctggagt ggttctcatc tattagaggt 2460  
 agttcgggta ccacatacta cgcagactcc gtgaagggcc gggtcacat ctccagagac 2520  
 20 aattccaaga acacgctgta tctgcaaatg aacagcctga gagccgagga cacggccgta 2580  
 tattactgtg cgaaaccgtt tccgtatctt gactactggg gccaggaac cctggtcacc 2640  
 gtctcgagtg ctagcaccaa gggccccatg gtctcccc tggcacctc ctccaagagc 2700  
 25 acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctgtcaagg actacttccc cgaaccggtg 2760  
 acggtgtcgt ggaactcagg cgcctgacc agcggcgtgc acacctccc ggctgtccta 2820  
 30 cagtctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgcctccag cagcttgggc 2880  
 acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggataagaaa 2940  
 gttgagccca aatctgtga ctga 2964  
 35  
 <210> 119  
 <211> 1794  
 <212> ADN  
 40 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Fab-GMCSF-Fab, anticuerpo L19, GM-CSF humano, ADN  
 45 <400> 119  
 gaggtgcagc tgttgagtc tggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tctgtgcag cctctggatt caccttagc agttttcga tgagctgggt ccgccaggct 120  
 50 ccaggaaggg ggctggagtg ggtctcatct attagagga gttcgggtac cacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcacatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaccgttt 300  
 55 ccgtattttg actactgggg ccaggaacc ctggtcaccg tctcgagtgc tagcaccaag 360  
 ggccatcgg tcttccccct ggcacctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420  
 60 ctgggctgcc tggtaagga ctactcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc 480  
 gccctgacca cggcgtgca caccttccc gctgtctac agtctcagg actctactcc 540  
 ctcagcagcg tggtagcgt gccctcagc agcttggga cccagaccta catctgcaac 600  
 65 gtgaatcaca agcccagcaa caccaagggt gataagaaag ttgagcccaa atctgtgac 660

ES 2 534 085 T3

tccggcggag gagggagcgg cggagggtgc tccggaggtg gcggagcacc cgcccgtctg 720

5 cccagcccca gcacgcagcc ctgggagcat gtgaatgcca tccaggaggc cggcgtctc 780

ctgaacctga gtagagacac tgctgtgag atgaatgaaa cagtagaagt catctcagaa 840

atgtttgacc tccaggagcc gacctgccta cagaccgcc tggagctgta caagcagggc 900

10 ctgcggggca gcctaccaaa gctcaagggc ccctgacca tgatggccag ccaactacaag 960

cagcactgcc ctccaacccc gaaactcc tggcaaccc agattatcac ctttgaaagt 1020

15 ttcaaagaga acctgaagga ctttctgct gtcacccct ttgactgctg ggagccagtc 1080

caggagtcg gcggaggagg atccggcgga ggtggctctg gcggtggcgg agaggtgcag 1140

ctgttgagct ctgggggagg ctgtgtacag cctgggggt ccctgagact ctctgtgca 1200

20 gcctctggat tcaccttag cagttttcg atgagctgg tccgccaggc tccaggaag 1260

gggctggagt ggtctcatc tattagaggt agttcgggta ccacatacta cgcagactcc 1320

25 gtgaagggcc ggtcaccat ctccagagac aattccaaga acacgctgta tctgcaaag 1380

aacagcctga gagccgagga cacggccgta tattactgtg cgaaaccgtt tccgtatftt 1440

gactactggg gccaggaac cctgtcacc gtctcgagtg ctaccacaa gggcccatcg 1500

30 gtcttcccc tggcaccctc ctccaagagc acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc 1560

ctgtgcaagg actactccc cgaaccgggt acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc 1620

35 agcggcgtgc acacctccc ggctgtccta cagtctcag gactctactc cctcagcagc 1680

gtggtgaccg tgccctccag cagctgggc accagacct acatctgcaa cgtgaatcac 1740

aagcccagca acaccaaggt ggataagaaa gttgagccca aatctgtga ctga 1794

40 <210> 120  
<211> 1911  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Fab-IFNa2-Fab, anticuerpo L19, ADN

50 <400> 120  
gaggtgcagc tggtgagtc tggggaggc ttgttacagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttagc agttttcga tgagctgggt ccgccaggct 120

55 ccaggaagg ggctggagt ggtctcatc attagagga gttcgggtac cacatactac 180

gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaccgttt 300

60 ccgtatfttg actactgggg ccaggaacc ctgtcaccg tctcgagtgc tagcaccaag 360

ggccatcgg tcttccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420

65 ctgggctgcc tggtaagga ctactcccc gaaccggtga cgggtgtcgtg gaactcaggc 480

gcccctgacca gcggcgtgca caccttccc gctgtctac agtctcagg actctactcc 540

ES 2 534 085 T3

ctcagcagcg tggtagcctg gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 600  
 5 gtgaatcaca agcccagcaa caccaagggtg gataagaaag ttgagcccaa atcttggac 660  
 tccggcggag gagggagcgg cggagggtgg tccggagggg gcggatgcga cctgccccag 720  
 acccacagcc tgggaacag acggggcctg atctgtctgg cccagatgcg gcggatcagc 780  
 10 cccttcagct gcctgaagga ccggcacgac ttcggcttcc cccaggaaga gttcgacggc 840  
 aaccagtcc agaaggccca ggccatcagc gtgtgcacg agatgatcca gcagacctc 900  
 15 aacctgtca gcaccaagga cagcagcgc gcctgggacg agagcctgct ggaaaagttc 960  
 tacaccgagc tgtaccagca gctgaacgac ctggaagcct gcgtgatcca ggaagtgggc 1020  
 gtcgagaaa cccccctgat gaacgtggac agcatcctgg ccgtgaagaa gtactccag 1080  
 20 cggatcacc tgtaacctgac cgagaagaag tatagcccct gcgcctggga ggtggtgagg 1140  
 gccgagatca tgcggagctt cagcctgagc accaacctgc aggaacggct gcggcggaaa 1200  
 gagagcggcg gagggggatc cggcggaggt ggctctggcg gtggcggaga ggtgcagctg 1260  
 25 ttggagtctg ggggaggctt ggtacagcct ggggggtccc tgagactctc ctgtcagcc 1320  
 tctggattca ccttagcag ttttcgatg agctgggtcc gccaggctcc aggaagggg 1380  
 30 ctggagtggg tctcatctat tagaggtagt tcgggtacca catactacgc agactccgtg 1440  
 aaggccggt tcacatctc cagagacaat tccaagaaca cgctgtatct gcaaatgaac 1500  
 35 agcctgagag ccgaggacac ggccgtatat tactgtgcga aaccgttcc gtatttgac 1560  
 tactggggcc aggaaccct ggtcacctc tcgagtgcta gcaccaaggg cccatcggtc 1620  
 ttccccctg caccctctc caagagcacc tctgggggca cagcggccct gggtgcctg 1680  
 40 gtcaaggact actccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc 1740  
 ggcgtgcaca cctccccgc tgcctacag tctcaggac tctactcct cagcagcgtg 1800  
 45 gtgaccgtgc cctccagcag ctggggcacc cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag 1860  
 cccagcaaca ccaaggtgga taagaaagt gagcccaat ctgtgactg a 1911

50 <210> 121  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

55 <220>  
 <223> 19G1; VL

<400> 121

60 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Ser  
 20 25 30

65



ES 2 534 085 T3

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

5 Ile Asn Val Gly Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60

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

15 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ile Met Leu Pro  
 85 90 95

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

25 <210> 122  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> 19G1; VL

35 <400> 122  
 gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcttga gggcagtc gagtggtacc agtagctact tagcctggta ccagcagaaa 120  
 cctggccagg ctcccaggct cctcatcaat gtgggctccc gtagggccac tggcatccca 180  
 40 gacaggttca gtggcagtg atccgggaca gactcactc tcaccatcag cagactggag 240  
 cctgaagatt ttgcagtgt ttactgtcag cagggtatta tgcttcccc gacgttggc 300  
 caggggacca aagtggaaat caaa 324

45 <210> 123  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

50 <220>  
 <223> 19G1; VH

55 <400> 123  
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

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

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

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

ES 2 534 085 T3

5 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 10 Ala Lys Gly Trp Phe Gly Gly Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 15 Val Thr Val Ser Ser  
 115  
 20 <210> 124  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 25 <223> 19G1; VH  
 <400> 124  
 gaggtgcaat tgttgagtc tgggggaggc ttgttacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 30 tcctgtgcag cctccggatt caccttagc agttatgcga tgagctgggt ccgccaggct 120  
 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagc attattagta gtggtgtct cacatactac 180  
 35 gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgat 240  
 ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggggtg 300  
 tttggtggtt ttaactactg gggccaagga accctgtca ccgtctctc c 351  
 40 <210> 125  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 45 <220>  
 <223> 20G8; VL  
 <400> 125  
 50 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 55 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Ser  
 20 25 30  
 60 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
 35 40 45  
 65 Ile Asn Val Gly Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60

ES 2 534 085 T3

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

5    Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ile Met Leu Pro  
                   85                90                95

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

15    <210> 126  
         <211> 324  
         <212> ADN  
         <213> Secuencia artificial

20    <220>  
         <223> 20G8; VL

25    <400> 126  
         gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc    60  
         ctctcttgca gggccagtc gagtggtacc agtagctact tagcctggta ccagcagaaa    120  
         cctggccagg ctcccaggct cctcatcaat gtgggctccc gtagggccac tggcatccca    180  
         gacaggltca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag    240  
         cctgaagatt ttgagtgtgta ttactgtcag cagggtatta tgcttcccc gacgttcggc    300  
         caggggacca aagtggaaat caaa                                                    324

35    <210> 127  
         <211> 117  
         <212> PRT  
         <213> Secuencia artificial

40    <220>  
         <223> 20G8; VH

45    <400> 127

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

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

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

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

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

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

ES 2 534 085 T3

Ala Lys Gly Trp Phe Gly Gly Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110

5

Val Thr Val Ser Ser  
 115

10

<210> 128  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> 20G8; VH

20

<400> 128  
 gaggtgcaat tgttgagtc tgggggaggc ttgttacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt caccttagc agttatgcaa tgagctgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attattggga gtggtagtcg tacatactac 180  
 25 gcagactccg tgaaggccg gttcacatc tccagagaca attccaagaa cacgctgat 240  
 ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggggtg 300  
 30 tttggtggtt ttaactactg gggccaagga accctgtca ccgtctctc c 351

35

<210> 129  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40

<220>  
 <223> 4B9; VL

45

<400> 129

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

50

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Ser  
 20 25 30

55

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

60

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

65

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

70

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ile Met Leu Pro  
 85 90 95

65

ES 2 534 085 T3

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

5 <210> 130  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> 4B9; VL

<400> 130  
 gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc 60  
 15 ctctcttgca gggccagtca gagtggtacc agtagctact tagcctggta ccagcagaaa 120  
 cctggccagg ctcccaggct cctcatcaat gtgggctccc gtagggccac tggcatcca 180  
 20 gacagggtca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240  
 cctgaagatt ttgcaagtga ttactgtcag cagggtatta tgctccccc gacgttcggc 300  
 caggggacca aagtggaaat caaa 324

25

<210> 131  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> 4B9; VH

35 <400> 131

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

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

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

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

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

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

60 Ala Lys Gly Trp Phe Gly Gly Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110

65 Val Thr Val Ser Ser  
 115

ES 2 534 085 T3

5 <210> 132  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> 4B9; VH  
 10  
 <400> 132  
 gaggtgcaat tgttgagtc tgggggaggc ttgttacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 15 tctgtgcag cctccggatt caccttagc agttatgcta tgagctgggt cgcaggct 120  
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagct attattgcta gttgtgctag cacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcacatc tccagagaca attccaagaa cacgctgat 240  
 20 ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgat attactgtgc gaaagggtag 300  
 ttggtggtt ttaactactg gggccaagga accttggtca ccgtctcgtc c 351  
  
 25 <210> 133  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 30 <220>  
 <223> 5B8; VL  
 <400> 133  
 35 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
  
 40 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Ser  
 20 25 30  
  
 45 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
 35 40 45  
  
 50 Ile Asn Val Gly Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60  
  
 55 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu  
 65 70 75 80  
  
 60 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ile Met Leu Pro  
 85 90 95  
  
 65 Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105  
  
 <210> 134  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

ES 2 534 085 T3

<220>  
 <223> 5B8; VL

5 <400> 134  
 gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcttgca gggccagtca gagtgttacc agtagctact tagcctggta ccagcagaaa 120  
 10 cctggccagg ctcccaggct cctcatcaat gtgggctccc gtagggccac tggcatcca 180  
 gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240  
 15 cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagggtatta tgctcccc gaggttcgac 300  
 caggggacca aagtggaaat caaa 324

<210> 135  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 25 <223> 5B8; VH

<400> 135

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

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

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

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

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

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

55 Ala Lys Gly Trp Phe Gly Gly Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110

60 Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 136  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

65 <220>

ES 2 534 085 T3

<223> 5B8; VH

<400> 136

5 gaggtgcaat tgttgagtc tgggggagc ttgtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tctgtgcag cctccggatt caccttagc agttatgcta tgagctgggt cgcaggct 120  
 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attggggtg gtggtcgtag cacatactac 180  
 10 gcagactccg tgaagggccg gttcacatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggggtg 300  
 15 tttggtggtt ttaactactg gggccaagga acctgtgca cgtctcgtc c 351

<210> 137

<211> 108

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> 5F1; VL

25 <400> 137

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

30 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Ser  
 20 25 30

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

40 Ile Asn Val Gly Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60

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

50 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ile Met Leu Pro  
 85 90 95

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

<210> 138

<211> 324

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 5F1; VL

<400> 138

65 gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcttga gggccagtca gagtggtacc agtagctact tagcctggta ccagcagaaa 120  
 204



ES 2 534 085 T3

cctggccagg ctcccaggct cctcatcaat gtgggctccc gtagggccac tggcatccca 180  
 5 gagaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttactc tcaccatcag cagactggag 240  
 cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag caggggtatta tgcttcccc gacgttcggc 300  
 caggggacca aagtggaat caaa 324

10  
 <210> 139  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15  
 <220>  
 <223> 5F1; VH

20  
 <400> 139  
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

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

30  
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

35  
 Ser Ala Ile Ile Ser Ser Gly Ala Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

40  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

45  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

50  
 Ala Lys Gly Trp Phe Gly Gly Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110

55  
 Val Thr Val Ser Ser  
 115

60  
 <210> 140  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

65  
 <220>  
 <223> 5F1; VH

<400> 140  
 gaggtgcaat tgttgagtc tgggggaggc tgggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tctgtgcag cctccggatt caccttagc agttatgcta tgagctgggt cgcaggct 120  
 ccaggggaagg ggctggagt ggtctcagct attattagta gtggggctag cacatactac 180  
 205

ES 2 534 085 T3

gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 5 ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagggtag 300  
 tttggtggtt ttaactactg gggccaagga accctgtca ccgtctctc c 351

<210> 141  
 10 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 15 <223> 14B3; VL  
 <400> 141

20 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Ser  
 20 25 30

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

30 Ile Asn Val Gly Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60

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

40 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ile Met Leu Pro  
 85 90 95

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

<210> 142  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 50 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> 14B3; VL

55 <400> 142  
 gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcttgca gggccagtca gactgttacc agtagctact tagcctggta ccagcagaaa 120  
 60 cctggccagg ctcccaggct cctcatcaat gtgggctccc gtagggccac tggcatcca 180  
 gacaggttca gtggcagtg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240  
 65 cctgaagatt ttgactgta ttactgtcag cagggtatta tgctcccc gacgttcggc 300  
 caggggacca aagtggaaat caaa 324  
 206

ES 2 534 085 T3

5 <210> 143  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> 14B3; VH  
 10  
 <400> 143  
  
 15 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
 20  
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 25 Ser Ala Ile Leu Ala Ser Gly Ala Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
  
 30 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 35  
 Ala Lys Gly Trp Phe Gly Gly Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 40  
 Val Thr Val Ser Ser  
 115  
  
 45 <210> 144  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 50  
 <220>  
 <223> 14B3; VH  
  
 <400> 144  
 55 gaggtgcaat tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt caccttagc agttatgcta tgagctgggt cgcaggct 120  
 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct atttggcta gtggtgcgat cacatactac 180  
 60 gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cagctgtat 240  
 ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggggtg 300  
 65 tttggtggtt ttaactactg gggccaagga acctgtgca cgtctcgtc c 351

ES 2 534 085 T3

<210> 145  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 5  
 <220>  
 <223> 16F1; VL  
 <400> 145  
 10  
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Ser  
 20 25 30  
 20  
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
 35 40 45  
 25  
 Ile Asn Val Gly Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60  
 30  
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu  
 65 70 75 80  
 35  
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ile Met Leu Pro  
 85 90 95  
 40  
 <210> 146  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 45  
 <220>  
 <223> 16F1; VL  
 <400> 146  
 gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60  
 50  
 ctctcttgca gggccagtca gagtgttacc agtagctact tagcctggta ccagcagaaa 120  
 cctggccagg ctcccaggct cctcatcaat gtgggctccc gtagggccac tggcatccca 180  
 55  
 gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240  
 cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag caggttatta tgcttcccc gacgttcggc 300  
 caggggacca aagtggaaat caaa 324  
 60  
 <210> 147  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 65  
 <220>

ES 2 534 085 T3

<223> 16F1; VH

<400> 147

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

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

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

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

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

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

30 Ala Lys Gly Trp Phe Gly Gly Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110

35 Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 148  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 40 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> 16F1; VH

45 <400> 148  
 gaggtgcaat tgttgagtc tggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tctgtgcag cctccgatt caccttagc agttatgcta tgagctgggt cgcaggct 120  
 50 ccaggaagg ggctggagt ggtctcaggt attattgta gtggtggtat cacatactac 180  
 gcagactccg tgaaggccg gttcacatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggggtg 300  
 55 tttggtggtt ttaactactg gggccaagga acctgtgca ccgtctctgc c 351

60 <210> 149  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 65 <223> 16F8; VL

ES 2 534 085 T3

<400> 149

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

5

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Ser  
 20 25 30

10

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

15

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

20

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

25

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ile Met Leu Pro  
 85 90 95

30

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

35

<210> 150  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

40

<220>  
 <223> 16F8; VL

45

<400> 150  
 gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcttgca gggccagtca gagtggtacc agtagctact tagcctggta ccagcagaaa 120  
 cctggccagg ctcccaggct cctcatcaat gtgggctccc gtagggccac tggcatccca 180  
 gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240  
 cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag caggggtatta tgcttcccc gacgttcggc 300

50

caggggacca aagtggaaat caaa 324

55

<210> 151  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

60

<220>  
 <223> 16F8; VH

65

<400> 151

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

ES 2 534 085 T3

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

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

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

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

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

25 Val Thr Val Ser Ser  
 115

30 <210> 152  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

35 <220>  
 <223> 16F8; VH

40 <400> 152  
 gaggtgcaat tgttgagtc tgggggaggc ttgttacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tctgtgcag cctccggatt caccttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120  
 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attcttgta gtggtgtag cacatactac 180  
 gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 45 ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagggtag 300  
 tttggtggt ttaactactg gggccaagga accctgtca ccgtctctc c 351

50 <210> 153  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

55 <220>  
 <223> O3C9; VL

60 <400> 153

65 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Ser  
 20 25 30

ES 2 534 085 T3

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

10 Ile Asn Val Gly Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60

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

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

25 <210> 154  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> O3C9; VL

35 <400> 154  
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc 60  
ctctcttgca gggccagtca gagtgttacc agtagctact tagcctggta ccagcagaaa 120  
cctggccagg ctcccaggct cctcatcaat gtgggctccc gtagggccac tggcatcca 180  
gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240  
40 cctgaagatt ttgcagtga ttactgtcag cagggtatta tgctcccc gacgttcggc 300  
caggggacca aagtggaaat caaa 324

45 <210> 155  
<211> 117  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

50 <220>  
<223> O3C9; VH

55 <400> 155

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

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

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

65



ES 2 534 085 T3

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

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

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

15 Ala Lys Gly Trp Phe Gly Gly Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110

20 Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 156  
<211> 351  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

25 <220>  
<223> O3C9; VH

30 <400> 156  
gagggtcaat tgttgagtc tgggggagc tgggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
tcctgtcagc cctccggatt caccttagc agtttgcca tgagctgggt cgcctcagtct 120  
ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagct attattgga gtggtagtaa cacatactac 180  
35 gcagactccg tgaagggccg gttcacatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggggtg 300  
40 tttggtggtt ttaactactg gggccaagga acctcgtca cgcctcgtc c 351

<210> 157  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> O2D7; VL

50 <400> 157

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

55 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Ser  
20 25 30

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

65 Ile Asn Val Gly Ser Arg Arg Ala Thr Gly Thr Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60

ES 2 534 085 T3

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

10 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ile Met Leu Pro  
85 90 95

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

15 <210> 158  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> O2D7; VL

25 <400> 158  
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc 60  
ctctcttgca gggccagtca gagtgtacc agtagtact tagcctggta ccagcagaaa 120  
cctggccagg ctcccaggct cctcatcaat gtgggctccc gtagggccac tggcacccca 180  
30 gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240  
cctgaagatt ttgacgtgta ttactgtcag caggctatta tgcttctcc gacgttcggc 300  
caggggacca aagtggaaat caaa 324

35 <210> 159  
<211> 117  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

40 <220>  
<223> O2D7; VH

45 <400> 159

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

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

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

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

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

ES 2 534 085 T3

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

5 Ala Lys Gly Trp Phe Gly Gly Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110

10 Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 160  
<211> 351  
15 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> O2D7; VH  
20

<400> 160  
gagggtcaat tgttgagtc tgggggagc tgggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
tctgtgcag cctccggatt caccttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120  
25 ccagggaaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtgggtgtag cacatactac 180  
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
30 ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggggtg 300  
tttggtggtt ttaactactg gggccaagga accttggtca ccgtctcgtc c 351

35 <210> 161  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

40 <220>  
<223> 28H1; VL  
<400> 161

45 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
1 5 10 15

50 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Ser  
20 25 30

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

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

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

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

ES 2 534 085 T3

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105  
 5  
 <210> 162  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 10 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> 28H1; VL  
 15 <400> 162  
 gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcttga gggccagtca gagtgttagc cgcagctact tagcctgga ccagcagaaa 120  
 20 cctggccagg ctcccaggct cctcatcatt ggggcctcca ccagggccac tggcatcca 180  
 gacaggttca gtggcagtg atccgggaca gactcactc tcaccatcag cagactggag 240  
 cctgaagatt ttgcagtga ttactgtcag cagggtcagg ttattcccc tacgttcggc 300  
 25 caggggacca aagtggaaat caaa 324  
 <210> 163  
 30 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 35 <223> 28H1; VH  
 <400> 163  
 40 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His  
 20 25 30  
 45 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 50 Ser Ala Ile Trp Ala Ser Gly Glu Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 50 55 60  
 55 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu  
 65 70 75 80  
 60 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
 85 90 95  
 65 Lys Gly Trp Leu Gly Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
 100 105 110

ES 2 534 085 T3

Thr Val Ser Ser  
115

5 <210> 164  
<211> 348  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> 28H1; VH

<400> 164  
gaggtgcaat tgttgagtc tgggggaggc ttgttacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
15 tctgtgtagc cctccggatt caccttagc agtcatgcta tgagctgggt cgcaggct 120  
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct atttgggcta gggggagca atactacgca 180  
20 gactccgtagc agggccggtt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg 240  
cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtatatt actgtgcgaa aggggtggctg 300  
ggtaattttg actactgggg ccaaggaacc ctggtcaccg tctcgagt 348

25

<210> 165  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> 22A3; VL

35 <400> 165  
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
1 5 10 15

40 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Ser  
20 25 30

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

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

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

55 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ile Met Leu Pro  
85 90 95

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

65 <210> 166  
<211> 324

ES 2 534 085 T3

<212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 5 <223> 22A3; VL

<400> 166  
 gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc 60  
 10 ctctcttgca gggccagtca gagtgtacc agtagctact tagcctggta ccagcagaaa 120  
 cctggccagg ctcccaggct cctcatcaat gtgggctccc gtagggccac tggcatccca 180  
 15 gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gactcactc tcaccatcag cagactggag 240  
 cctgaagatt ttgcagtgt ttagctgcag cagggtatta tgctccccc gacgttcggc 300  
 caggggacca aagtggaaat caaa 324

20  
 <210> 167  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25  
 <220>  
 <223> 22A3; VH

<400> 167

30  
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

35  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30

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

45  
 Ser Ala Ile Ile Gly Ser Gly Ser Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

50  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

55  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

60  
 Ala Lys Gly Trp Phe Gly Gly Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110

65  
 Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 168  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

ES 2 534 085 T3

<220>

<223> 22A3; VH

5 <400> 168  
gaggtgcaat tgttgagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
tcctgtgcag cctccggatt caccttagc agttatgcca tgagctgggt cgcaggct 120  
10 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attattgga gtgtagtat cacatactac 180  
gcagactccg tgaaggccg gttcacatc tccagagaca attccaagaa cacgctgat 240  
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagggtag 300  
15 tttgggtgt ttaactactg gggccaagga accctgtca ccgtctcag t 351

<210> 169

20 <211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> 29B11; VL

<400> 169

30 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
1 5 10 15

35 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Ser  
20 25 30

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

45 Ile Asn Val Gly Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60

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

55 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ile Met Leu Pro  
85 90 95

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

<210> 170

<211> 324

<212> ADN

60 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> 29B11; VL

65 <400> 170  
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc 60

ES 2 534 085 T3

ctctcttgca gggccagtca gagtggtacc agtagctact tagcctggta ccagcagaaa 120  
 5 cctggccagg ctcccaggct cctcatcaat gtgggctccc gtagggccac tggcatcca 180  
 gacagggtca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240  
 cctgaagatt ttgactgta ttactgtcag cagggtatta tgcttcccc gacgttcggc 300  
 10 caggggacca aagtggaaat caaa 324  
  
 <210> 171  
 <211> 117  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> 29B11; VH  
 20 <400> 171  
  
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 25 1 5 10 15  
  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
 30 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 35 40 45  
  
 Ser Ala Ile Ile Gly Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 40 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 45 Ala Lys Gly Trp Phe Gly Gly Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 50 Val Thr Val Ser Ser  
 115  
 55 <210> 172  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 60 <220>  
 <223> 29B11; VH  
  
 <400> 172  
 gaggtgcaat tgttgagtc tgggggaggc ttgttacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 65 tcctgtgcag cctccggatt caccttagc agttatgcta tgagctgggt ccgccaggct 120  
 220



ES 2 534 085 T3

ccagggaaagg ggctggagtg ggtctcagct attattgga gtggtggtat cacatactac 180  
 5 gcagactccg tgaaggccg gttcacatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggggtg 300  
 ttggtggtt ttaactactg gggccaagga accctgtca ccgtctcgag t 351  
 10  
 <210> 173  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 15  
 <220>  
 <223> 23C10; VL  
 20  
 <400> 173  
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 25 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Ser  
 20 25 30  
 30 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
 35 40 45  
 35 Ile Ile Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60  
 40 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu  
 65 70 75 80  
 40 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Val Ile Pro  
 85 90 95  
 45 Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105  
 50  
 <210> 174  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 55  
 <220>  
 <223> 23C10; VL  
 <400> 174  
 gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc 60  
 60 ctctcttgca gggccagtc gagtgtagc cgcagctact tagcctgga ccagcagaaa 120  
 cctggccagg ctcccaggct cctcatcatt ggggcctcca ccagggccac tggcatcca 180  
 65 gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gactcactc tcaccatcag cagactggag 240  
 cctgaagatt ttgagtgta ttactgtcag cagggtcagg ttattcccc tacgttcggc 300  
 221

caggggacca aagtggaaat caaa 324

5 <210> 175  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> 23C10; VH  
 <400> 175

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

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

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

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

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

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

40 Ala Lys Gly Trp Leu Gly Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110

45 Val Thr Val Ser Ser  
 115

50 <210> 176  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> 23C10; VH

55 <400> 176  
 gaggtgcaat tgttgagtc tgggggagcc ttgttacagc ctggggggtc cctgagactc 60

tctgtgcag cctccggatt caccttagc agttctgcca tgagctgggt cgcaggct 120

60 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtacta atggaatta tacatactac 180

gcagactccg tgaaggccg gttaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggggtg 300

65 ctgggtaatt ttgactactg gggccaagga accctgtgca ccgtctcag t 351

5 <210> 177  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> 2B10\_C3B6; VL  
 10  
 <400> 177  
  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp  
 20 25 30  
 20  
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile  
 35 40 45  
 25  
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 30  
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 35  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asn Gly Leu Gln Pro Ala  
 85 90 95  
 40  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105  
 45  
 <210> 178  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 50  
 <220>  
 <223> 2B10\_C3B6; VL  
 <400> 178  
 gatatccaga tgaccagtc tccatctcc ctgtctgcat ctgtcggaga ccgggtcacc 60  
 atcacctgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctgttacca gcagaagcca 120  
 gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tcagagtggt cgtccatca 180  
 55 aggttcagcg gcagtgatc cgggacagag ttcactctca ccatcagcag cttgcagcct 240  
 gaagattttg ccacctatta ctgctgcag aatggtctgc agcccgcgac gttggccag 300  
 60 ggcaccaaag tcgagatcaa g 321  
  
 <210> 179  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 65

ES 2 534 085 T3

<220>  
 <223> 2B10\_C3B6; VH

5 <400> 179

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

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

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

20 Gly Ala Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

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

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

30 Ala Arg Leu Tyr Gly Tyr Ala Tyr Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110

35 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

40 <210> 180  
 <211> 363  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> 2B10\_C3B6; VH

<400> 180

caggtgcaat tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

50 tctgcaagg cctccggagg cacattcagc agctacgcta taagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggctcgagtg gatgggagct atcatcccga tccttggtat cgcaaactac 180

55 gcacagaagt tcagggcag ggtcaccatt actgcagaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac accgccgtgt attactgtgc gagactgtac 300

ggttacgctt actacggtgc tttgactac tggggccaag ggaccaccgt gaccgtctcc 360

60 tca 363

65 <210> 181  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

ES 2 534 085 T3

<220>  
 <223> 2B10\_6A12; VL

5 <400> 181  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

35 <210> 182  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> 2B10\_6A12; VL

45 <400> 182  
 gatattccaga tgaccacgct tccatctcc ctgtctgcat ctgtcggaga ccgggtcacc 60  
 atcacctgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctgtacca gcagaagcca 120  
 gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcagagtgg cgtccatca 180  
 50 aggttcagcg gcagtggatc cgggacagag ttactctca ccatcagcag cttgcagcct 240  
 gaagattttg ccacctatta ctgcttcag aatggctgc agcccgcgac gttggccag 300  
 ggaccaaag tcgagatcaa g 321

55 <210> 183  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

60 <220>  
 <223> 2B10\_6A12; VH

65 <400> 183

ES 2 534 085 T3

1 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 5 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr  
 10 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 15 Gly Val Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
 20 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 25 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 30 Ala Arg Leu Tyr Gly Tyr Ala Tyr Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly  
 35 <210> 184  
 <211> 363  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 40 <220>  
 <223> 2B10\_6A12; VH  
 <400> 184  
 caggtgcaat tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60  
 tctgcaagg cctccggagg cacattcagc agctatgcta taagctgggt gcgacaggcc 120  
 45 cctggacaag ggctcgagtg gatgggagtg atcatcccta tcttggtag cgcaaaactac 180  
 gcacagaagt tccagggcag ggtcaccatt actgcagaca aatccacgag cacagcctac 240  
 50 atggagctga gcagcctgag atctgaggac accgccgtgt attactgtgc gagactgtac 300  
 ggttacgctt actacggtgc ttttgactac tggggccaag ggaccaccgt gaccgtctcc 360  
 55 tca 363  
 60 <210> 185  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> 2B10\_C3A6; VL  
 65 <400> 185

# ES 2 534 085 T3

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

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

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

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

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

25 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asn Gly Leu Gln Pro Ala  
85 90 95

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

<210> 186  
<211> 321  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<223> 2B10\_C3A6; VL

<400> 186  
gacatccaga tgaccagtc tccttctcc ctgtctgcat ctgtcggaga cgggtcacc 60

40 atcacctgcc gggcaagtca gggcattcgt aatgttttag gctgtacca gcagaagcca 120  
gggaaagccc ctaagcgct gatctatgat tcgtccagtt tcagagtgg cgtcccatca 180  
aggttcagcg gcggtggatc cgggacagag ttactctca ccatcagcag cttgcagcct 240

45 gaagatttg ccacctatta ctgctgcag aatggctgc agcccgac gttggccag 300  
ggcaccaaag tcgagatcaa g 321

50 <210> 187  
<211> 121  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

55 <220>  
<223> 2B10\_C3A6; VH

<400> 187

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

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

ES 2 534 085 T3

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

5

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

10

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

15

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

20

Ala Arg Leu Tyr Gly Tyr Ala Tyr Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110

25

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

30

<210> 188  
 <211> 363  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

35

<220>  
 <223> 2B10\_C3A6; VH

40

<400> 188  
 cagggtcaat tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60  
 tcttcaagg cctccggagg cacattcagc agctacgcta taagctgggt gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggctcgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttgttac agcaaactac 180  
 gcacagaagt tccagggcag ggtcaccatt actgcagaca aatccacgag cacagcctac 240  
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac accgccgtgt attactgtgc gagactgtac 300  
 45 ggttagcctt actacggtgc tttgactac tggggccaag ggaccaccgt gaccgtctcc 360  
 tca 363

50

<210> 189  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

55

<220>  
 <223> 2B10\_D1A2\_wt; VL

60

<400> 189  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

65

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



ES 2 534 085 T3

5 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Asp Ala Tyr Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 10 Gly Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 15 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asn Gly Leu Gln Pro Ala  
 85 90 95  
 20 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105  
 25 <210> 190  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> 2B10\_D1A2\_wt; VL  
 30 <400> 190  
 gatatccaga tgaccacgac tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga ccgggtcacc 60  
 atcacctgcc gggcaagtca ggggattcgt aatgttttag gctggtacca gcagaagcca 120  
 35 gggaaagccc ctaagcgct gatctatgat gcttacagct tgcagagtgg cgtccatca 180  
 aggttcagcg gcggtgatc cgggacagag ttcactctca ccatcagcag ctgtagcct 240  
 40 gaagatttg ccacctatta ctgctgcag aatgtctgc agcccgcgac gttggccag 300  
 ggcaccaaag tcgagatcaa g 321  
 45 <210> 191  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 50 <220>  
 <223> 2B10\_D1A2\_wt; VH  
 <400> 191  
 55 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1 5 10 15  
 60 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
 65 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

ES 2 534 085 T3

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

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

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

15 Ala Arg Leu Tyr Gly Tyr Ala Tyr Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110

20 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

25 <210> 192  
 <211> 363  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 cagggtcaat tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60  
 tctgcaagg cctccggagg cacattcagc agctacgcta taagctgggt gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggctcgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttgttac agcaaactac 180  
 35 gcacagaagt tccagggcag ggtcaccatt actgcagaca aatccacgag cacagcctac 240  
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac accgccgtgt attactgtgc gagactgtac 300  
 40 ggttacgctt actacggtgc tttgactac tggggccaag ggaccaccgt gaccgtctcc 360  
 tca 363

45 <210> 193  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

50 <220>  
 <223> 2B10\_D1A2\_VD; VL  
 <400> 193

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

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

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

ES 2 534 085 T3

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

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

10 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asn Gly Leu Gln Pro Ala  
 85 90 95

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

<210> 194  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 20 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> 2B10\_D1A2\_VD; VL

25 <400> 194  
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga ccgggtcacc 60  
 atcacctgcc gggcaagtca ggggattcgt aatgatttag gctgttacca gcagaagcca 120

30 gggaaagccc ctaagcgct gatctatgat gcttacagct tgcagagtgg cgtcccatca 180  
 aggttcagcg gcggtggatc cgggacagag ttcactctca ccatcagcag cttgcagcct 240

35 gaagatttg ccacctatta ctgctgcag aatggtctgc agcccgcgac gtttgccag 300  
 ggcaccaaag tcgagatcaa g 321

40 <210> 195  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 45 <223> 2B10\_D1A2\_VD; VH

<400> 195

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

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

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

65 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

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

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

10 Ala Arg Leu Tyr Gly Tyr Ala Tyr Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly  
100 105 110

15 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
115 120

20 <210> 196  
<211> 363  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

25 <220>  
<223> 2B10\_D1A2\_VD; VH  
  
<400> 196  
caggtgcaat tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60  
tcttgcaagg cctccggagg cacattcagc agctacgcta taagctgggt gcgacaggcc 120  
cctggacaag ggctcgagt gatgggagg atcatcccta tctttgtac agcaaactac 180  
30 gcacagaagt tccagggcag ggtcaccatt actgcagaca aatccacgag cacagcctac 240  
atggagctga gcagcctgag atctgaggac accgccgtgt attactgtgc gagactgtac 300  
35 ggttacgctt actacggtgc ttttgactac tggggccaag ggaccaccgt gaccgtctcc 360  
tca 363

40 <210> 197  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> 2B10\_O7D8; VL  
  
<400> 197

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

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

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

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

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

ES 2 534 085 T3

5           Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asn Gly Leu Gln Pro Ala  
                  85              90              95

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

15           <210> 198  
                  <211> 321  
                  <212> ADN  
                  <213> Secuencia artificial

20           <220>  
                  <223> 2B10\_O7D8; VL

20           <400> 198  
                  gatatccaga tgaccacgct tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga ccgggtcacc   60  
                  atcacctgcc gggcaagtca gagcattcgt aatgtttag gctggtacca gcagaagcca   120  
                  gggaaagccc ctaagcgct gatctatgat gtgtccagtt tcagagtggt cgtcccatca   180  
                  aggttcagcg gcggtggatc cgggacagag ttactctca ccatcagcag cttgcagcct   240  
                  gaagattttg ccacctatta ctgctgcag aatggctgc agcccgcgac gtttgccag   300

30           ggcaccaaag tcgagatcaa g                                                           321

35           <210> 199  
                  <211> 121  
                  <212> PRT  
                  <213> Secuencia artificial

40           <220>  
                  <223> 2B10\_O7D8; VH

45           <400> 199  
                  Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
                  1          5          10          15

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

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

60           Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
                  50          55          60

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

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

ES 2 534 085 T3

Ala Arg Leu Tyr Gly Tyr Ala Tyr Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110

5 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

10 <210> 200  
 <211> 363  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> 2B10\_O7D8; VH

<400> 200  
 cagggtcaat tggctcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

20 tcttcaagg cctccggagg cacattcagc agctacgcta taagctgggt gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggctcgagt gatgggaggg atcatcccta tctttgtac agcaactac 180  
 gcacagaagt tccagggcag ggtcaccatt actgcagaca aatccacgag cacagcctac 240

25 atggagctga gcagcctgag atctgaggac accgccgtgt attactgtgc gagactgtac 300  
 ggttacgctt actacggtgc tttgactac tggggccaag ggaccaccgt gaccgtctcc 360

30 tca 363

<210> 201  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> 2B10\_O1F7; VL

40 <400> 201

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

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

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

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

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

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

65

ES 2 534 085 T3

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

5 <210> 202  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> 2B10\_O1F7; VL

<400> 202  
 gatatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga ccgggtcacc 60  
 15 atcacctgcc gggcaagtca gggcattcgt aatgttttag gctggtacca gcagaagcca 120  
 gggaaagccc ctaagcgct gatctatgat gcgccagtt gcagagtgg cgtccatca 180  
 20 aggttcagcg gcggtggatc cgggacagag ttcactctca ccatcagcag ctgacgcct 240  
 gaagatttg ccacctatta ctgctgcag aatggtctgc agcccgcgac gtttgccag 300  
 ggcaccaaag tcgagatcaa g 321

25

<210> 203  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> 2B10\_O1F7; VH

35 <400> 203

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

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

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

50 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

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

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

60 Ala Arg Leu Tyr Gly Tyr Ala Tyr Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110

65 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

ES 2 534 085 T3

5 <210> 204  
 <211> 363  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> 2B10\_O1F7; VH  
 10  
 <400> 204  
 cagggtcaat tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60  
 15 tctgcaagg cctccggagg cacattcagc agctacgcta taagctgggt gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggctcgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaaactac 180  
 gcacagaagt tccagggcag ggtcaccatt actcgagaca aatccacgag cacagcctac 240  
 20 atggagctga gcagcctgag atctgaggac accgccgtgt attactgtgc gagactgtac 300  
 ggttacgctt actacggtgc tttgactac tggggccaag ggaccaccgt gaccgtctcc 360  
 25 tca 363  
  
 <210> 205  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 30  
 <220>  
 <223> 2B10\_6H10; VL  
 35 <400> 205  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 40 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Val  
 20 25 30  
 45 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile  
 35 40 45  
 50 Gln Ala Ala Thr Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 55 Gly Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 60 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asn Gly Leu Gln Pro Ala  
 85 90 95  
 65 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105  
 65 <210> 206  
 <211> 321



ES 2 534 085 T3

<212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 5 <223> 2B10\_6H10; VL

<400> 206  
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga ccgggtcacc 60  
 10 atcacctgcc gggcaagtca gggcattcgt aatgttttag gctggtacca gcagaagcca 120  
 gggaaagccc ctaagcgct gatccaggct gctaccagtt tgcagagtgg cgtccatca 180  
 15 aggttcagcg gcggtggatc cgggacagag ttcactctca ccatcagcag cttgcagcct 240  
 gaagattttg ccacctatta ctgctgcag aatggctgc agcccgcgac gtttgccag 300  
 ggcaccaaag tcgagatca g 321

20  
 <210> 207  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25  
 <220>  
 <223> 2B10\_6H10; VH

<400> 207  
 30 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1 5 10 15

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

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

45 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

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

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

60 Ala Arg Leu Tyr Gly Tyr Ala Tyr Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110

65 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 208  
 <211> 363  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

ES 2 534 085 T3

<220>  
 <223> 2B10\_6H10; VH

5 <400> 208  
 caggtgcaat tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60  
 tcctgcaagg cctccggagg cacattcagc agctacgcta taagctgggt gcgacaggcc 120

10 cctggacaag ggctcgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttgttac agcaaactac 180  
 gcacagaagt tccagggcag ggtcaccatt actgcagaca aatccacgag cacagcctac 240  
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac accgccgtgt attactgtgc gagactgtac 300

15 ggttacgctt actacggtgc ttttgactac tggggccaag ggaccaccgt gaccgtctcc 360  
 tca 363

20 <210> 209  
 <211> 605  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Fab-IL2-Fab 3F2 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)

30 <400> 209  
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

55 Ala Lys Gly Trp Phe Gly Gly Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110

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

65 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140

ES 2 534 085 T3

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

5    Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
       165            170            175

10   Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
       180            185            190

15   Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
       195            200            205

20   Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Ser Gly Gly  
       210            215            220

25   Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Pro Thr Ser  
       225            230            235            240

30   Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp  
       245            250            255

35   Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu  
       260            265            270

40   Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu  
       275            280            285

45   Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu  
       290            295            300

50   Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp  
       305            310            315            320

55   Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu  
       325            330            335

60   Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu  
       340            345            350

65   Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu  
       355            360            365

70   Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
       370            375            380

75   Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
       385            390            395            400

80   Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
       405            410            415

ES 2 534 085 T3

5 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
420 425 430

10 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
435 440 445

15 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
450 455 460

20 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
465 470 475 480

25 Ala Lys Gly Trp Phe Gly Gly Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
485 490 495

30 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
500 505 510

35 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
515 520 525

40 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
530 535 540

45 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
545 550 555 560

50 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
565 570 575

55 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
580 585 590

60 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp  
595 600 605

<210> 210  
<211> 1818  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

65 <220>  
<223> Fab-IL2-Fab 3F2 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)

gaggtgcaat tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggct cctgagact 60

tctgtgcag cctccgatt caccttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgtag cacatactac 180

gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgat 240

240

ES 2 534 085 T3

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggggtg 300  
5 tttggtggtt ttaactactg gggccaagga accctgggtca ccgtctcgag tgctagcacc 360  
aagggcccat cggctctccc cctggcacc tctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420  
gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca 480  
10 ggcgcctga ccagcggcgt gcacacctc ccggctgtcc tacagtctc aggactctac 540  
tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcaccagac ctacatctgc 600  
15 aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggataaga aagttgagcc caaatcttgt 660  
gactccggcg gaggagggag cggcggaggt ggctccggag gtggcggagc acctactca 720  
agttctaca agaaaacaca gctacaactg gagcattac tgctggattt acagatgatt 780  
20 ttgaatggaa ttaataatta caagaatccc aaactacca ggatgctcac atttaagttt 840  
tacatgcccagaagggcac agaactgaaa catcttcagt gtctagaaga agaactcaaa 900  
cctctggagg aagtgtcaaa ttagctcaa agcaaaaact ttacttaag acccagggac 960  
25 ttaatcagca atatcaacgt aatagttctg gaactaaagg gatctgaaac aacattcatg 1020  
tgtgaatatg ctgatgagac agcaaccatt gtagaattc tgaacagatg gattaccttt 1080  
30 gcccaaagca tcactcaac actgacttcc ggcggaggag gatccggcgg aggtggctct 1140  
ggcgggtggc gagaggtgca attggtggag tctgggggag gcttgggtaca gcctgggggg 1200  
tccctgagac tctcctgtgc agcctccgga ttcacctta gcagttatgc catgagctgg 1260  
35 gtccgccagg ctccagggaa ggggctggag tgggtctcag ctattagtgg tagtggtggt 1320  
agcacatact acgcagactc cgtgaaggc cggttacca tctccagaga caattccaag 1380  
40 aacacgctgt atctcagat gaacagcctg agagccgagg acacggccgt atattactgt 1440  
gcgaaagggt ggtttggtg ttttaactac tggggccaag gaaccctggt caccgtctcg 1500  
45 agtgctagca ccaagggccc atcggcttcc ccctggcac cctctccaa gagcacctct 1560  
gggggcacag cggccctggg ctgctgtgc aaggactact tcccgaacc ggtgacggtg 1620  
tcgtggaact caggcgcct gaccagcggc gtgcacacct tccggctgt cctacagtcc 1680  
50 tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgcct ccagcagctt gggcaccag 1740  
acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggataa gaaagttgag 1800  
55 cccaaatctt gtgactga 1818  
<210> 211  
<211> 605  
<212> PRT  
60 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> Fab-IL2-Fab 4G8 (constructo de fusi3n cadena pesada-citoquina)  
65 <400> 211

ES 2 534 085 T3

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

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

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

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

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

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

30     Ala Lys Gly Trp Leu Gly Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
       100            105            110

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

40     Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
       130            135            140

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

50     Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
       165            170            175

55     Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
       180            185            190

60     Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
       195            200            205

65     Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Ser Gly Gly  
       210            215            220

70     Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Pro Thr Ser  
       225            230            235            240

75     Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp  
       245            250            255

80     Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu  
       260            265            270

ES 2 534 085 T3

5 Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu  
 275 280 285

10 Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu  
 290 295 300

15 Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp  
 305 310 315 320

20 Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu  
 340 345 350

25 Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu  
 355 360 365

30 Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
 370 375 380

35 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 385 390 395 400

40 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 405 410 415

45 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 420 425 430

50 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 435 440 445

55 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 450 455 460

60 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 465 470 475 480

65 Ala Lys Gly Trp Leu Gly Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 485 490 495

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 500 505 510

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 515 520 525

# ES 2 534 085 T3

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 530 535 540

5 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 545 550 555 560

10 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 565 570 575

15 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 580 585 590

20 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp  
 595 600 605

25 <210> 212  
 <211> 1818  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 gaggtgcaat tgttgagtc tgggggagc tgggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tctgtgcag cctccgatt caccttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgtag cacatactac 180  
 35 gcagactccg tgaagggccg gttcacatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggtgg 300  
 40 ctggtaatt ttgactactg gggccaagga accctggta ccgtctcgag tgctagcacc 360  
 aaggcccat cgttctccc cctggcacc tctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420  
 gccctgggct gcctgtcaa ggactactc cccgaaccgg tgacggtgac gtggaactca 480  
 45 ggcgccctga ccagcggcgt gcacacctc cggctgtcc tacagtctc aggactctac 540  
 tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttg gcaccagac ctacatctgc 600  
 50 aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggataaga aagttgagcc caaatctgt 660  
 gactccggcg gaggaggag cggcggaggt ggctccggag gtggcggagc acctactca 720  
 agttctaca agaaaacaca gctacaactg gagcattac tgctggatt acagatgatt 780  
 55 ttgaatggaa ttaataatta caagaatccc aaactacca ggtgctcac atttaagtt 840  
 tacatgccc agaagggcac agaactgaaa catctcagt gtctagaaga agaactcaa 900  
 60 cctctggagg aagtgctaa tttagctca agcaaaaact ttcacttaag acccaggac 960  
 ttaatcagca atatcaactg aatagttctg gaactaaagg gatctgaaac aacatcatg 1020  
 65 tgtgaatatg ctgatgagac agcaaccatt gtagaattc tgaacagatg gattacctt 1080  
 gcccaaagca tcatctcaac actgacttcc ggcggaggag gatccggcgg aggtggctct 1140



ES 2 534 085 T3

ggcggtggcg gagaggtgca attgttgag tctgggggag gcttgggtaca gcctgggggg 1200  
 5 tccctgagac tctcctgtgc agcctccgga ttcacctta gcagttatgc catgagctgg 1260  
 gtccgccagg ctccagggaa ggggctggag tgggtctcag ctattagtg tagtggtggt 1320  
 agcacatact acgcagactc cgtgaagggc cggttcacca tctccagaga caattccaag 1380  
 10 aacacgctgt atctgcagat gaacagcctg agagccgagg acacggccgt atattactgt 1440  
 gcgaaaggtt ggctgggtaa tttgactac tggggccaag gaacctggt caccgtctcg 1500  
 15 agtgctagca ccaagggccc atcgtcttc ccctggcac cctcctcaa gagcacctct 1560  
 gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tcccgaacc ggtgacggtg 1620  
 tctggaact caggcgcctt gaccagcggc gtgcacacct tcccggtgt cctacagtcc 1680  
 20 tcaggactct actcctcag cagcgtggtg accgtgcctt ccagcagctt gggcaccag 1740  
 acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggataa gaaagttgag 1800  
 25 cccaaatctt gtgactga 1818  
 <210> 213  
 <211> 605  
 <212> PRT  
 30 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Fab-IL2-Fab 3D9 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)  
 35 <400> 213  
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 40 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
 45 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 50 Ser Ala Ile Gly Val Ser Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 55 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 60 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 65 Ala Lys Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 65 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125

ES 2 534 085 T3

5 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
130 135 140

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

15 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
165 170 175

20 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
180 185 190

25 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
195 200 205

30 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Ser Gly Gly  
210 215 220

35 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Pro Thr Ser  
225 230 235 240

40 Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp  
245 250 255

45 Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu  
260 265 270

50 Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu  
275 280 285

55 Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu  
290 295 300

60 Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp  
305 310 315 320

65 Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu  
325 330 335

70 Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu  
340 345 350

75 Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu  
355 360 365

80 Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
370 375 380

ES 2 534 085 T3

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 385 390 395 400

5 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 405 410 415

10 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 420 425 430

15 Ser Ala Ile Gly Val Ser Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 435 440 445

20 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 450 455 460

25 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 465 470 475 480

30 Ala Lys Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 485 490 495

35 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 500 505 510

40 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 515 520 525

45 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 530 535 540

50 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 545 550 555 560

55 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 565 570 575

60 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 580 585 590

65 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp  
 595 600 605

<210> 214  
 <211> 1818  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Fab-IL2-Fab 3D9 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)

65 <400> 214  
 gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 247

ES 2 534 085 T3

tctgtgcag cctccggatt caccttagc agttatgcta tgagctgggt cgcagact 120  
 5 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attggtgta gtactgtag cacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggttgg 300  
 10 ctgggtcctt ttgactactg gggccaagga accctgttca ccgtctcgag tgctagcacc 360  
 aagggcccat cggcttccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420  
 15 gccctgggct gcctgtgtaa ggactactc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480  
 ggcgccctga ccagcggcgt gcacacctc ccggctgtcc tacagtctc aggactctac 540  
 tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcaccagac ctacatctgc 600  
 20 aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggataaga aagttgagcc caaatcttgt 660  
 gactccggcg gaggaggag cggcggaggt ggctccggag gtggcggagc acctactca 720  
 25 agttctacaa agaaaacaca gctacaactg gagcatttac tgctggattt acagatgatt 780  
 ttgaatggaa ttaataafta caagaatccc aaactacca ggatgctcac atttaagttt 840  
 tacatgccc aagaaggccac agaactgaaa catctcagt gtctagaaga agaactcaa 900  
 30 cctctggagg aagtgtctaaa tttagctcaa agcaaaaact ttacttaag acccagggac 960  
 ttaatcagca atatcaactg aatagtctg gaactaaagg gatctgaaac aacattcatg 1020  
 35 tgtgaatatg ctgatgagac agcaaccatt gtagaattc tgaacagatg gattacctt 1080  
 gcccaaagca tcatctcaac actgacttcc ggcggaggag gatccggcgg aggtggctct 1140  
 ggcggtggcg gagaggtgca attgttggag tctgggggag gcttgggtaca gcctgggggg 1200  
 40 tccctgagac tctcctgtgc agcctccgga ttcacctta gcagttatgc tatgagctgg 1260  
 gtccgccaga ctccagggaa ggggctggag tgggtctcag ctattggtgt tagtactggt 1320  
 45 agcacatact acgcagactc cgtgaagggc cggttacca tctccagaga caattccaag 1380  
 aacacgctgt atctgcagat gaacagcctg agagccgagg acacggccgt atattactgt 1440  
 gcgaaaggtt ggctgggtcc tttgactac tggggccaag gaacctggt caccgtctcg 1500  
 50 agtgctagca ccaagggccc atcgtcttc ccctggcac cctcctcaa gagcacctct 1560  
 gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tcccgaacc ggtgacggtg 1620  
 tcgtggaact caggcgcct gaccagcggc gtgcacacct tccggctgt cctacagtcc 1680  
 55 tcaggactct actcctcag cagcgtggtg accgtgcct ccagcagctt gggcaccag 1740  
 acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggataa gaaagttgag 1800  
 60 cccaaatct gtgactga 1818

65 <210> 215  
 <211> 605  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

ES 2 534 085 T3

<220>

<223> Fab-IL2-Fab 2F11 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)

5 <400> 215

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

10

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

15

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

20

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

25

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

30

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

35

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

40

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

45

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
130 135 140

50

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

55

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
165 170 175

60

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
180 185 190

65

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
195 200 205

70

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Ser Gly Gly  
210 215 220

75

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Pro Thr Ser  
225 230 235 240

ES 2 534 085 T3

Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp  
 245 250 255

5 Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu  
 260 265 270

10 Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu  
 275 280 285

15 Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu  
 290 295 300

20 Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp  
 305 310 315 320

25 Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu  
 325 330 335

30 Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu  
 355 360 365

35 Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
 370 375 380

40 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 385 390 395 400

45 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 405 410 415

50 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 420 425 430

55 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 435 440 445

60 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 450 455 460

65 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 465 470 475 480

70 Ala Lys Trp Arg Trp Met Met Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 485 490 495

75 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 500 505 510

# ES 2 534 085 T3

5 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
     515          520          525

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
     530          535          540

10 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
     545          550          555          560

15 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
     565          570          575

20 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
     580          585          590

25 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp  
     595          600          605

30 <210> 216  
     <211> 1818  
     <212> ADN  
     <213> Secuencia artificial

35 <220>  
     <223> Fab-IL2-Fab 2F11 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)

40 <400> 216  
     gagggtgcaat tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc    60  
     tcctgtgcag cctccggatt caccttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct    120

45 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgtag cacatactac    180  
     gcagactccg tgaagggccg gttcacatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat    240  
     ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtat attactgtgc gaaatggaga    300

50 tggatgatgt ttgactactg gggccaagga accctgttca ccgtctcgag tgctagcacc    360  
     aagggcccat cggcttccc cctggcacc tctccaaga gcacctctgg gggcacagcg    420

55 gcctgggct gcctgtcaa ggactactc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca    480  
     ggcgcctga ccagcggcgt gcacacctc ccggctgtcc tacagtctc aggactctac    540  
     tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctc agcagcttgg gcaccagac ctacatctgc    600

60 aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggataaga aagttgagcc caaatctgt    660  
     gactccggcg gaggaggag cggcggaggt ggctccggag gtggcggagc acctactca    720

65 agttctacaa agaaaacaca gctacaactg gagcatttac tgctggattt acagatgatt    780  
     ttgaatgaa ttaataafta caagaatccc aaactacca ggatgctcac atttaagttt    840  
     tacatgccc aagaggccac agaactgaaa catcttcagt gtctagaaga agaactcaaa    900  
     cctctggagg aagtgtcaa tttagctcaa agcaaaaact ttacttaag acccagggac    960

ES 2 534 085 T3

ttaatcagca atatcaacgt aatagtctg gaactaaagg gatctgaaac aacattcatg 1020  
 5 tgtgaatatg ctgatgagac agcaaccatt gtagaattc tgaacagatg gattacctt 1080  
 gcccaaagca tcattcaac actgacttcc ggcggaggag gatccggcgg aggtggctct 1140  
 ggcggtgccg gagaggtgca attgttgag tctgggggag gcttggtaca gcctgggggg 1200  
 10 tccctgagac tctcctgtgc agcctccgga ttcacctta gcagttatgc catgagctgg 1260  
 gtccgccagg ctccagggaa ggggctggag tgggtctcag ctattagtg tagtggtgt 1320  
 15 agcacatact acgcagactc cgtgaagggc cggttacca tctccagaga caattccaag 1380  
 aacacgctgt atctgcagat gaacagcctg agagccgagg acaccgccgt atattactgt 1440  
 gcgaaatgga gatgatgat gttgactac tggggccaag gaacctgtg caccgtctcg 1500  
 20 agtgctagca ccaagggccc atoggtctc ccctggcac cctcctcaa gagcacctct 1560  
 gggggcacag cggcctggg ctgctggtc aaggactact tcccgaacc ggtgacggtg 1620  
 25 tctggaact caggccct gaccagcggc gtgcacacct tccggctgt cctacgtcc 1680  
 tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcaccag 1740  
 acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtgataa gaaagtgag 1800  
 30 cccaaatct gtgactga 1818

35 <210> 217  
 <211> 605  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Fab-IL2-Fab 4B3 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)  
 <400> 217

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



ES 2 534 085 T3

Ala Lys Gly Trp Leu Gly Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 10 130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 15 145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 20 165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 25 195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Ser Gly Gly  
 30 210 215 220

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Pro Thr Ser  
 35 225 230 235 240

Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp  
 245 250 255

Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu  
 260 265 270

Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu  
 45 275 280 285

Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu  
 50 290 295 300

Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp  
 55 305 310 315 320

Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu  
 325 330 335

Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu  
 60 340 345 350

Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu  
 65 355 360 365

ES 2 534 085 T3

5 Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
 370 375 380

10 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 385 390 395 400

15 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 405 410 415

20 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 435 440 445

25 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 450 455 460

30 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 465 470 475 480

35 Ala Lys Gly Trp Leu Gly Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 485 490 495

40 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 500 505 510

45 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 515 520 525

50 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 530 535 540

55 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 545 550 555 560

60 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 565 570 575

65 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 580 585 590

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp  
 595 600 605

<210> 218  
 <211> 1818  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

ES 2 534 085 T3

<220>

<223> Fab-IL2-Fab 4B3 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)

5 <400> 218  
gaggtgcaat tgttgagtc tgggggagc tgggtacagc ctggggggc cctgagactc 60  
tcctgtcagc cctccggatt caccttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120  
10 ccaggggaagg ggctggagt ggtctcagct attagtggta gtgggtgtag cacatactac 180  
gcagactccg tgaaggccg gttcacatc tccagagaca attccaagaa cacgctgat 240  
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagggtag 300  
15 ctgggtaatt ttgactactg gggccaagga accctggta ccgtctcag tgctagcacc 360  
aagggcccat cgttctccc cctggcacc tctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420  
20 gccctgggct gctgtgcaa ggactactc cccgaaccg tgacggtgtc gtggaactca 480  
ggcgccctga ccagcggcgt gcacacctc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540  
tccctcagca gcgtgtgac cgtgccctcc agcagcttg gcaccagac ctacatctgc 600  
25 aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggataaga aagttgagcc caaatctgt 660  
gactccggcg gaggaggag cggcggaggt ggctccggag gtggcggagc acctactca 720  
30 agttctacaa agaaaacaca gctacaactg gagcatttac tgctggattt acagatgatt 780  
ttgaatgaa ttaataatta caagaatccc aaactacca ggatgctcac atttaagttt 840  
tacatgcca agaaggccac agaactgaaa catcttcagt gtctagaaga agaactcaaa 900  
35 cctctggagg aagtgctaaa tttagctcaa agcaaaaact ttacttaag acccaggagc 960  
ttaatcagca atatcaact aatagttctg gaactaaagg gatctgaaac aacattcatg 1020  
40 tgtgaatatg ctgatgagac agcaaccatt gtagaattc tgaacagatg gattaccttt 1080  
gccccaaagca tcactcaac actgacttcc ggcggaggag gatccggcgg aggtggctct 1140  
ggcggtgccg gagaggtgca attgtggag tctgggggag gctgtgtaca gcctgggggg 1200  
45 tccctgagac tctctgtgc agcctccgga ttcacctta gcagttatgc catgagctgg 1260  
gtccgccagg ctccaggga ggggctggag tgggtctcag ctattagtg tagtgggtgt 1320  
50 agcacatact acgcagactc cgtgaaggc cggttacca tctccagaga caattccaag 1380  
aacacgctgt atctgcagat gaacagcctg agagccgagg acacggccgt atattactgt 1440  
gcgaaagggt ggctgggtaa tttgactac tggggccaag gaaccctggt caccgtctcg 1500  
55 agtgctagca ccaagggccc atcgtcttc ccctggcac cctcctcaa gagcacctct 1560  
gggggcacag cggccctgg ctgctgtgc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 1620  
60 tctggaact caggccct gaccagcgc gtgcacacct tccggctgt cctacagtc 1680  
tcaggactct actccctcag cagcgtggg accgtgccct ccagcagctt gggcaccag 1740  
acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtgataa gaaagttgag 1800  
65 cccaaatct gtgactga

1818

ES 2 534 085 T3

<210> 219  
<211> 993  
5 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
10 <223> Fab-IL12-Fab 4G8 (IL-12 murina; constructo de fusión cadena pesada-citoquina)

<400> 219

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

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

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

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

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

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

45 Ala Lys Gly Trp Leu Gly Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110

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

55 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
130 135 140

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

65 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
165 170 175

70 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
180 185 190

75 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
195 200 205

80 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Ser Gly Gly  
256

ES 2 534 085 T3

210            215            220  
 5 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Met Trp Glu  
 225            230            235            240  
 10 Leu Glu Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Val Asp Trp Thr Pro Asp Ala  
 245            250            255  
 15 Pro Gly Glu Thr Val Asn Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Asp  
 260            265            270  
 20 Ile Thr Trp Thr Ser Asp Gln Arg His Gly Val Ile Gly Ser Gly Lys  
 275            280            285  
 25 Thr Leu Thr Ile Thr Val Lys Glu Phe Leu Asp Ala Gly Gln Tyr Thr  
 290            295            300  
 30 Cys His Lys Gly Gly Glu Thr Leu Ser His Ser His Leu Leu Leu His  
 305            310            315            320  
 35 Lys Lys Glu Asn Gly Ile Trp Ser Thr Glu Ile Leu Lys Asn Phe Lys  
 325            330            335  
 40 Asn Lys Thr Phe Leu Lys Cys Glu Ala Pro Asn Tyr Ser Gly Arg Phe  
 340            345            350  
 45 Thr Cys Ser Trp Leu Val Gln Arg Asn Met Asp Leu Lys Phe Asn Ile  
 355            360            365  
 50 Lys Ser Ser Ser Ser Pro Pro Asp Ser Arg Ala Val Thr Cys Gly Met  
 370            375            380  
 55 Ala Ser Leu Ser Ala Glu Lys Val Thr Leu Asp Gln Arg Asp Tyr Glu  
 385            390            395            400  
 60 Lys Tyr Ser Val Ser Cys Gln Glu Asp Val Thr Cys Pro Thr Ala Glu  
 405            410            415  
 65 Glu Thr Leu Pro Ile Glu Leu Ala Leu Glu Ala Arg Gln Gln Asn Lys  
 420            425            430  
 70 Tyr Glu Asn Tyr Ser Thr Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro  
 435            440            445  
 75 Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Met Lys Pro Leu Lys Asn Ser Gln Val  
 450            455            460  
 80 Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Ser Trp Ser Thr Pro Arg Ser Tyr  
 465            470            475            480

ES 2 534 085 T3

Phe Ser Leu Lys Phe Phe Val Arg Ile Gln Arg Lys Lys Glu Lys Met  
 485 490 495  
 5  
 Lys Glu Thr Glu Glu Gly Cys Asn Gln Lys Gly Ala Phe Phe Val Glu  
 500 505 510  
 10  
 Lys Thr Ser Thr Glu Val Gln Cys Lys Gly Gly Asn Val Cys Val Gln  
 515 520 525  
 15  
 Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Asn Ser Ser Cys Ser Lys Trp Ala Cys Val  
 530 535 540  
 20  
 Pro Cys Arg Val Arg Ser Gly Gly Asp Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
 545 550 555 560  
 Gly Gly Gly Gly Ser Arg Val Ile Pro Val Ser Gly Pro Ala Arg Cys  
 565 570 575  
 25  
 Leu Ser Gln Ser Arg Asn Leu Leu Lys Thr Thr Asp Asp Met Val Lys  
 580 585 590  
 30  
 Thr Ala Arg Glu Lys Leu Lys His Tyr Ser Cys Thr Ala Glu Asp Ile  
 595 600 605  
 35  
 Asp His Glu Asp Ile Thr Arg Asp Gln Thr Ser Thr Leu Lys Thr Cys  
 610 615 620  
 40  
 Leu Pro Leu Glu Leu His Lys Asn Glu Ser Cys Leu Ala Thr Arg Glu  
 625 630 635 640  
 Thr Ser Ser Thr Thr Arg Gly Ser Cys Leu Pro Pro Gln Lys Thr Ser  
 645 650 655  
 45  
 Leu Met Met Thr Leu Cys Leu Gly Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met  
 660 665 670  
 50  
 Tyr Gln Thr Glu Phe Gln Ala Ile Asn Ala Ala Leu Gln Asn His Asn  
 675 680 685  
 55  
 His Gln Gln Ile Ile Leu Asp Lys Gly Met Leu Val Ala Ile Asp Glu  
 690 695 700  
 60  
 Leu Met Gln Ser Leu Asn His Asn Gly Glu Thr Leu Arg Gln Lys Pro  
 705 710 715 720  
 Pro Val Gly Glu Ala Asp Pro Tyr Arg Val Lys Met Lys Leu Cys Ile  
 725 730 735  
 65  
 Leu Leu His Ala Phe Ser Thr Arg Val Val Thr Ile Asn Arg Val Met  
 258

ES 2 534 085 T3

740            745            750

5    Gly Tyr Leu Ser Ser Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
       755            760            765

10    Gly Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val  
       770            775            780

15    Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr  
       785            790            795            800

20    Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly  
       805            810            815

25    Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr  
       820            825            830

30    Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys  
       835            840            845

35    Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala  
       850            855            860

40    Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Trp Leu Gly Asn Phe Asp Tyr Trp Gly  
       865            870            875            880

45    Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser  
       885            890            895

50    Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala  
       900            905            910

55    Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val  
       915            920            925

60    Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala  
       930            935            940

65    Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val  
       945            950            955            960

70    Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His  
       965            970            975

75    Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys  
       980            985            990

80    Asp

ES 2 534 085 T3

<210> 220  
 <211> 2982  
 <212> ADN  
 5 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Fab-IL12-Fab 4G8 (IL-12 murina; constructo de fusión cadena pesada-citoquina)  
 construct)

10

<400> 220

gaggtgcaat tgctggaaag cggcggagga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

agctgcgccc ccagcggctt cacctcagc agctacgcca tgtctgggt ccgccaggcc 120

15 cctggaaagg gcctggaatg ggtgtccgcc atcagcggca gcggcggcag cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggccc gttcacatc agccgggaca acagcaagaa cacctgtac 240

20 ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgccc caagggctgg 300

ctgggcaact tcgactactg gggccaggcc actctgttca cagtgtctag cgctagcacc 360

aagggcccat cgtcttccc cctggcacc tctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

25 gccctgggct gcctgtcaa ggactactc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca 480

ggcgcctga ccagcggcgt gcacacctc ccggctgtcc tacagtctc aggactctac 540

30 tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttg gcaccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggataaga aagttgagcc caaatctgt 660

gactccggcg gaggaggag cggcggaggt gctccggag gggcgggagc catgtgggag 720

35 ctgaaaagg acgtgtactt ggtggaggtg gactggacc ccgacgccc tggcgagaca 780

gtgaacctga cctgcgacac cccgaagag gacgacatca cctggaccag cgaccagcgg 840

40 cacggcgtga tcggcagcgg caagaccctg accatcaccg tgaagagtt tctggacgcc 900

ggccagtaca cctgccaca gggcggcag aactgagcc acagccacct gctgctcac 960

aagaaagaga acggcatctg gtccaccgag atctgaaga acttaagaa caagacctc 1020

45 ctgaagtgcg agggcccaa ctacagcggc cggttacct gcagctggct ggtgcagcgg 1080

aacatggacc tgaagtcaa catcaagagc agcagcagcc cccctgacag cagggccgtg 1140

50 acctcggca tggccagcct gagcggcag aaggtgacc tggaccagag ggactacgag 1200

aagtacagcg tgagctgcca ggaagatgc acctgcccc ccgccgagga aacctgccc 1260

atcgagctgg cctggaagc ccggcagcag aacaagtac agaactact taccagctc 1320

55 ttcatccggg acatcatcaa gcccgaccc cccaagaacc tgcatgata gccctgaag 1380

aacagccagg tggaggtgct ctgggagtac cctgacagct ggtccacccc cagaagctac 1440

60 ttcagcctga agttctctg gagaatccag cgaagaaaag aaaagatgaa agagacagag 1500

gaaggctgca accagaagg gcctctctc gtcgagaaaa ccagcaccga ggtgcagctc 1560

aagggcggca acgtgtcgt gcaggcccag gaccggtact acaacagcag ctgcagcaag 1620

65 tgggcctcgc tgccctcagc agtgcggtct ggccggcagc gctctggcgg cggaggaagc 1680



ES 2 534 085 T3

ggcgaggagg gcagcagagt gatccccgtg agcgggccctg cccggtgcct gagccagagc 1740  
 5 cggaacctgc tgaaaaccac cgacgacatg gtgaaaaccg ccagagagaa gctgaagcac 1800  
 tacagctgca cagccgagga catcgaccac gaggacatca cccgggacca gaccagcacc 1860  
 ctgaaaacct gctgcccct ggaactgcac aaaaacgaga gctgcctggc caccgggag 1920  
 10 acaagcagca ccaccgggg cagctgcctg cctcccaga aaacctcct gatgatgacc 1980  
 ctgtgcctgg gcagcatcta cgaggacctg aagatgtacc agaccgagtt ccaggccatc 2040  
 15 aacgcccggc tcagaaacca caatcaccag cagatcatcc tggacaaggg catgctggtc 2100  
 gccatcgagc agctgatgca gagcctgaac cacaacggcg aaacctgagc gcagaaacct 2160  
 cccgtgggag agccggacc ctaccgggtg aagatgaagc tgtgcatcct gctgcacgcc 2220  
 20 ttcagcaccg ggggtgtgac catcaaccgg gtgatgggt acctgtctc tgccggggga 2280  
 ggggatccg gcgagggtg ctctggcgt ggcggagagg tgcaattgct gaaagcggc 2340  
 ggaggactgg tcagcctgg cggcagcctg agactgagct gcgcccagc cggctcacc 2400  
 25 ttcagcagct acgcatgct ttgggtccg caggcccctg gaaagggcct ggaatgggtg 2460  
 tccgcatca gcggcagcg cggcagcacc tactacgccc acagcgtgaa gggccggtc 2520  
 30 accatcagcc gggacaacag caagaacacc ctgtacctgc agatgaacag cctgagagcc 2580  
 gaggacaccg cctgtacta ctgcgccaag ggctggctgg gcaactcga ctactgggc 2640  
 cagggcactc tggtcacagt gtctagcgt agcaccaagg gccatcgtt ctcccctg 2700  
 35 gcacctcct ccaagagcac ctctggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 2760  
 tacttcccc aaccggtgac ggtgtcgtg aactcaggcg cctgaccag cggcgtgac 2820  
 40 acctcccgg ctgtctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 2880  
 ccctcagca gcttgggac ccagacctac atctgcaacg tgaatcaca gccagcaac 2940  
 45 accaaggtgg ataagaaagt tgagccaaa tctgtgact ga 2982

<210> 221  
 <211> 603  
 <212> PRT  
 50 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Fab-IL2-Fab 28H1 (constructo de fusi3n cadena pesada-citoquina)

55 <400> 221  
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

60 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His  
 20 25 30

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

ES 2 534 085 T3

5 Ser Ala Ile Trp Ala Ser Gly Glu Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 50 55 60  
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu  
 65 70 75 80  
 10 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
 85 90 95  
 15 Lys Gly Trp Leu Gly Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
 100 105 110  
 20 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala  
 115 120 125  
 25 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu  
 130 135 140  
 30 Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly  
 145 150 155 160  
 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser  
 165 170 175  
 35 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu  
 180 185 190  
 40 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr  
 195 200 205  
 45 Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Ser Gly Gly Gly  
 210 215 220  
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Pro Thr Ser Ser  
 225 230 235 240  
 50 Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu  
 245 250 255  
 55 Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr  
 260 265 270  
 60 Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu  
 275 280 285  
 65 Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val  
 290 295 300

ES 2 534 085 T3

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu  
305 310 315 320

5 Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr  
325 330 335

10 Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe  
340 345 350

15 Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr  
355 360 365

20 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Glu  
370 375 380

25 Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser  
385 390 395 400

30 Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Ala  
405 410 415

35 Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser  
420 425 430

40 Ala Ile Trp Ala Ser Gly Glu Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
435 440 445

45 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln  
450 455 460

50 Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys  
465 470 475 480

55 Gly Trp Leu Gly Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
485 490 495

60 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro  
500 505 510

65 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val  
515 520 525

70 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala  
530 535 540

75 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly  
545 550 555 560

80 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly  
565 570 575

ES 2 534 085 T3

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys  
 580 585 590

5

Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp  
 595 600

10

<210> 222  
 <211> 1812  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> Fab-IL2-Fab 28H1 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)

20

<400> 222  
 gaagtgacgc tgctggaatc cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggatc tctgagactg 60

tctgcgccg cctccggctt caccttctcc tcccacgcca tgtcctgggt cgcacaggct 120

25

cctggcaaag gcctggaatg ggtgtccgcc atctgggctt cggcgagca gtactacgcc 180

gactctgtga agggccggtt caccatctcc cgggacaact ccaagaacac cctgtacctg 240

cagatgaact cctgcgggc cgaggacacc gccgtgtact actgtgcaa gggctggctg 300

30

ggcaactcg actactgggg acagggcacc ctggtcaccg tgtccagcgc tagcaccaag 360

ggaccctccg tgttcccct ggcccctcc agcaagtcta cctctggcg caccgccgt 420

35

ctgggctgcc tggtaagga ctactcccc gagcccgtga ccgtgtctg gaactctggc 480

gcctgacca gcggctcca caccttcca gccgtgtgc agtctccgg cctgtactcc 540

ctgtctccg tctgacctg gccctcagc tctctgggca cccagacctc catctgcaac 600

40

gtgaaccaca agccctcaa caccaagggt gacaagaagg tggaaccaa gtctgacgac 660

agtgtgggg gaggatctgg tggcggaggt tctggcggag gtggcgctcc tacatctcc 720

45

agcaccaaga aaaccagct ccagctgga catctctgc tggatctgca gatgatcctg 780

aacggcatca acaactaca gaacccaag ctgaccgga tctgacct caagttctac 840

atgcccaaga aggccaccga gctgaaacat ctgcagtgc tggaagagga actgaagcct 900

50

ctggaagagg tctgaaact ggcccagtc aagaactcc acctgaggcc tcgggacctg 960

atctccaaca tcaactgat ctgtctgga ctgaagggt cggagacaac cttcatgtgc 1020

55

gagtacgcc acgagacagc taccatctg gaattctga accggtgat cacctcgc 1080

cagtccatca tctccacct gacctcggg ggtggcggat cgggggagg gggttctggc 1140

ggaggcggag aagtgacgt gctggaatc ggcggaggcc tggtcagcc tggcggatct 1200

60

ctgagactgt cctgcgccg ctccggctc accttctct cccacgcat gtctgggtc 1260

cgacaggctc caggcaagg cctggaatg gtgtccgcca tctggcctc cggcgagcag 1320

tactacgcc actctgtgaa gggccggtc accatctccc gggacaactc caagaacacc 1380

65

ctgtacctgc agatgaact cctgcgggcc gaggacacc cgtgtacta ctgtgccaag 1440

ES 2 534 085 T3

ggctggctgg gcaactcga ctactggggc cagggcacc tggtcaccgt gtcctccgcc 1500  
 5 tctaccaagg gccctccgt gttcctctg gccccctca gcaagtctac ctctggcggc 1560  
 accgccgctc tgggctgcct ggtaaggac tacttccccg agcccgtgac cgtgtcctgg 1620  
 aactctggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttccag ccgtgctgca gtcctccggc 1680  
 10 ctgtactccc tgtctccgt cgtgaccgtg ccctccagct ctctgggcac ccagacctac 1740  
 atctgcaacg tgaaccacaa gccctccaac accaagggtg acaagaaggt ggaaccaag 1800  
 15 tctgcgact ga 1812  
 <210> 223  
 <211> 605  
 <212> PRT  
 20 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Fab-IL2-Fab 29B11 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)  
 25 <400> 223  
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 30 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
 35 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 40 Ser Ala Ile Ile Gly Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 45 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 50 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 55 Ala Lys Gly Trp Phe Gly Gly Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 60 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125  
 65 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160

ES 2 534 085 T3

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175

5 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 180 185 190

10 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205

15 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Ser Gly Gly  
 210 215 220

20 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Pro Thr Ser  
 225 230 235 240

25 Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp  
 245 250 255

30 Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu  
 275 280 285

35 Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu  
 290 295 300

40 Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp  
 305 310 315 320

45 Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu  
 325 330 335

50 Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu  
 355 360 365

55 Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
 370 375 380

60 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 385 390 395 400

65 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 405 410 415

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 420 425 430

ES 2 534 085 T3

5 Ser Ala Ile Ile Gly Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 435 440 445  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 450 455 460  
 10 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 465 470 475 480  
 15 Ala Lys Gly Trp Phe Gly Gly Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 485 490 495  
 20 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 500 505 510  
 25 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 515 520 525  
 30 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 530 535 540  
 35 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 545 550 555 560  
 40 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 565 570 575  
 45 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 580 585 590  
 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp  
 595 600 605  
 50 <210> 224  
 <211> 1818  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Fab-IL2-Fab 29B11 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)  
 55 <400> 224  
 gaagtgacgc tgctggaatc cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggatc tctgagactg 60  
 tctgcgccg cctccggctt caccttctcc tcctacgcca tgtctgggt cgcacaggct 120  
 60 cctggcaaag gcctggaatg ggtgtccgcc atcatcggt cggcggcat cacctactac 180  
 gccgactctg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac 240  
 ctgcagatga actcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc caagggtgg 300  
 65 ttccggagct tcaactactg gggacagggc accctgttca ccgtgtccag cgctagcacc 360  
 267

ES 2 534 085 T3

aagggacct ccggttccc cctggcccc tccagcaagt ctacctctgg cggcaccgcc 420  
 5 gctctgggct gcctggtaaa ggactactc cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaactct 480  
 ggcgcctga ccagcggcgt ccacacctt ccagccgtgc tgcagtctc cggcctgtac 540  
 tccctgtcct ccgctgtgac cgtgcctcc agctctctgg gcacccagac ctacatctgc 600  
 10 aacgtgaacc acaagcctc caacaccaag gtggacaaga aggtggaacc caagtcctgc 660  
 gacagtggg ggggaggatc tggggcgga ggttctggcg gaggtggcgc tcctacatcc 720  
 15 tccagacca agaaaacca gctccagctg gaacatctcc tgmtgatct gcagatgatc 780  
 ctgaacggca tcaacaacta caagaacccc aagctgacct ggatgctgac ctcaagttc 840  
 tacatgccc agaaggccac cgagctgaaa catctgcagt gcctggaaga ggaactgaag 900  
 20 cctctggaag aggtgctgaa cctggcccag tccaagaact tccacctgag gcctcgggac 960  
 ctgatctcca acatcaactg gatctgtctg gaactgaagg gctccgagac aacctcatg 1020  
 25 tgcgagtacg ccgacgagac agctaccatc gtggaattc tgaaccggtg gatcacctc 1080  
 gccagctcca tcactccac cctgacctcc ggtggtggcg gatccggggg aggggggttct 1140  
 ggcggaggcg gagaagtga gctgtggaa tccggcggag gcctggtgca gcctggcggga 1200  
 30 tctctgagac tgtctgcgc cgctccggc ttcacctct cctctatgc catgtcctgg 1260  
 gtccgacagg ctccaggcaa gggcctggaa tgggtgtccg ccatcatcgg ctccggcggc 1320  
 35 atcacctact acgcccactc tgtgaagggc cggttacca tctcccggga caactccaag 1380  
 aacaccctgt acctgcagat gaactcctg cgggccgagg acaccgccgt gtactactgt 1440  
 gccaaaggct ggttcggagg ctcaactac tggggccagg gcacctggt caccgtgtcc 1500  
 40 tccgctcta ccaagggccc ctccgtgtc cctctggccc cctccagcaa gtctacctt 1560  
 ggcggcaccg ccgctctggg ctgctgtgtc aaggactact tccccgagcc cgtgaccgtg 1620  
 45 tcttgaact ctggcgcctc gaccagcggc gtgcacacct ttccagccgt gctgcagtcc 1680  
 tccggcctgt actccctgtc ctccgtctg accgtgccct ccagctctct gggcaccag 1740  
 acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gaaggtggaa 1800  
 50 cccaagtctc gcgactga 1818

<210> 225  
 <211> 605  
 55 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Fab-IL2-Fab 19G1 (constructo de fusi3n cadena pesada-citoquina)

60 <400> 225

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 65



ES 2 534 085 T3

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

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

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

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

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

25 Ala Lys Gly Trp Phe Gly Gly Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110

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

35 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140

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

45 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175

50 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 180 185 190

55 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205

60 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Ser Gly Gly  
 210 215 220

65 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Pro Thr Ser  
 225 230 235 240

70 Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp  
 245 250 255

75 Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu  
 260 265 270

80 Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu  
 275 280 285

ES 2 534 085 T3

5 Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu  
 290 295 300  
 Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp  
 305 310 315 320  
 10 Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu  
 325 330 335  
 15 Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu  
 340 345 350  
 20 Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu  
 355 360 365  
 25 Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
 370 375 380  
 30 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 385 390 395 400  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 405 410 415  
 35 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 420 425 430  
 40 Ser Ala Ile Ile Ser Ser Gly Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 435 440 445  
 45 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 450 455 460  
 50 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 465 470 475 480  
 Ala Lys Gly Trp Phe Gly Gly Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 485 490 495  
 55 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 500 505 510  
 60 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 515 520 525  
 65 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 530 535 540

# ES 2 534 085 T3

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 545                    550                    555                    560

5 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
                   565                    570                    575

10 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
                   580                    585                    590

15 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp  
                   595                    600                    605

<210> 226  
 <211> 1818  
 <212> ADN  
 20 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Fab-IL2-Fab 19G1 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)

25 <400> 226  
 gaggtgcagc tgctcgaag cggcggagga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg    60  
 tcttgcgccg ccagcggcct cacctcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc    120  
 30 cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgcc atcatcagct ctggcggcct gacctactac    180  
 gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagaagaa cacctgtac    240  
 ctgcagatga acagcctcgc ggccgaggac accgccgtgt actactgcbc caagggatgg    300  
 35 ttcggcggct tcaactactg gggacagggc accctgttca cagtgtccag cgctagcacc    360  
 aagggaccca gcgtgttccc cctggcccc agcagcaaga gcacatctgg cggaacagcc    420  
 40 gccctgggct gcctgttcaa agactacttc cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc    480  
 ggagccctga ccagcggcgt gcacacctt ccagccgtgc tgcagagcag cggcctgtac    540  
 agcctgagca gcgtggtcac cgtgccttagc tctagcctgg gcacccagac ctacatctgc    600  
 45 aacgtgaacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aggtggaacc caagagctgc    660  
 gactccggcg gaggggatc tggcgggtga ggctccggag gcggaggcgc tctactagc    720  
 50 agtccacca agaaaacca gctccagctg gaacatctgc tgctgatct gcagatgatc    780  
 ctgaacggca tcaacaacta caagaacccc aagctgacct ggatgctgac cttaagttc    840  
 tacatgcccc agaaggccac cgaactgaaa catctgcagt gcctggaaga ggaactgaag    900  
 55 cctctggaag aggtgctgaa cctggcccag agcaagaact tccacctgag gccagggac    960  
 ctgatcagca acatcaactg gatcgtgctg gaactgaagg gcagcgagac aaccttcagt    1020  
 60 tgcgagtacg ccgacgagac agccaccatc gtggaatttc tgaaccggtg gatcaccttc    1080  
 gccagagca tcatcagcac cctgacaagc ggaggcggcg gatccggcgg aggcggatct    1140  
 ggcggaggag gcgaggtcca gctgctcga agcggcggag gactggtgca gcctggcggc    1200  
 65 agcctgagac tgtcttgcgc cgccagcggc ttcacctca gcagctacgc catgagctgg    1260

ES 2 534 085 T3

gtccgccagg cccctggcaa gggactggaa tgggtgtccg ccatcatcag ctctggcggc 1320  
 5 ctgacctact acgccgacag cgtgaagggc cggttcacca tcagccggga caacagcaag 1380  
 aacaccctgt acctgcagat gaacagcctg cgggcccagg acaccgccgt gtactactgc 1440  
 gccaaagggat ggttcggcgg ctcaactac tggggacagg gcaccctggt cacagtgtcc 1500  
 10 agcgcagca ccaagggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcacatct 1560  
 ggcggaacag ccgcctggg ctgcctggtc aaagactact tccccgagcc cgtgaccgtg 1620  
 15 tcttgaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct ttccagccgt gctgcagagc 1680  
 agcggcctgt acagcctgag cagcgtggtc accgtgccta gctctagcct gggcaccag 1740  
 acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtggaa 1800  
 20 cccaagagct gcgactga 1818

<210> 227  
 <211> 605  
 25 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Fab-IL2-Fab 20G8 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)  
 30 <400> 227

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 35 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 40 20 25 30  
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 45 35 40 45  
 Ser Ala Ile Ile Gly Ser Gly Ser Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 55 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 60 85 90 95  
 Ala Lys Gly Trp Phe Gly Gly Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 65 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125  
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140

ES 2 534 085 T3

5 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160  
  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175  
 10 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 180 185 190  
 15 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205  
 20 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Ser Gly Gly  
 210 215 220  
 25 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Pro Thr Ser  
 225 230 235 240  
 Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp  
 245 250 255  
 30 Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu  
 260 265 270  
 35 Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu  
 275 280 285  
 40 Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu  
 290 295 300  
 45 Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp  
 305 310 315 320  
 Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu  
 325 330 335  
 50 Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu  
 340 345 350  
 55 Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu  
 355 360 365  
 60 Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
 370 375 380  
 65 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 385 390 395 400

ES 2 534 085 T3

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
405 410 415

5 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
420 425 430

10 Ser Ala Ile Ile Gly Ser Gly Ser Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
435 440 445

15 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
450 455 460

20 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
465 470 475 480

Ala Lys Gly Trp Phe Gly Gly Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
485 490 495

25 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
500 505 510

30 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
515 520 525

35 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
530 535 540

40 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
545 550 555 560

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
565 570 575

45 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
580 585 590

50 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp  
595 600 605

<210> 228  
<211> 1818  
55 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Fab-IL2-Fab 20G8 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)

60 <400> 228  
gaggtgcagc tgctcgaaag cggcggagga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

65 tcttgcgcc ccagcggctt cacctcagc agctacgcca tgagctgggt cgccaggcc 120  
cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgcc atcatcggt ctggcagccg gacctactac 180  
274

ES 2 534 085 T3

gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240  
 5 ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcbc caagggatgg 300  
 ttcggggct tcaactactg gggacagggc accctgttca cagtgtccag cgctagcacc 360  
 aagggacca gcggttccc cctggcccc agcagcaaga gcacatctgg cggaacagcc 420  
 10 gccctgggct gctgtgcaaa agactacttc cccgagcccc tgaccgtgtc ctggaacagc 480  
 ggagccctga ccagcggcgt gcacaccttt ccagccgtgc tgacagcagc cggcctgtac 540  
 15 agcctgagca gcggtgtcac cgtgcctagc tctagcctgg gcaccagac ctacatctgc 600  
 aacgtgaacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aggtggaacc caagagctgc 660  
 gactccggcg gaggcggatc tggcgggtga ggctccggag gcgaggcgc tcctactagc 720  
 20 agtccacca agaaaacca gctccagctg gaacatctgc tgctggatct gcagatgatc 780  
 ctgaacggca tcaacaacta caagaacccc aagctgacct ggatgctgac cttcaagttc 840  
 25 tacatgcccc agaaggccac cgaactgaaa catctgcagt gcttgaaga ggaactgaag 900  
 cctctggaag aggtgctgaa cctggcccag agcaagaact tccacctgag gccagggac 960  
 ctgatcagca acatcaactg gatcgtgctg gaactgaagg gcagcgagac aacctcatg 1020  
 30 tgcgagtacg ccgacgagac agccaccatc gtggaatttc tgaaccgggtg gatcaccttc 1080  
 gccagagca tcatacagc cctgacaagc ggaggcggcg gatccggcgg aggcggatct 1140  
 35 ggcggaggag gcgaggtcca gctgctcgaag agcggcggag gactggtgca gcctggcggc 1200  
 agcctgagac tgtctgcbc cgccagcggc ttcacctca gcagctacgc catgagctgg 1260  
 gtccgccagg cccctggcaa gggactgga tgggtgtccg ccatcatcgg ctctggcagc 1320  
 40 cggacctact acgccgacag cgtgaagggc cggttacca tcagccggga caacagcaag 1380  
 aacacctgt acctgcagat gaacagcctg cgggcccagg acaccgccgt gtactactgc 1440  
 45 gccaaaggat ggttcggcgg cttcaactac tggggacagg gcacctgtt cacagtgtcc 1500  
 agcgcagca ccaagggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcacatct 1560  
 ggcggaacag ccgccctggg ctgcctggtc aaagactact tccccgagcc cgtgacctg 1620  
 50 tcctggaaca gcgagccct gaccagcggc gtgcacacct ttcagccgt gctgcagagc 1680  
 agcggcctgt acagcctgag cagcgtggtc accgtgccta gctctagcct gggcaccag 1740  
 55 acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtgga 1800  
 cccaagagct gcgactga 1818

60 <210> 229  
 <211> 215  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 65 <223> cadena ligera de 3F2

ES 2 534 085 T3

<400> 229

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

5

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Ser  
 20 25 30

10

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

15

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

20

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

25

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ile Met Leu Pro  
 85 90 95

30

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala  
 100 105 110

35

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser  
 115 120 125

40

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu  
 130 135 140

45

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser  
 145 150 155 160

50

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu  
 165 170 175

55

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val  
 180 185 190

60

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys  
 195 200 205

65

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215

<210> 230  
 <211> 648  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> cadena ligera de 3F2



ES 2 534 085 T3

<400> 230  
gagatcgtgc tgaccagtc ccccgccacc ctgtctctga gccctggcga gagagccacc 60  
5 ctgtctctga gagcctccca gtccgtgacc tcctcctacc tcgcctggta tcagcagaag 120  
cccgccagg ccctcggct gctgatcaac gtgggcagtc ggagagccac cggcatccct 180  
gaccggttct ccggctctgg ctccggcacc gacttcaccc tgaccatctc ccggctggaa 240  
10 cccgaggact tcgccgtga ctactccag cagggcatca tctgcccc caccttggc 300  
cagggcacca aggtgaaat caagcgtacg gtggccgctc cctccgtgtt catcttccca 360  
15 ccctccgacg agcagctgaa gtccggcacc gcctccgtcg tctgctgct gaacaactc 420  
taccctccg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg cctgcagtc cggcaactcc 480  
caggaatccg tcaccgagca ggactccaag gacagcacct actccctgct ctccaccctg 540  
20 accctgtcca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaagt gaccaccag 600  
ggcctgtcca gccctgtgac caagtcctc aaccggggcg agtgctga 648

25 <210> 231  
<211> 215  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> cadena ligera de 4G8

<400> 231

35 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
1 5 10 15

40 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Ser  
20 25 30

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

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

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

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

60 Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala  
100 105 110

65 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser  
115 120 125

ES 2 534 085 T3

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu  
 130 135 140

5 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser  
 145 150 155 160

10 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu  
 165 170 175

15 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val  
 180 185 190

20 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys  
 195 200 205

25 <210> 232  
 <211> 648  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> cadena ligera de 4G8

35 <400> 232  
 gagatcgtgc tgaccagtc ccccgccacc ctgtctctga gccctggcga gagagccacc 60  
 ctgtctctga gagctccca gtccgtgtcc cggctctacc tcgcctggta tcagcagaag 120  
 cccggccagg ccctcggt gctgatcatc ggcgcctcta ccagagccac cggcatcct 180  
 40 gaccggttct ccggctctgg ctccggcacc gacttcaccc tgaccatctc ccggctggaa 240  
 cccgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagggccagg tcatccctcc caccttggc 300  
 45 cagggcacca aggtgaaat caagcgtacg gtggccgctc cctccgtgtt catcttccca 360  
 ccctccgacg agcagctgaa gtcggcacc gcctccgtcg tgtgcctgct gaacaactc 420  
 tacccccgcg aggccaaagt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagtc cggcaactcc 480  
 50 caggaatccg tcaccgagca ggactccaag gacagcacct actccctgtc ctccaccctg 540  
 accctgtcca aggccgacta cgagaagcac aagggtgtacg cctgcgaagt gaccaccag 600  
 55 ggctgtcca gccccgtgac caagtcctc aaccggggcg agtgctga 648

60 <210> 233  
 <211> 215  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> cadena ligera de 3D9

65 <400> 233

ES 2 534 085 T3

1 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 5 20 25 30  
 5 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser  
 10 35 40 45  
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
 15 50 55 60  
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
 20 65 70 75 80  
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu  
 25 85 90 95  
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Leu Ile Pro  
 30 100 105 110  
 Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala  
 35 115 120 125  
 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser  
 40 130 135 140  
 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu  
 45 145 150 155 160  
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser  
 50 165 170 175  
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu  
 55 180 185 190  
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val  
 60 195 200 205  
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys  
 65 210 215  
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 <210> 234  
 <211> 648  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> cadena ligera de 3D9  
 <400> 234  
 gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60  
 279

ES 2 534 085 T3

ctctcttgca gggccagtca gagtgtagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120  
 5 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggagcatcca gcagggccac tggcatcca 180  
 gagaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240  
 cctgaagatt ttgagtgta ttactgtcag cagggtcagc ttattcccc tacgttcggc 300  
 10 caggggacca aagtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catctcccc 360  
 ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataactc 420  
 15 tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480  
 caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540  
 acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600  
 20 ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacagggggag agtggttag 648

25 <210> 235  
 <211> 215  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> cadena ligera de 2F11  
 <400> 235

35 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser  
 20 25 30

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

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

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

55 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Tyr Thr Pro  
 85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala  
 100 105 110

60 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser  
 115 120 125

65 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu  
 130 135 140

ES 2 534 085 T3

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser  
 145            150            155            160

5

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu  
           165            170            175

10

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val  
           180            185            190

15

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys  
           195            200            205

20

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
           210            215

<210> 236  
 <211> 648  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25

<220>  
 <223> cadena ligera de 2F11

30

<400> 236  
 gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc    60  
 ctctcttga gggccagtca gagtgtagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa    120  
 35 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggagcatcca gcagggccac tggcatcca    180  
 gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttactc tcaccatcag cagactggag    240  
 40 cctgaagatt ttgactgta ttactgtcag cagggtcagt atactcccc cacgttcggc    300  
 caggggacca aagtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttccg    360  
 45 ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataactc    420  
 tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg cctccaatc gggtactcc    480  
 caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg    540  
 50 acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag    600  
 ggctgagct cgccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttag            648

55 <210> 237  
 <211> 215  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

60 <220>  
 <223> cadena ligera de 4B3

<400> 237

65 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1            5            10            15

ES 2 534 085 T3

5 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn  
 20 25 30  
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
 35 40 45  
 10 Ile Tyr Gly Ala Tyr Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60  
 15 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu  
 65 70 75 80  
 20 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Val Ile Pro  
 85 90 95  
 25 Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala  
 100 105 110  
 30 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser  
 115 120 125  
 35 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu  
 130 135 140  
 40 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser  
 145 150 155 160  
 45 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu  
 165 170 175  
 50 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val  
 180 185 190  
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys  
 195 200 205  
 55 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215  
 60 <210> 238  
 <211> 648  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 65 <220>  
 <223> cadena ligera de 4B3  
 <400> 238  
 gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcaattact tagcctggta ccagcagaaa 120  
 282

ES 2 534 085 T3

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggcgccctaca tcagggccac tggcatcca 180  
5 gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240  
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagggtcagg ttattcccc tacgttcggc 300  
caggggacca aagtggaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttccc 360  
10 ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataactc 420  
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg cctccaatc gggtaactcc 480  
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 540  
15 acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600  
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgtag 648  
20  
<210> 239  
<211> 613  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
25  
<220>  
<223> Fab-IL2-Fab 2B10 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)  
30  
<400> 239  
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
1 5 10 15  
35 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30  
40 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45  
45 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60  
50 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
55 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
60 Ala Arg Leu Tyr Gly Tyr Ala Tyr Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly  
100 105 110  
65 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser  
115 120 125  
70 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala  
130 135 140  
75

ES 2 534 085 T3

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val  
 145            150            155            160

5 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala  
           165            170            175

10 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val  
           180            185            190

15 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His  
           195            200            205

20 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys  
           210            215            220

25 Asp Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
           225            230            235            240

30 Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
           245            250            255

35 Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
           260            265            270

40 Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
           275            280            285

45 Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
           290            295            300

50 Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu  
           305            310            315            320

55 Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
           325            330            335

60 Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
           340            345            350

65 Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile  
           355            360            365

70 Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
           370            375            380

75 Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys  
           385            390            395            400

80 Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr  
           405            410            415



ES 2 534 085 T3

5 Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly  
 420 425 430  
 Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr  
 435 440 445  
 10 Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr  
 450 455 460  
 15 Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala  
 465 470 475 480  
 20 Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Tyr Gly Tyr Ala Tyr Tyr Gly Ala Phe  
 485 490 495  
 25 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr  
 500 505 510  
 30 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser  
 515 520 525  
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu  
 530 535 540  
 35 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His  
 545 550 555 560  
 40 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser  
 565 570 575  
 45 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys  
 580 585 590  
 50 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu  
 595 600 605  
 55 Pro Lys Ser Cys Asp  
 610  
 <210> 240  
 <211> 1842  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 60 <220>  
 <223> Fab-IL2-Fab 2B10 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)  
 <400> 240  
 65 caggtgcaat tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60  
 tcctgcaagg cctccggagg cacattcagc agctacgcta taagctgggt gcgacaggcc 120  
 285

ES 2 534 085 T3

cctggacaag ggctcgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttgttac agcaaactac 180  
 5 gcacagaagt tccagggcag ggtcaccatt actgcagaca aatccacgag cacagcctac 240  
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac accgccgtgt attactgtgc gagactgtac 300  
 ggttacgctt actacggtgc ttttgactac tggggccaag ggaccaccgt gaccgtctcc 360  
 10 tcagctagca ccaagggccc atcggctctc cccttggcac cctctccaa gagcacctct 420  
 gggggcacag cggccttggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480  
 15 tcgtggaact caggcgcctt gaccagcggc gtgcacacct tcccggtgt cctacagtcc 540  
 tcaggactct actccctcag cagcgtggg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 600  
 acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggataa gaaagttgag 660  
 20 cccaaatctt gtgactccgg cggaggaggg agcggcggag gtggtccgg aggtggcggg 720  
 gcacctactt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggagcattt actgctggat 780  
 25 ttacagatga tttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc 840  
 acatttaagt tttacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatctca gtgtctagaa 900  
 gaagaactca aacctctgga ggaagtgcta aatttagctc aaagcaaaaa ctttactta 960  
 30 agaccaggg acttaacag caatatcaac gtaatagttc tggaactaaa gggatctgaa 1020  
 acaacattca tgttgaata tgctgatgag acagcaacca tttagaatt tctgaacaga 1080  
 35 tggattacct ttgcccagg catcatctca aactgactt cggcggagg aggatccggc 1140  
 ggaggtggct ctggcggtg cggacaggtg caattggtgc agtctggggc tgaggtgaag 1200  
 aagcctgggt cctcgtgtaa ggtctctgc aaggcctccg gaggcacatt cagcagctac 1260  
 40 gctataagct gggcgcgaca ggcccctgga caagggctcg agtggatggg agggatcatc 1320  
 cctatctttg gtacagcaaa ctacgcacag aagtccagg gcagggtcac cattactgca 1380  
 45 gacaaatcca cgagcacagc ctacatggag ctgagcagcc tgagatctga ggacaccgcc 1440  
 gtgtattact gtgcgagact gtacggttac gcttactacg gtgctttga ctactggggc 1500  
 caagggacca ccgtgaccgt ctctcagct agcaccaagg gccatcgggt cttcccctg 1560  
 50 gcaccctct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 1620  
 tacttcccc aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg cctgaccag cggcgtgcac 1680  
 55 acctcccgg ctgtctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 1740  
 ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcaca gcccagcaac 1800  
 accaaggtgg ataagaaagt tgagcccaaa tctgtgact ga 1842  
 60 <210> 241  
 <211> 613  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 65 <220>

ES 2 534 085 T3

<223> Fab-IL2-Fab C3B6 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)

<400> 241

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

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

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

20 Gly Ala Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

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

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

30 Ala Arg Leu Tyr Gly Tyr Ala Tyr Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110

35 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser  
 115 120 125

40 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala  
 130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val  
 145 150 155 160

45 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala  
 165 170 175

50 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val  
 180 185 190

55 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His  
 195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys  
 210 215 220

60 Asp Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
 225 230 235 240

65 Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
 245 250 255

ES 2 534 085 T3

5 Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
 260 265 270  
 Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
 275 280 285  
 10 Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
 290 295 300  
 15 Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu  
 305 310 315 320  
 20 Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
 325 330 335  
 25 Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
 340 345 350  
 30 Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile  
 355 360 365  
 Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
 370 375 380  
 35 Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys  
 385 390 395 400  
 40 Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr  
 405 410 415  
 45 Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly  
 420 425 430  
 50 Leu Glu Trp Met Gly Ala Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr  
 435 440 445  
 Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr  
 450 455 460  
 55 Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala  
 465 470 475 480  
 60 Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Tyr Gly Tyr Ala Tyr Tyr Gly Ala Phe  
 485 490 495  
 65 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr  
 500 505 510

# ES 2 534 085 T3

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser  
           515                  520                  525

5 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu  
       530                  535                  540

10 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His  
     545                  550                  555                  560

15 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser  
                   565                  570                  575

20 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys  
           580                  585                  590

25 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu  
       595                  600                  605

30 Pro Lys Ser Cys Asp  
       610

35 <210> 242  
       <211> 1842  
       <212> ADN  
       <213> Secuencia artificial

40 <220>  
       <223> Fab-IL2-Fab C3B6 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)

45 <400> 242  
       caggtgcaat tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc   60  
       tctgcaagg cctccggagg cacattcagc agctacgcta taagctgggt gcgacaggcc   120  
       cctggacaag ggctcgagt gatgggagct atcatcccga tccttggtat cgcaaactac   180  
       gcacagaagt tccagggcag ggtcaccatt actgcagaca aatccacgag cacagcctac   240  
       atggagctga gcaagcctg atctgaggac accgccgtgt attactgtgc gagactgtac   300  
       ggttacgctt actacggtgc tttgactac tggggccaag ggaccaccgt gaccgtctcc   360  
       tcagctagca ccaagggccc atcgtcttc ccctggcac cctcctcaa gagcacctct   420  
       gggggcacag cggcctggg ctgcctggc aaggactact tcccgaacc ggtgacggtg   480  
       tcgtggaact caggcgcct gaccagcggc gtgcacacct tccggctgt cctacagtcc   540  
       tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgcct ccagcagctt gggcaccag   600  
       acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggataa gaaagttgag   660  
       cccaaactct gtgactccg cgaggaggag agcggcggag gtgctccgg aggtggcgga   720  
       gcacctactt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggagcattt actgctggat   780  
       ttacagatga tttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc   840  
       acatttaagt tttacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatcttca gtgtctagaa   900

ES 2 534 085 T3

gaagaactca aacctctgga ggaagtgcta aatttagctc aaagcaaaaa cttcactta 960  
 agaccaggg actaatcag caatatcaac gtaatagttc tggaactaaa gggatctgaa 1020  
 5 acaacattca tgtgtgaata tgctgatgag acagcaacca ttgtagaatt tctgaacaga 1080  
 tggattacct ttgccc aaag catcatctca aactgactt cggcggagg aggatccggc 1140  
 10 ggaggtggct ctggcgggtg cggacaggtg caattggtgc agtctggggc tgaggtgaag 1200  
 aagcctgggt cctcggtgaa ggtctctgc aaggcctccg gaggcacatt cagcagctac 1260  
 15 gctataagct gggctgcgaca ggcccctgga caagggctcg agtggatggg agctatcatc 1320  
 ccgatcctgt glatcgcaaa ctacgcacag aagttccagg gcagggtcac cattactgca 1380  
 gacaaatcca cgagcacagc ctacatggag ctgagcagcc tgagatctga ggacaccgcc 1440  
 20 gtgtattact gtgcgagact gtacggttac gcttactacg gtgctttga ctactggggc 1500  
 caagggacca ccgtgaccgt ctctcagct agcaccaagg gccatcggg ctccccctg 1560  
 25 gcaccctct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 1620  
 tacttcccc aaccgggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg cctgaccag cggcgtgcac 1680  
 acctccccg ctgtctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 1740  
 30 ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcaca gccagcaac 1800  
 accaaggtgg ataagaaagt tgagcccaaa tctgtgact ga 1842  
  
 35 <210> 243  
 <211> 613  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 40 <220>  
 <223> Fab-IL2-Fab 6A12 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)  
  
 <400> 243  
  
 45 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1 5 10 15  
  
 50 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
  
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 55  
  
 Gly Val Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 60  
  
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 65  
  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

ES 2 534 085 T3

5 Ala Arg Leu Tyr Gly Tyr Ala Tyr Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly  
100 105 110

10 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser  
115 120 125

15 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala  
130 135 140

20 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val  
145 150 155 160

25 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala  
165 170 175

30 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val  
180 185 190

35 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His  
195 200 205

40 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys  
210 215 220

45 Asp Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
225 230 235 240

50 Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
245 250 255

55 Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
260 265 270

60 Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys  
275 280 285

65 Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys  
290 295 300

70 Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu  
305 310 315 320

75 Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu  
325 330 335

80 Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala  
340 345 350

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile  
 355 360 365

5 Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
 370 375 380

10 Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys  
 385 390 395 400

15 Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr  
 405 410 415

20 Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly  
 420 425 430

25 Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr  
 450 455 460

30 Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala  
 465 470 475 480

35 Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Tyr Gly Tyr Ala Tyr Tyr Gly Ala Phe  
 485 490 495

40 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr  
 500 505 510

45 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser  
 515 520 525

50 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His  
 545 550 555 560

55 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser  
 565 570 575

60 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys  
 580 585 590

65 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu  
 595 600 605

65 Pro Lys Ser Cys Asp  
 610



# ES 2 534 085 T3

<210> 244  
 <211> 1842  
 5 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Fab-IL2-Fab 6A12 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)

10 <400> 244  
 cagggtcaat tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60  
 15 tcctgcaagg cctccggagg cacattcagc agctatgcta taagctgggt gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggctcgagtg gatgggagtg atcatcccta tccttggtac cgcaaactac 180  
 gcacagaagt tccagggcag ggtcaccatt actgcagaca aatccacgag cacagcctac 240  
 20 atggagctga gcagcctgag atctgaggac accgccgtgt attactgtgc gagactgtac 300  
 ggttacgctt actacggtgc tttgactac tggggccaag ggaccaccgt gaccgtctcc 360  
 tcagctagca ccaagggccc atcggcttc ccctggcac cctctcaa gagcacctct 420  
 25 gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480  
 tcgtggaact caggcgcct gaccagcggc gtgcacacct tcccggtgt cctacagtcc 540  
 30 tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcaccag 600  
 acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggataa gaaagttgag 660  
 35 cccaaatctt gtgactccgg cggaggaggg agcggcggag gtggctccgg aggtggcggg 720  
 gcacctactt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggagcattt actgctggat 780  
 ttacagatga tttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc 840  
 40 acatthaagt tttacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatctca gtgtctagaa 900  
 gaagaactca aacctctgga ggaagtgcta aatttagctc aaagcaaaaa ctttactta 960  
 45 agaccaggg actfaatcag caatatcaac gtaatagttc tggaactaaa gggatctgaa 1020  
 acaacattca tgtgtgaata tgctgatgag acagcaacca ttgtagaatt tctgaacaga 1080  
 tggattacct ttgcccgaag catcatctca aactgactt ccggcggagg aggatccggc 1140  
 50 ggaggtggct ctggcgggtg cggacaggtg caattggtgc agtctggggc tgaggtgaag 1200  
 aagcctgggt cctcggtgaa ggtctcctgc aaggcctccg gaggcacatt cagcagctat 1260  
 55 gctataagct ggggtcgcaca ggcccctgga caagggtcag agtggatggg agtgcacatc 1320  
 cctatccttg gtaccgcaa ctacgcacag aagttccagg gcagggtcac cactactgca 1380  
 gacaaatcca cgagcacagc ctacatggag ctgagcagcc tgagatctga ggacaccgcc 1440  
 60 gtgtattact gtgcgagact gtacggttac gcttactacg gtgctttga ctactggggc 1500  
 caagggacca ccgtgaccgt ctctcagct agcaccaagg gccatcgggt ctccccctg 1560  
 65 gcaccctct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 1620  
 tacttccccg aaccgggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg cctgaccag cggcgtgcac 1680

ES 2 534 085 T3

accctcccgg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 1740  
 5 cctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcacia gccagcaac 1800  
 accaaggtgg ataagaaagt tgagcccaaa tcttgtgact ga 1842  
  
 <210> 245  
 10 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 15 <223> cadena ligera de 2B10  
  
 <400> 245  
  
 20 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp  
 25 20 25 30  
  
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile  
 30 35 40 45  
  
 35 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
  
 40 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asn Gly Leu Gln Pro Ala  
 45 85 90 95  
  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 50 100 105 110  
  
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
 55 115 120 125  
  
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 60 130 135 140  
  
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 65 145 150 155 160  
  
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175  
  
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190

ES 2 534 085 T3

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205

5 Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

10 <210> 246  
 <211> 645  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> cadena ligera de 2B10

<400> 246  
 gatatccaga tgaccacagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga ccgggtcacc 60

20 atcacctgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtacca gcagaagcca 120  
 gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tcagagtgg cgtccatca 180  
 aggttcagcg gcagtgatc cgggacagag ttcactctca ccatcagcag cttgcagcct 240

25 gaagatttg ccacctatta ctgctgcag aatggtctgc agcccgcgac gttggccag 300  
 ggcaccaaag tcgagatcaa gcgtacggtg gctgcacat ctgtctcat ctcccgcca 360

30 tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgt gctgtctgaa taactctat 420  
 cccagagagg ccaaagtaca gtggaagtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480  
 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

35 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtac ccatcagggc 600  
 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagctcaac aggggagagt gttag 645

40 <210> 247  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> cadena ligera de D1A2

<400> 247

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

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

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

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

65

ES 2 534 085 T3

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

5    Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asn Gly Leu Gln Pro Ala  
                   85                    90                    95

10    Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
                   100                    105                    110

15    Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
                   115                    120                    125

20    Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
                   130                    135                    140

25    Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
                   145                    150                    155                    160

30    Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
                   165                    170                    175

35    Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
                   180                    185                    190

40    Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
                   195                    200                    205

45    Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
                   210

50    <210> 248  
       <211> 645  
       <212> ADN  
       <213> Secuencia artificial

55    <220>  
       <223> cadena ligera de D1A2

60    <400> 248  
       gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga ccgggtcacc    60  
       atcacctgcc gggcaagtca ggggattcgt aatgatttag gctggtacca gcagaagcca    120  
       gggaaagccc ctaagcgct gatctatgat gcttacagct tgcagagtgg cgtccatca    180  
       aggttcagcg gcggtggatc cgggacagag ttcactctca ccatcagcag cttgcagcct    240  
       gaagattttg ccacctatta ctgcttgag aatggtctgc agcccgcgac gtttgccag    300  
       ggcaccaaag tcgagatcaa gcgtacggtg gctgcacat ctgtcttcat ctcccgcca    360  
       tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtg gctgctgaa taacttctat    420  
       cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag    480  
       gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg    540

ES 2 534 085 T3

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gCGaagtCAC ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 645

5

<210> 249  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 10 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> cadena ligera de O7D8

15 <400> 249

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

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

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

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

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

40 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asn Gly Leu Gln Pro Ala  
 85 90 95

45 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110

50 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
 115 120 125

55 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160

60 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175

65 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205

ES 2 534 085 T3

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210  
 5

<210> 250  
 <211> 645  
 <212> ADN  
 10 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> cadena ligera de O7D8

15 <400> 250  
 gatatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga ccgggtcacc 60  
 atcacctgcc gggcaagtca gagcattcgt aatgttttag gctggtacca gcagaagcca 120  
 20 gggaaagccc ctaagcgct gatctatgat gtgtccagtt tgcagagtgg cgtcccatca 180  
 aggttcagcg gcggtggatc cgggacagag ttactctca ccatcagcag cttgcagcct 240  
 gaagattttg ccacctatta ctgctgcag aatggctcgc agcccgcgac gttggccag 300  
 25 ggacacaaag tcgagatcaa gcgtacggtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 360  
 tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taactctat 420  
 30 cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480  
 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag cacctgacg 540  
 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtac ccatcagggc 600  
 35 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagctcaac aggggagagt gttag 645

<210> 251  
 <211> 615  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 45 <223> Fab-IL2-Fab MHLG1 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)

<400> 251

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
 50 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr  
 55 20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 60 35 40 45

Ala Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Phe Gly Arg Tyr Tyr Ala Ala  
 50 55 60

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

ES 2 534 085 T3

5 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
     85          90          95  
 Tyr Cys Thr Thr Tyr Gly Asn Tyr Val Gly His Tyr Phe Asp His Trp  
     100          105          110  
 10 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
     115          120          125  
 15 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr  
     130          135          140  
 20 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
     145          150          155          160  
 25 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
     165          170          175  
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
     180          185          190  
 30 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn  
     195          200          205  
 35 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser  
     210          215          220  
 40 Cys Asp Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
     225          230          235          240  
 45 Gly Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu  
     245          250          255  
 His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr  
     260          265          270  
 50 Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro  
     275          280          285  
 55 Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu  
     290          295          300  
 60 Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His  
     305          310          315          320  
 65 Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu  
     325          330          335

ES 2 534 085 T3

Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr  
 340 345 350

5 Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser  
 355 360 365

10 Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
 370 375 380

15 Ser Gly Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu  
 385 390 395 400

20 Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe  
 405 410 415

25 Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys  
 420 425 430

30 Gly Leu Glu Trp Val Ala Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Phe Gly  
 435 440 445

35 Arg Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp  
 450 455 460

40 Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu  
 465 470 475 480

45 Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Thr Tyr Gly Asn Tyr Val Gly His  
 485 490 495

50 Tyr Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala  
 500 505 510

55 Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser  
 515 520 525

60 Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe  
 530 535 540

65 Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly  
 545 550 555 560

70 Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu  
 565 570 575

75 Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr  
 580 585 590

80 Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys  
 595 600 605



ES 2 534 085 T3

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp  
 610                      615

5  
 <210> 252  
 <211> 1848  
 <212> ADN  
 10 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Fab-IL2-Fab MHLG1 (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)  
 15 <400> 252  
 gaagtcagc tggaggagtc tggaggagc ttggtcaagc ctggcgggtc cctgcggctc    60  
 tctgtgcag cctccggatt cacatttagc aactattgga tgaactgggt gcggcaggct    120  
 20 cctggaaagg gcctcgagtg ggtggccgag atcagattga aatccaataa ctctggaaga    180  
 tattacgctg caagcgtgaa gggccgggtc accatcagca gagatgattc caagaacacg    240  
 ctgtacctgc agatgaacag cctgaagacc gaggatacgg ccgtgtatta ctgtaccaca    300  
 25 tacggcaact acgttgggca ctactcgac cactggggcc aagggaccac cgtcaccgtc    360  
 tccagtgcta gcaccaaggg cccatcggtc tccccctgg caccctctc caagagcacc    420  
 30 tctgggggca cagcggcctt gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg    480  
 gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtctacag    540  
 tctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag ctggggcacc    600  
 35 cagacctaca tctgaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga taagaaagtt    660  
 gagcccaaat ctgtgactc cggcggagga gggagcggcg gaggtggctc cggaggtggc    720  
 40 ggagcaccta ctcaagttc taaaagaaa acacagctac aactggagca ttactgctg    780  
 gatttacaga tgatttgaa tgaattaat aattacaaga atcccaaact caccaggatg    840  
 ctcacattta agttttacat gcccaagaag gccacagaac tgaaacatct tcagtgtcta    900  
 45 gaagaagaac tcaaactct ggaggaagtg ctaaatttag ctcaaagcaa aaactttcac    960  
 ttaagacca gggacttaat cagcaatc taaactag ttctggaact aaaggatct    1020  
 50 gaaacaacat tcatgtgta atagctgat gagacagcaa ccattgtaga atttctgaac    1080  
 agatggatta cctttgccca aagcatcctc tcaactctga ctccggcgg aggaggatcc    1140  
 55 ggcggaggtg gctctggcgg tggcggagaa gtcagctgg tggagtctgg aggaggcttg    1200  
 gtcaagcctg gcgggtcctt gcggctctcc tgtcagcct cggattcac atttagcaac    1260  
 tattgatga actgggtgcg gcaggctcct ggaaagggcc tcgagtgggt ggccgagatc    1320  
 60 agattgaaat ccaataactt cgaagatat tacctgcaa gcgtgaagg cgggttcacc    1380  
 atcagcagag atgattcaa gaacacgctg tacctgaga tgaacagcct gaagaccgag    1440  
 65 gatcggcgg tgtattactg taccacatac ggcaactacg ttgggcacta ctctgaccac    1500  
 tggggccaag ggaccaccgt caccgtctcc agtgctagca ccaagggccc atcgttctc    1560

ES 2 534 085 T3

cccctggcac cctctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgctggtc 1620  
 5 aaggactact tcccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgcctt gaccagcggc 1680  
 gtgcacacct tcccggtgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 1740  
 accgtgccct ccagcagctt gggcaccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 1800  
 10 agcaacacca aggtggataa gaaagttgag cccaatctt gtgactga 1848  
  
 <210> 253  
 <211> 214  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> cadena ligera de KV9  
 20 <400> 253  
  
 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 25 1 5 10 15  
  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn  
 30 20 25 30  
  
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile  
 35 35 40 45  
  
 Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 40 50 55 60  
  
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 45 65 70 75 80  
  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu  
 50 85 90 95  
  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 55 100 105 110  
  
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
 60 115 120 125  
  
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 65 130 135 140  
  
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160  
  
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175  
 65

ES 2 534 085 T3

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190

5 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205

10 Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 254  
 <211> 645  
 15 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> cadena ligera de KV9  
 20

<400> 254  
 gatattccagt tgaccagctc tccatccttc ctgtctgcat ctgtgggcga cccgggtcacc 60  
 atcacctgca aggccagctca gaatgtggat actaacgtgg ctggtacca gcagaagcca 120  
 25 gggcaggcac ctaggcctct gatctattcg gcatcctacc ggtacactgg cgtcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtggatc cgggacagag ttcactctca caatctcaag cctgcaacct 240  
 30 gaagatttcg caactacta ctgtcaacag tacaatagtt accctctgac gttcggcgga 300  
 ggtaccaagg tggagatcaa gcgtacggtg gctgcacat ctgttctcat ctcccgccca 360  
 tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420  
 35 cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480  
 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540  
 40 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600  
 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 645

45 <210> 255  
 <211> 615  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

50 <220>  
 <223> Fab-IL2-Fab MHLG (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)  
 <400> 255

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

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

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 65

ES 2 534 085 T3

Ala Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Phe Gly Arg Tyr Tyr Ala Ala  
50                    55                    60

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

10 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
85                    90                    95

15 Tyr Cys Thr Thr Tyr Gly Asn Tyr Val Gly His Tyr Phe Asp His Trp  
100                    105                    110

20 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
115                    120                    125

25 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr  
130                    135                    140

30 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
145                    150                    155                    160

35 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
165                    170                    175

40 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
180                    185                    190

45 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn  
195                    200                    205

50 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser  
210                    215                    220

55 Cys Asp Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
225                    230                    235                    240

60 Gly Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu  
245                    250                    255

65 His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr  
260                    265                    270

70 Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro  
275                    280                    285

75 Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu  
290                    295                    300

80 Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His  
305                    310                    315                    320

ES 2 534 085 T3

5 Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu  
 325 330 335  
 10 Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr  
 340 345 350  
 15 Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser  
 355 360 365  
 20 Ser Gly Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu  
 385 390 395 400  
 25 Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe  
 405 410 415  
 30 Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys  
 420 425 430  
 35 Gly Leu Glu Trp Val Ala Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Phe Gly  
 435 440 445  
 40 Arg Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp  
 450 455 460  
 45 Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu  
 465 470 475 480  
 50 Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Thr Tyr Gly Asn Tyr Val Gly His  
 485 490 495  
 55 Tyr Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala  
 500 505 510  
 60 Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser  
 515 520 525  
 65 Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe  
 530 535 540  
 70 Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly  
 545 550 555 560  
 75 Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu  
 565 570 575

ES 2 534 085 T3

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr  
 580 585 590

5 Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys  
 595 600 605

10 Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp  
 610 615

<210> 256  
 <211> 1848  
 15 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Fab-IL2-Fab MHLG (constructo de fusión cadena pesada-citoquina)

20 <400> 256  
 gaagtcagc tggaggagtc tggaggagc ttgtccagc ctggcgggtc cctgcggctc 60  
 tctgtgcag cctccggatt cacatttagc aactattgga tgaactgggt gcggcaggct 120  
 25 cctggaaagg gcctcgagtg ggtggccgag atcagattga aatccaataa cttcgaaga 180  
 tattacgctg caagcgtgaa gggccgggtc accatcagca gagatgattc caagaacacg 240  
 30 ctgtacctg agatgaacag cctgaagacc gaggatcag cgtgtatta ctgtaccaca 300  
 tacggcaact acgtgggca ctactcgac cactggggcc aaggaccac cgtcaccgctc 360  
 35 tccagtgcta gcaccaagg cccatcgggtc ttccccctgg caccctctc caagagcacc 420  
 tctgggggca cagcggcctt gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 480  
 gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttccggc tgcctacag 540  
 40 tctcaggac tctactcct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 600  
 cagacctaca tctgcaact gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga taagaaagt 660  
 gagcccaaat ctgtgactc cggcggagga gggagcggcg gaggtggctc cggagggtgc 720  
 45 ggagcaccta ctcaagttc tacaagaaa acacagctac aactggagca ttactgctg 780  
 gatttacaga tgatttgaa tgaattaat aattacaaga atcccaact caccaggatg 840  
 50 ctacattta agttttacat gcccaagaag gccacagaac tgaacatct tcagtgctta 900  
 gaagaagaac tcaaactct ggaggaagt ctaaatttag ctcaaagcaa aaacttcac 960  
 ttaagacca gggactaat cagcaatc aacgtaatag ttctggaact aaaggatct 1020  
 55 gaaacaacat tcattgtgga atctgctgat gagacagcaa ccattgtaga atttctgaac 1080  
 agatggatta cctttgccca aagcatcctc tcaactga cttccggcgg aggaggatcc 1140  
 60 ggcggagggt gctctggcgg tggcggagaa gtgcagctgg tggagtctgg aggaggctg 1200  
 gtccagcctg cggggtccct gcggctctcc tgtcagcct ccgattcac atttagcaac 1260  
 tattgatga actgggtgag gcaggctcct ggaaagggcc tcgagtgggt ggccgagatc 1320  
 65 agattgaaat ccaataact cggaagatat tacgctgcaa gcgtgaaggg ccggttcacc 1380

ES 2 534 085 T3

atcagcagag atgattccaa gaacacgctg tacctgcaga tgaacagcct gaagaccgag 1440  
 5 gatacggccg tgtattactg taccacatac ggcaactacg ttgggcacta cttcgaccac 1500  
 tggggccaag ggaccaccgt caccgtctcc agtgctagca ccaagggccc atcggcttcc 1560  
 cccctggcac cctcctcaa gacacacctt gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 1620  
 10 aaggactact tcccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgcctt gaccagcggc 1680  
 gtgcacacct tccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 1740  
 accgtgcctt ccagcagctt gggcaccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 1800  
 15 agcaacacca aggtggataa gaaagttgag cccaatctt gtgactga 1848

20 <210> 257  
 <211> 122  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> MHLG1; VH

<400> 257  
 30 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

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

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

45 Ala Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Phe Gly Arg Tyr Tyr Ala Ala  
 50 55 60

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

55 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
 85 90 95

60 Tyr Cys Thr Thr Tyr Gly Asn Tyr Val Gly His Tyr Phe Asp His Trp  
 100 105 110

65 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

70 <210> 258  
 <211> 366  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

75 <220>

ES 2 534 085 T3

<223> MHLG1; VH

<400> 258

5 gaagtcgagc tggaggagtc tggaggagc ttgtcaagc ctggcgggtc cctgcggctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacatttagc aactattgga tgaactgggt gcggcaggct 120  
 cctggaaagg gcctcgagtg ggtggccgag atcagattga aatccaataa cttcgaaga 180  
 10 tattacgctg caagcgtgaa gggccggttc accatcagca gagatgattc caagaacacg 240  
 ctgtacctgc agatgaacag cctgaagacc gaggatcagg ccgtgtatta ctgtaccaca 300  
 15 tacggcaact acgtgggca ctactcgac cactggggcc aagggaccac cgtcaccgtc 360  
 tccagt 366

<210> 259

20 <211> 109  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> MHLG KV9; VL

<400> 259

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

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

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

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

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

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

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

<210> 260

60 <211> 327  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> MHLG KV9; VL

<400> 260

65 gatattcagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtgggcga cccggtcacc 60  
 308



ES 2 534 085 T3

atcacctgca aggccagtca gaatgtggat actaacgtgg cttggtacca gcagaagcca 120  
 5 gggcaggcac ctaggcctct gatctattcg gcatcctacc ggtacactgg cgccccatca 180  
 aggttcagcg gcagtgatc cgggacagag ttcactctca caatctcaag cctgcaacct 240  
 gaagattcg caactacta ctgcaacag tacaatagtt accctctgac gttcggcgga 300  
 10 ggtaccaagg tggagatcaa gcgtacg 327  
  
 <210> 261  
 <211> 122  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> MHLG; VH  
 20 <400> 261  
  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 25 1 5 10 15  
  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr  
 20 25 30  
 30 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 35 40 45  
  
 Ala Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Phe Gly Arg Tyr Tyr Ala Ala  
 50 55 60  
 40 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr  
 65 70 75 80  
  
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
 85 90 95  
 45 Tyr Cys Thr Thr Tyr Gly Asn Tyr Val Gly His Tyr Phe Asp His Trp  
 100 105 110  
 50 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115 120  
  
 55 <210> 262  
 <211> 366  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 60 <220>  
 <223> MHLG; VH  
  
 <400> 262  
 65 gaagtcgacg tggaggagtc tggaggagtc tggaggagtc tggaggagtc cctgaggctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacatttagc aactattgga tgaactgggt gcggcaggct 120  
 309

ES 2 534 085 T3

cctggaagg gcctcgagtg ggtggccgag atcagattga aatccaataa ctctggaaga 180  
 tattacgctg caagcgtgaa gggccggttc accatcagca gagatgattc caagaacacg 240  
 5 ctgtacctgc agatgaacag cctgaagacc gaggatacgg ccgtgtatta ctgtaccaca 300  
 tacggcaact acgtgggca ctaactcgac cactggggcc aaggaccac cgtcaccgtc 360  
 10 tccagt 366  
  
 <210> 263  
 <211> 214  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> KV1 light chain  
 20 <400> 263  
  
 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 25  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn  
 20 25 30  
 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 35 Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 40 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 45 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu  
 85 90 95  
 50 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110  
 55 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
 115 120 125  
 60 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140  
 65 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160  
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175

ES 2 534 085 T3

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190

5 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205

10 Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 264  
 <211> 645  
 15 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> cadena ligera de KV1  
 20

<400> 264  
 gatattccagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtgggcga cccgggtcacc 60  
 atcacctgca gggccagtca gaatgtggat actaaccttag ctgtgtacca gcagaagcca 120  
 25 gggaaagcac ctaagctcct gatctattcg gcatcctacc gttacactgg cgtcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtggatc cgggacagag ttcactctca caatctcaag cctgcaacct 240  
 30 gaagatttcg caactacta ctgtcaacag tacaatagtt accctctgac gttcggcgga 300  
 ggtaccaagg tggagatcaa gcgtacggtg gctgcacat ctgttctcat ctcccgccca 360  
 tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420  
 35 cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480  
 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540  
 40 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600  
 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 645

45 <210> 265  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

50 <220>  
 <223> cadena ligera de KV7  
 <400> 265

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

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

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

ES 2 534 085 T3

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

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

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

15 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100                    105                    110

20 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
 115                    120                    125

25 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130                    135                    140

30 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145                    150                    155                    160

35 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165                    170                    175

40 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180                    185                    190

45 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195                    200                    205

50 Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

45 <210> 266  
 <211> 645  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

50 <220>  
 <223> cadena ligera de KV7

55 <400> 266  
 gatatccagt tgaccagtc tccatcctc ctgtctgcat ctgtgggcga ccgggtcacc 60

60 atcactgca aggccagtca gaatgtgat actaacgtgg cttgtacca gcagaagcca 120  
 gggaaagcac ctaagcctct gatctattcg gcatcctacc ggtacactgg cgtcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtgatc cgggacagag ttcactctca caatctcaag cctgcaacct 240

65 gaagatttcg caactfacta ctgcaacag tacaatagtt accctctgac gttcggcgga 300  
 ggtaccaagg tggagatcaa gcgtacggtg gctgcacat ctgttctcat cttcccgcca 360

70 tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

ES 2 534 085 T3

cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480  
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag cacctgacg 540  
5 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtac ccatcagggc 600  
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagctcaac aggggagagt gttag 645  
<210> 267  
10 <211> 107  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
<400> 267  
15 Asp Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly  
1 5 10 15  
20 Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn  
20 25 30  
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Glu Pro Leu Leu  
35 40 45  
25 Phe Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
50 55 60  
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser  
65 70 75 80  
30 Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu  
85 90 95  
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
35 100 105  
<210> 268  
<211> 122  
<212> PRT  
40 <213> Mus musculus  
<400> 268  
Gln Val Lys Leu Gln Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
45 1 5 10 15  
Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr  
20 25 30  
50 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45  
Ala Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Phe Gly Arg Tyr Tyr Ala Glu  
50 55 60  
55 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser  
65 70 75 80  
Ala Tyr Leu Gln Met Ile Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr  
60 85 90 95  
Tyr Cys Thr Ser Tyr Gly Asn Tyr Val Gly His Tyr Phe Asp His Trp  
100 105 110  
65 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 269  
 <211> 109  
 <212> PRT  
 5 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> KV1; VL  
 10 <400> 269  
 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 15 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 20 Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 25 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu  
 85 90 95  
 30 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr  
 100 105  
  
 <210> 270  
 <211> 327  
 35 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> KV1; VL  
 40 <400> 270  
 gatatccagt tgaccagtc tccatcctc ctgtctgcat ctgtgggcga ccgggtcacc 60  
 atcacctgca gggccagtca gaatgtggat actaacttag ctggtacca gcagaagcca 120  
 45 gggaaagcac ctaagctcct gatctattcg gcatcctacc gttacactgg cgctccatca 180  
 aggttcagcg gcagtggatc cgggacagag ttcactctca caatctcaag cctgcaacct 240  
 50 gaagatttcg caacttacta ctgtcaacag tacaatagtt accctctgac gttcggcgga 300  
 ggtaccaagg tggagatcaa gcgtacg 327  
  
 <210> 271  
 <211> 109  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 55 <220>  
 <223> KV7; VL  
 60 <400> 271  
 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 65 1 5 10 15

ES 2 534 085 T3

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

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

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

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

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

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

20 <210> 272  
 <211> 327  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> KV7; VL

<400> 272  
 gatatccagt tgaccagtc tccatcctc ctgtctgcat ctgtgggcga ccgggtcacc 60

30 atcactgca aggccagtca gaatgtgat actaacgtgg cttgtacca gcagaagcca 120  
 gggaaagcac ctaagcctct gatctattcg gcatcctacc ggtacactgg cgtcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtggatc cgggacagag ttcactctca caatctcaag cctgcaacct 240

35 gaagattcg caactfacta ctgtcaacag tacaatagtt accctctgac gttcggcgga 300  
 ggtaccaagg tggagatcaa gcgtacg 327

40 <210> 273  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> secuencia líder

<400> 273

50 Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly  
 1 5 10 15

Ala His Ser

55 <210> 274  
 <211> 57  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

60 <220>  
 <223> secuencia líder

<400> 274

65 atggactgga cctggagaat cctctcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactcc 57

<210> 275  
 <211> 57  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 5  
 <220>  
 <223> secuencia líder  
 <400> 275  
 10 atggactgga cctggaggat cctctcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactcc 57  
 <210> 276  
 <211> 22  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 15  
 <220>  
 <223> secuencia líder  
 20  
 <400> 276  
 Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp  
 1 5 10 15  
 25 Phe Pro Gly Ala Arg Cys  
 20  
 <210> 277  
 <211> 66  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 30  
 <220>  
 <223> secuencia líder  
 35  
 <400> 277  
 atggacatga gggccccgc tcagctcctg ggcctcctgc tgctctggft ccaggtgcc 60  
 40 aggtgt 66  
 <210> 278  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 45  
 <220>  
 <223> secuencia líder  
 50  
 <400> 278  
 Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly  
 1 5 10 15  
 55 Val His Ser  
 <210> 279  
 <211> 57  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 60  
 <220>  
 <223> secuencia líder  
 65  
 <400> 279



ES 2 534 085 T3

atgggatgga gctgtatcat cctcttctg gtagcaacag ctaccgggtg gcattcc 57

5 <210> 280  
<211> 57  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> secuencia líder

<400> 280  
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggctaccg ccactggagt gcattcc 57

15 <210> 281  
<211> 57  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> secuencia líder

25 <400> 281  
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtagccacag ccaccggcgt gcactct 57

**atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggctaccg ccactggagt gcattcc 57**  
**atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtagccacag ccaccggcgt gcactct 57**

## REIVINDICACIONES

1. Inmunconjugado que comprende:
- 5 (a) por lo menos una primera fracción efectora de cadena sencilla, y  
 (b) una primera y una segunda fracciones de unión a antígeno, en el que dicha fracción efectora de cadena sencilla es una citoquina seleccionada de entre el grupo que consiste de: interleuquina-2 (IL-2), factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (FEC-GM), interferón- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ) e interleuquina-12 (IL-12), en donde cada una de dichas primera y segunda fracciones de unión a antígeno es una molécula de Fab, en donde dicha primera fracción efectora de cadena sencilla comparte un enlace peptídico amino- o carboxi-terminal con dicha primera fracción de unión a antígeno, y en donde dicha segunda fracción de unión a antígeno comparte un enlace peptídico amino- o carboxi-terminal con dicha primera fracción efectora.
- 10
2. Inmunconjugado según la reivindicación 1, en el que dicho inmunconjugado consiste esencialmente de una primera fracción efectora y primera y segunda fracciones de unión a antígeno unidas mediante una o más secuencias conectoras.
- 15
3. Inmunconjugado según la reivindicación 1 o 2, en el que dicha primera molécula de Fab se une en su extremo carboxi-terminal de cadena pesada o ligera al aminoácido amino-terminal de dicha fracción efectora, y dicha fracción efectora se une en su aminoácido carboxi-terminal con el aminoácido amino-terminal de la cadena pesada o ligera de la segunda molécula de Fab.
- 20
4. Inmunconjugado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que las regiones variables de dichas primera y segunda fracciones de unión a antígeno son específicas para el mismo antígeno.
- 25
5. Inmunconjugado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que las regiones variables de dichas primera y segunda fracciones de unión a antígeno son específicas para antígenos diferentes.
- 30
6. Inmunconjugado según la reivindicación 4 ó 5, en el que dichas primera y/o segunda fracciones de unión a antígeno son específicas para un antígeno seleccionado de entre el grupo que consiste de proteína activada por fibroblastos (PAF), proteoglicano condroitín-sulfato del melanoma (PCSM), dominio A2 de la tenascina (TNC-A2), dominio A2 de la tenascina (TNC-A1) y dominio extra B de la fibronectina (DEB).
- 35
7. Inmunconjugado según la reivindicación 6, en el que dicha primera y/o segunda fracciones de unión a antígeno son específicas para el dominio A2 de la tenascina (TNC-A2) y en el que dicho inmunconjugado comprende una secuencia de región variable de cadena pesada seleccionada de entre el grupo de SEC ID nº 7, SEC ID nº 179, SEC ID nº 183, SEC ID nº 187, SEC ID nº 191, SEC ID nº 195, SEC ID nº 199, SEC ID nº 203 y SEC ID nº 207, y una secuencia de región variable de cadena ligera seleccionada de entre el grupo de SEC ID nº 3, SEC ID nº 5, SEC ID nº 177, SEC ID nº 181, SEC ID nº 185, SEC ID nº 189, SEC ID nº 193, SEC ID nº 197, SEC ID nº 201, SEC ID nº 205.
- 40
8. Inmunconjugado según la reivindicación 6, en el que dicha primera y/o segunda fracciones de unión a antígeno son específicas para la proteína activada por fibroblastos (PAF) y en el que dicho inmunconjugado comprende una secuencia de región variable de cadena pesada seleccionada de entre el grupo de: SEC ID nº 21, SEC ID nº 25, SEC ID nº 27, SEC ID nº 31, SEC ID nº 35, SEC ID nº 39, SEC ID nº 43, SEC ID nº 47, SEC ID nº 51, SEC ID nº 69, SEC ID nº 73, SEC ID nº 77, SEC ID nº 81, SEC ID nº 85, SEC ID nº 89, SEC ID nº 93, SEC ID nº 123, SEC ID nº 127, SEC ID nº 131, SEC ID nº 135, SEC ID nº 139, SEC ID nº 143, SEC ID nº 147, SEC ID nº 151, SEC ID nº 155, SEC ID nº 159, SEC ID nº 163, SEC ID nº 167, SEC ID nº 171 y SEC ID nº 175, y una secuencia de región variable de cadena ligera seleccionada de entre el grupo de: SEC ID nº 17, SEC ID nº 19, SEC ID nº 23, SEC ID nº 29, SEC ID nº 33, SEC ID nº 37, SEC ID nº 41, SEC ID nº 45, SEC ID nº 49, SEC ID nº 67, SEC ID nº 71, SEC ID nº 75, SEC ID nº 79, SEC ID nº 83, SEC ID nº 87, SEC ID nº 91, SEC ID nº 121, SEC ID nº 125, SEC ID nº 129, SEC ID nº 133, SEC ID nº 137, SEC ID nº 141, SEC ID nº 145, SEC ID nº 149, SEC ID nº 153, SEC ID nº 157, SEC ID nº 161, SEC ID nº 165, SEC ID nº 169 y SEC ID nº 173.
- 45
- 50
9. Inmunconjugado según la reivindicación 6, en el que dicha primera y/o segunda fracciones de unión a antígeno son específicas para el proteoglicano condroitín-sulfato del melanoma (PCSM) y en el que dicho inmunconjugado comprende una secuencia de región variable de cadena pesada de SEC ID nº 257 ó a la secuencia SEC ID nº 261 y una secuencia de región variable de cadena ligera de SEC ID nº 259 ó a la secuencia SEC ID nº 271.
- 55
- 60
10. Inmunconjugado según la reivindicación 1, en el que dicha citoquina es IL-2.
- 65
11. Polinucleótido aislado codificante de un fragmento del inmunconjugado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho polinucleótido codifica:
- (i) las cadenas pesadas de dicha primera y segunda fracciones de unión a antígeno y dicha primera fracción efectora,

(ii) las cadenas ligeras de dicha primera y segunda fracciones de unión a antígeno y dicha primera fracción efectora,  
o

(iii) una cadena ligera de dicha primera fracción de unión a antígeno, una cadena pesada de dicha segunda fracción de unión a antígeno y dicha primera fracción efectora.

5 12. Célula huésped que comprende el polinucleótido según la reivindicación 11.

13. Método para producir el inmunoconjugado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el método comprende cultivar la célula huésped según la reivindicación 12 bajo condiciones adecuadas para la expresión del inmunoconjugado.

10 14. Composición que comprende el inmunoconjugado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un portador farmacéutico.

15 15. Inmunoconjugado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la utilización en el tratamiento de una enfermedad en un paciente en necesidad del mismo.

16. Inmunoconjugado para la utilización según la reivindicación 15, en el que dicha enfermedad es el cáncer.

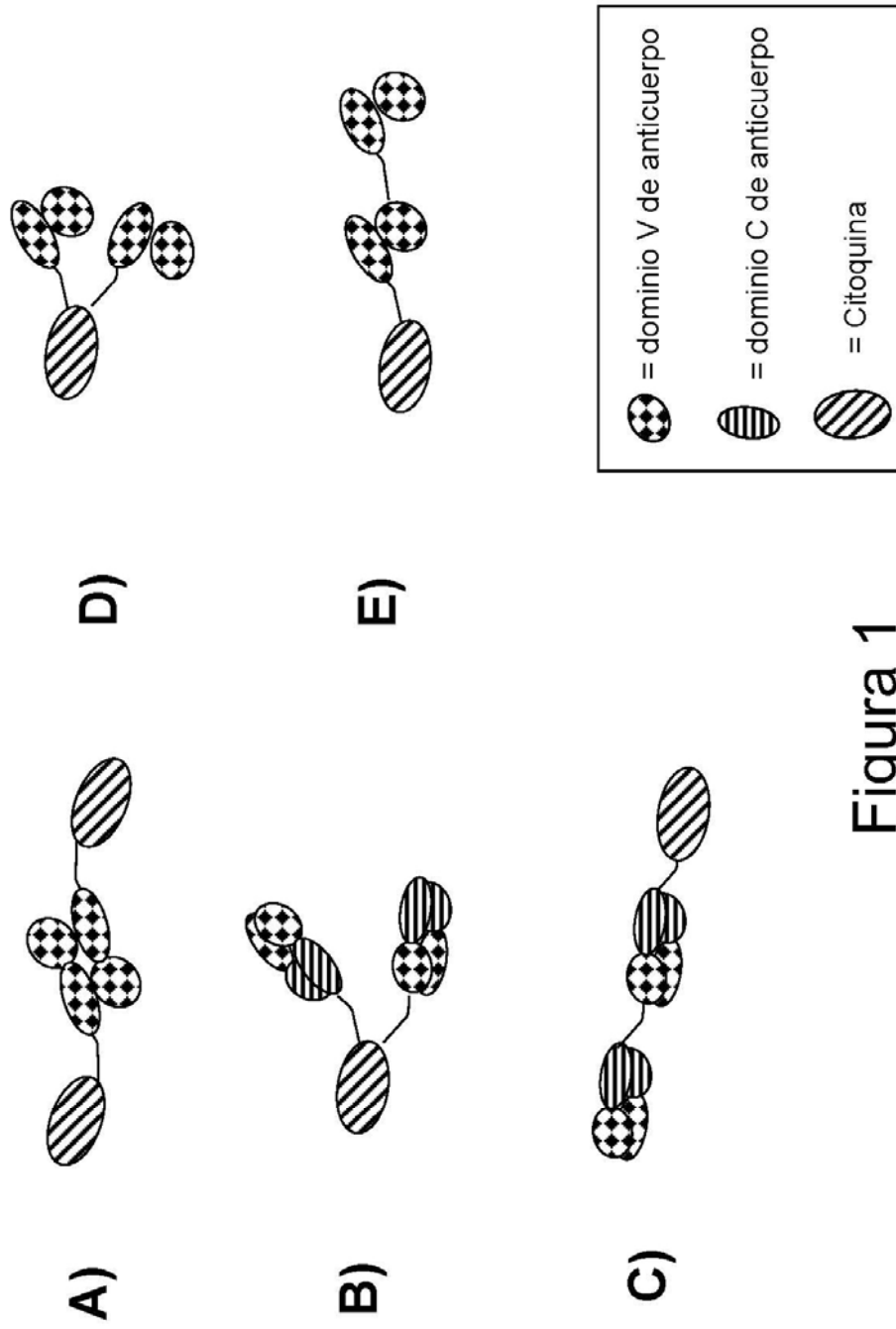


Figura 1

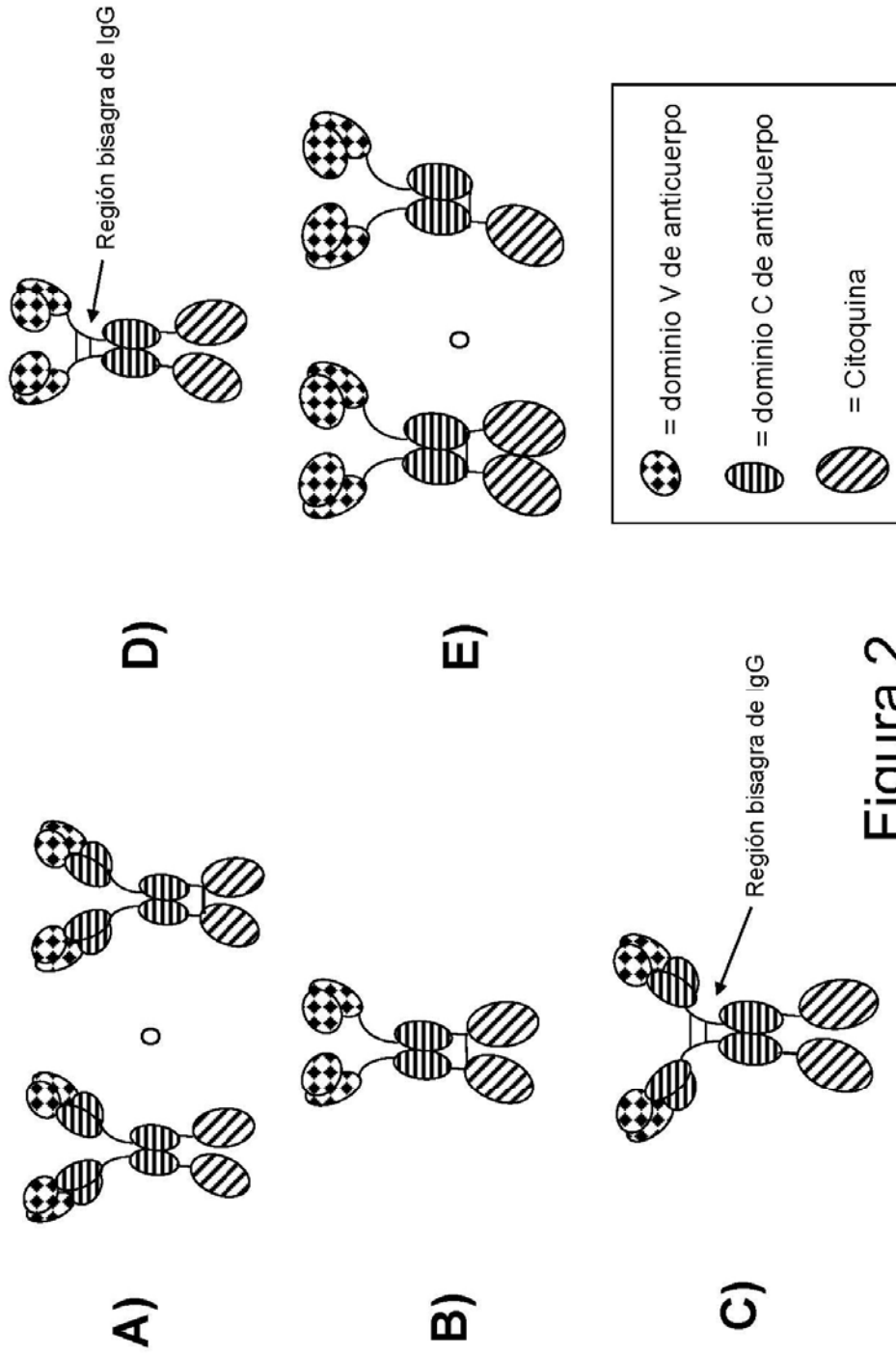


Figura 2

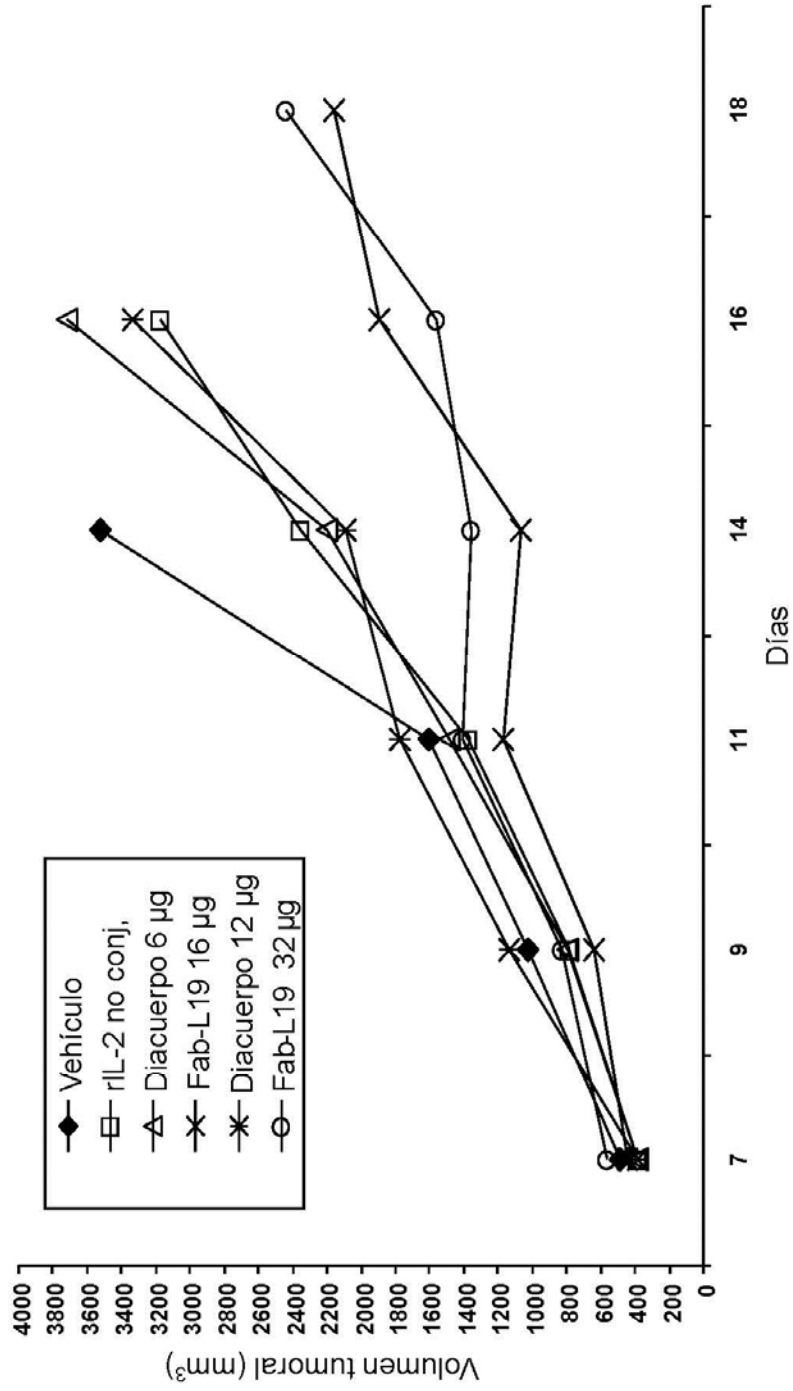


Figura 3

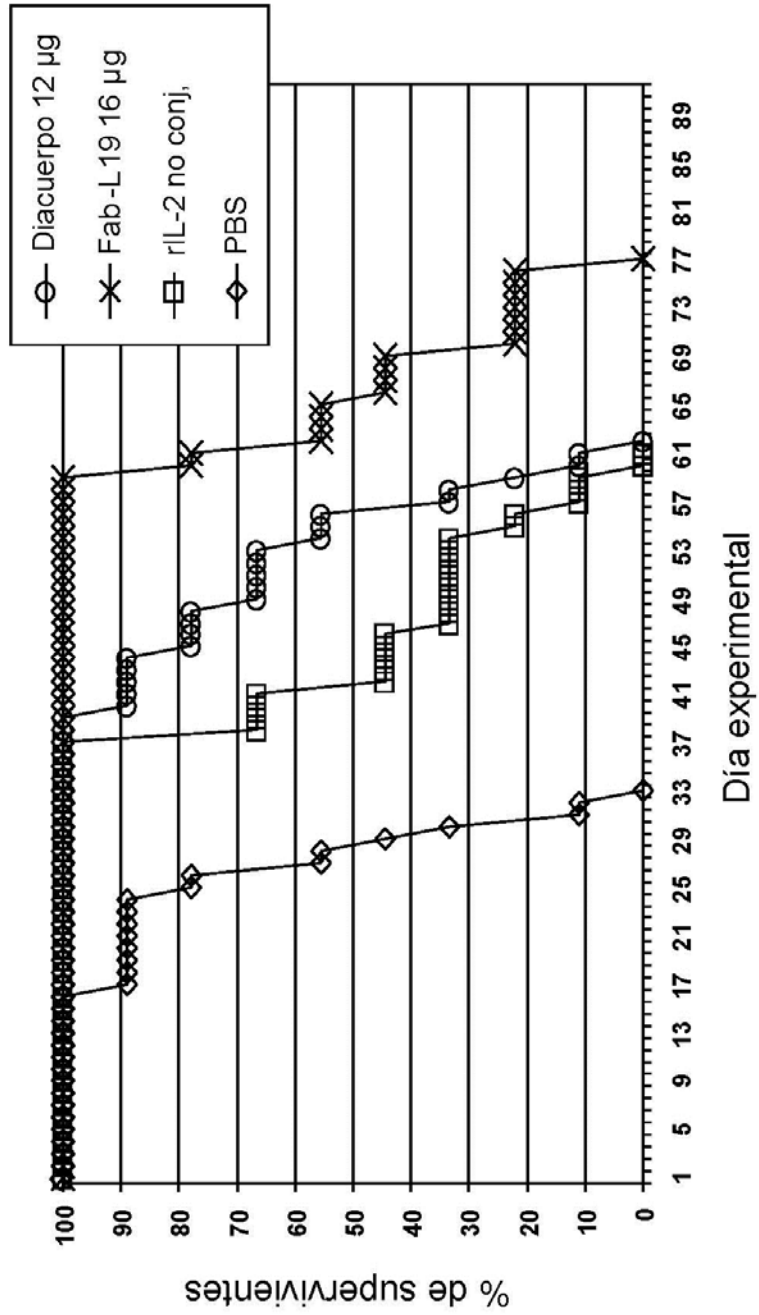


Figura 4

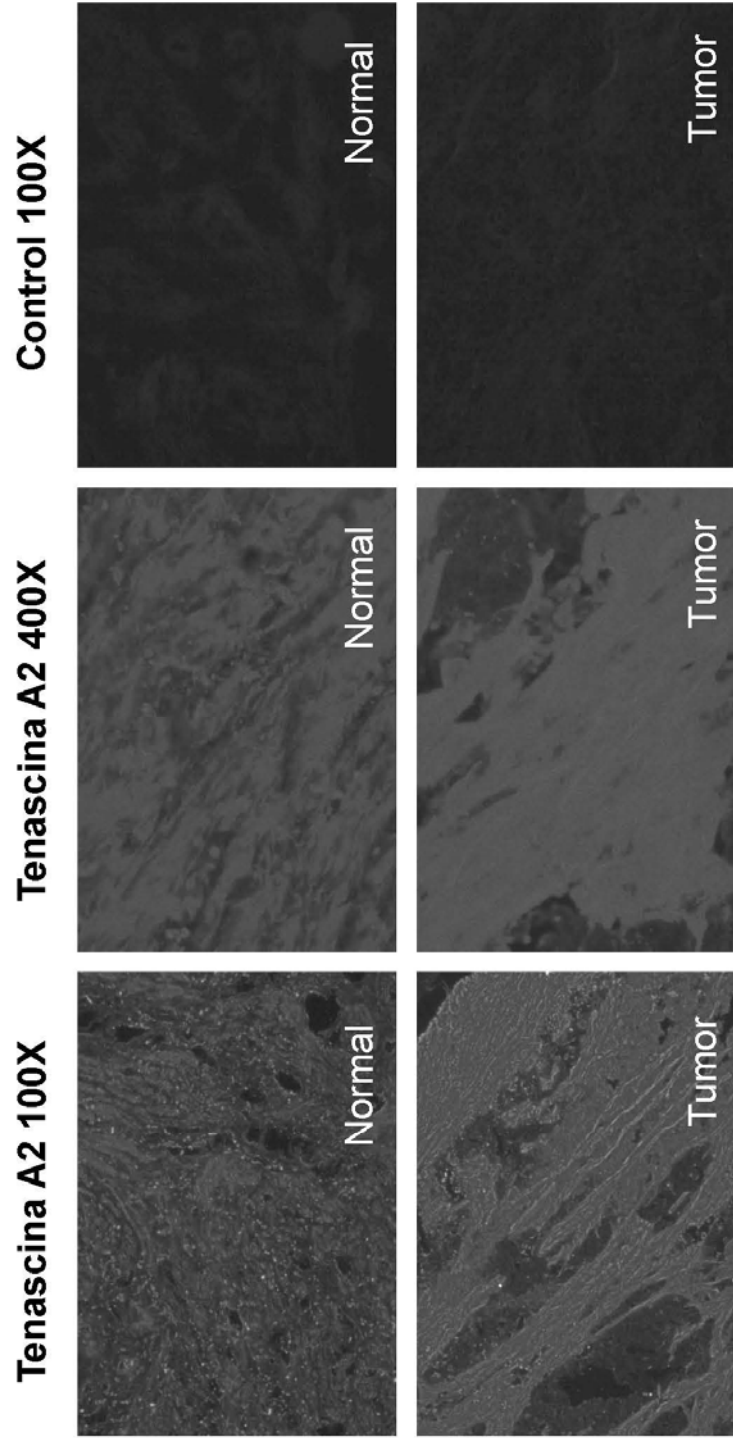


Figura 5



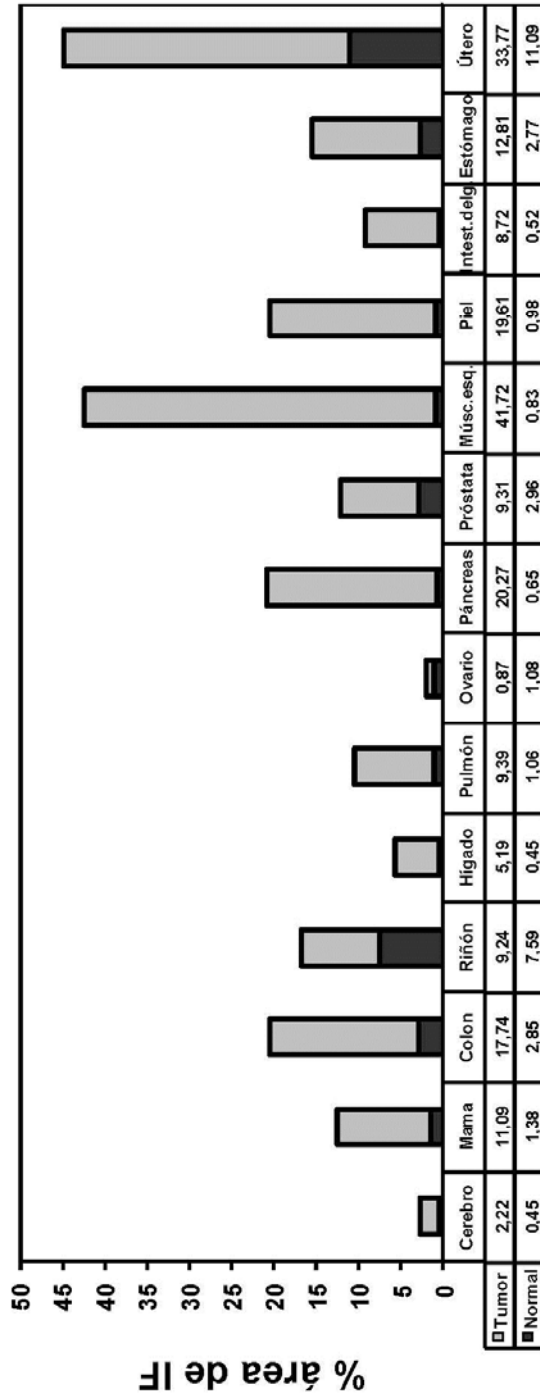


Figura 6

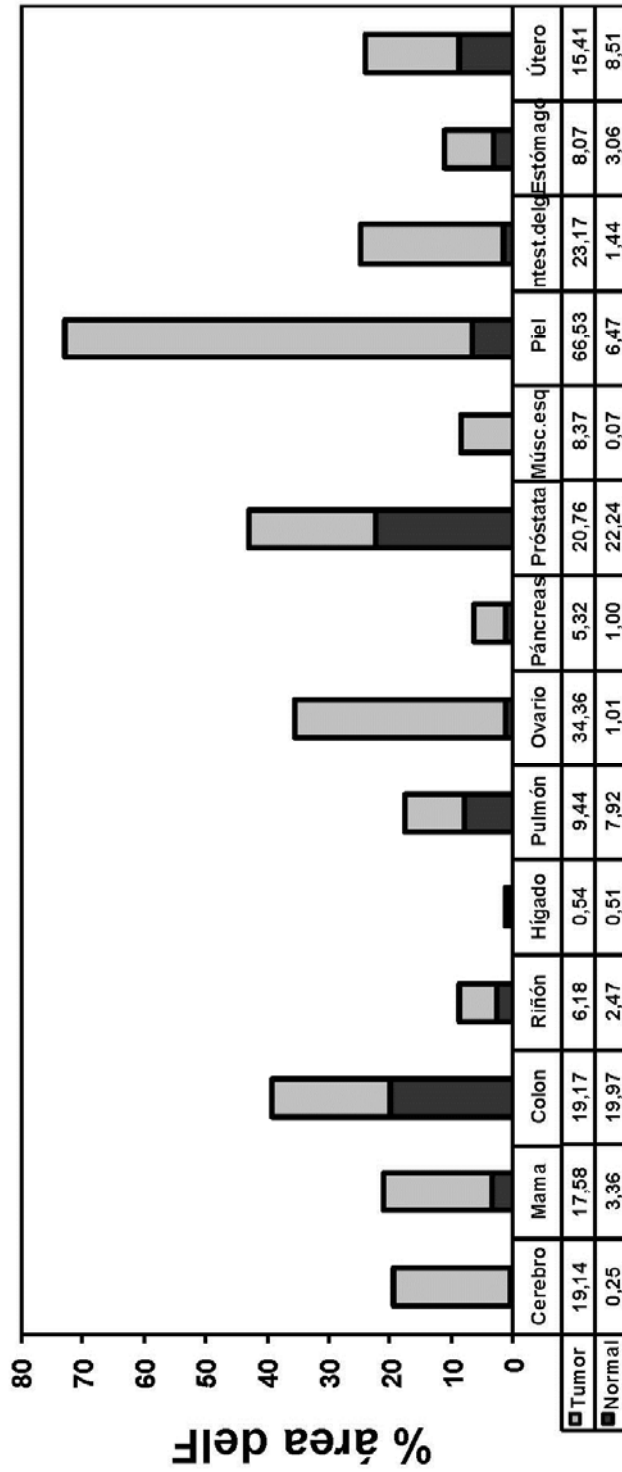


Figura 7

L19 IgG

Curva	ka (1/Ms)	kd (1/s)	K <sub>D</sub> (M)
	2,42E+06	6,37E-04	2,63E-10
Ciclo: 2	1,56 nM		
Ciclo: 3	3,125 nM		
Ciclo: 4	6,25 nM		

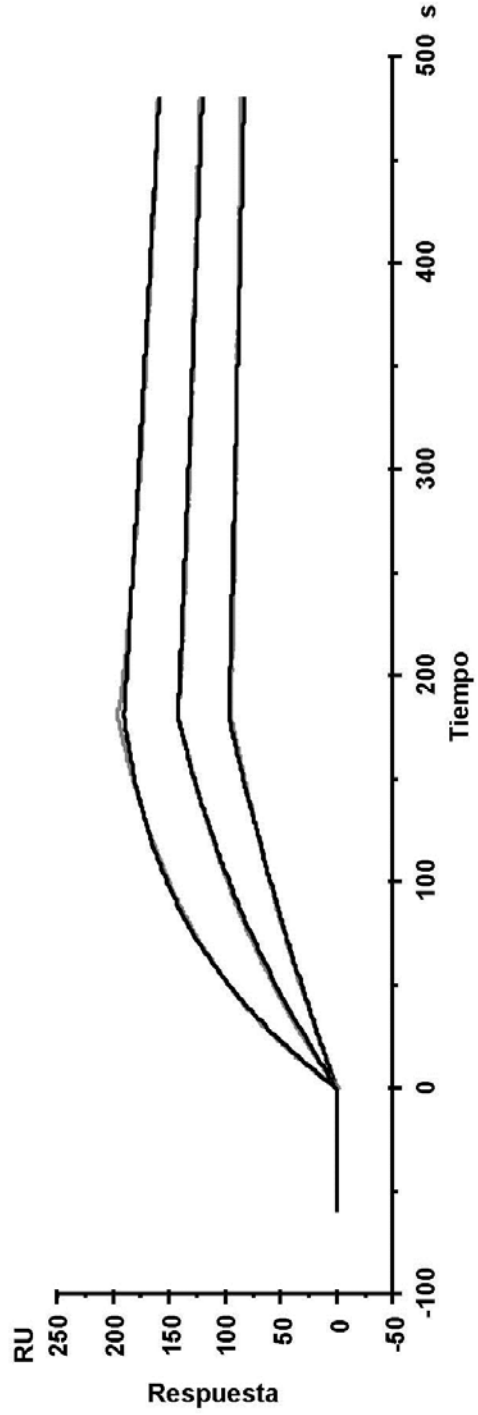


Figura 8

L19 Fab-IL2-Fab

Curva	ka (1/Ms)	kd (1/s)	K <sub>d</sub> (M)
	2,89E+06	9,04E-04	3,12E-10
Ciclo: 12	1,56 nM		
Ciclo: 13	3,125 nM		
Ciclo: 14	6,25 nM		

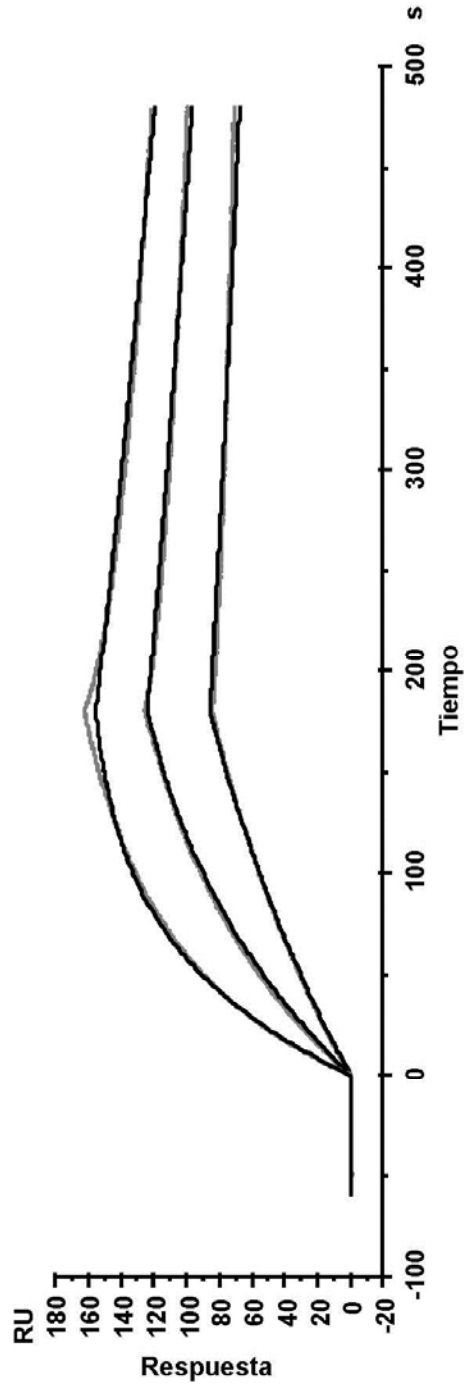
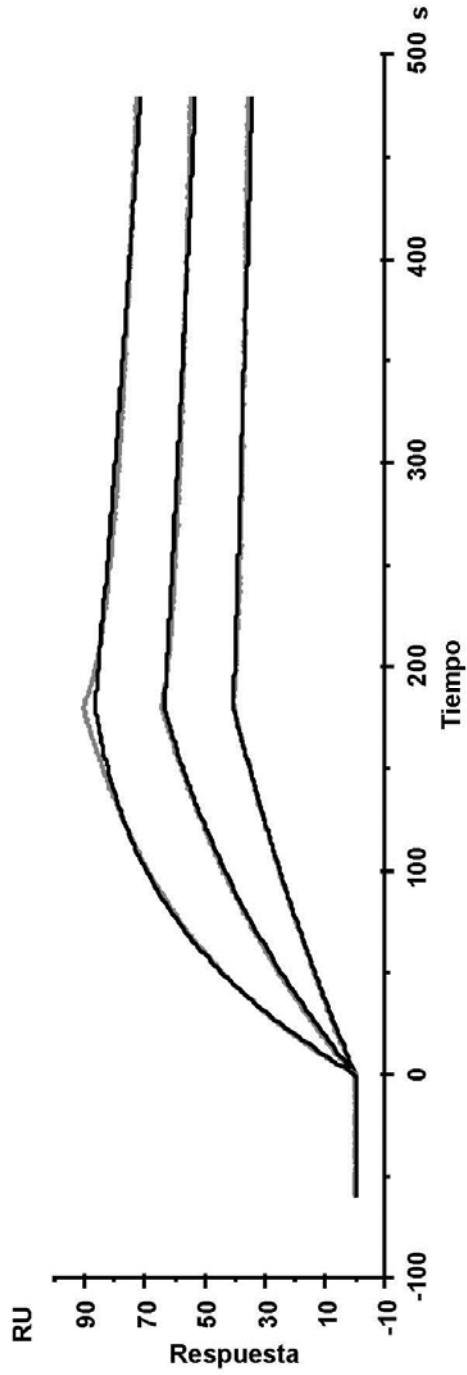


Figura 9

**8-mero de IL-2 diacuerpo L19**

Curva	ka (1/Ms)	kd (1/s)	K <sub>D</sub> (M)
	2,58E+06	6,88E-04	2,67E-10
Ciclo: 22	1,56 nM		
Ciclo: 23	3,125 nM		
Ciclo: 24	6,25 nM		



**Figura 10**

12-mero de IL-12 diacuerpo L19

Curva	ka (1/Ms)	kd (1/s)	K <sub>D</sub> (M)
	2,13E+06	7,69E-04	3,62E-10
Ciclo: 32	1,56 nM		
Ciclo: 33	3,125 nM		
Ciclo: 34	6,25 nM		

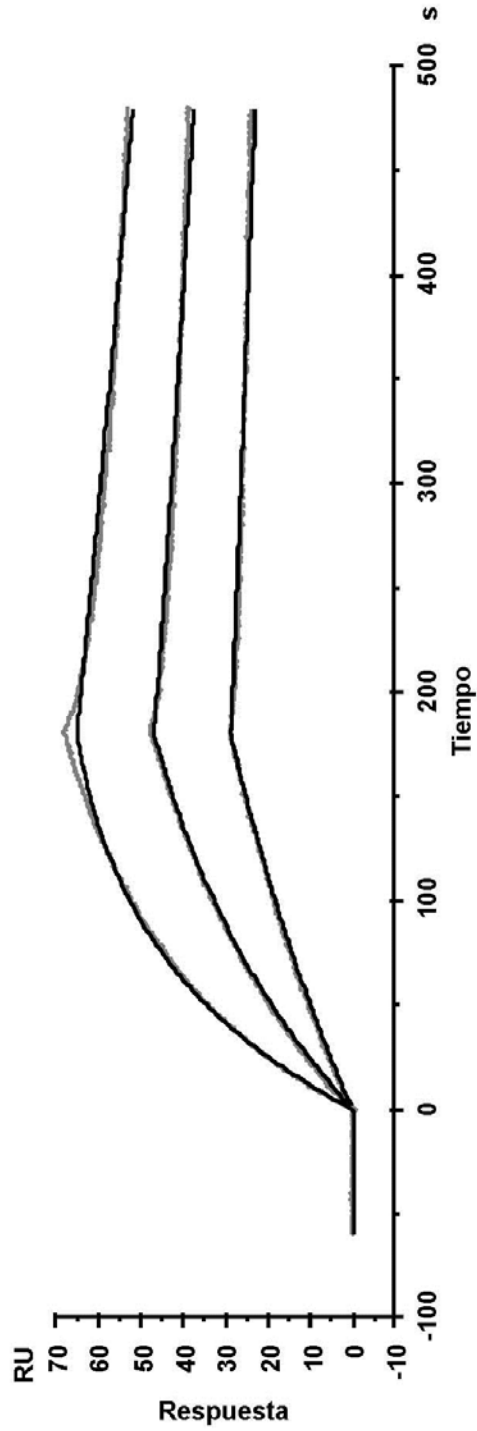
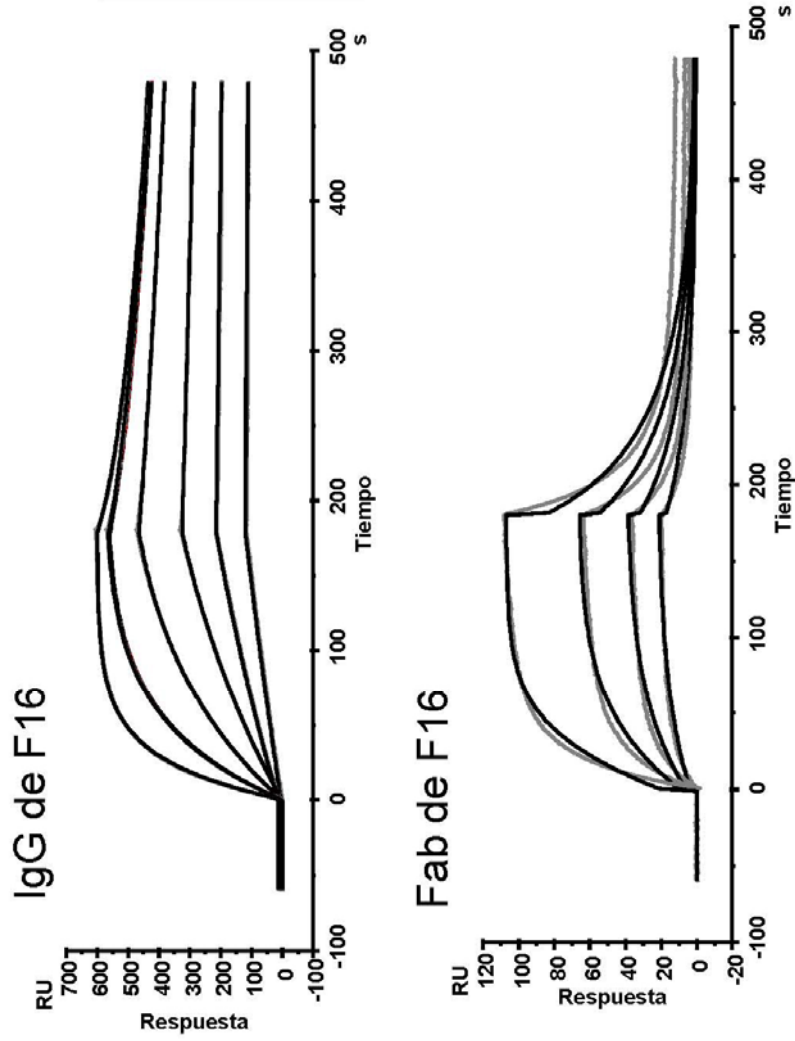


Figura 11

### Dominio A de la tenascina C inmovilizada



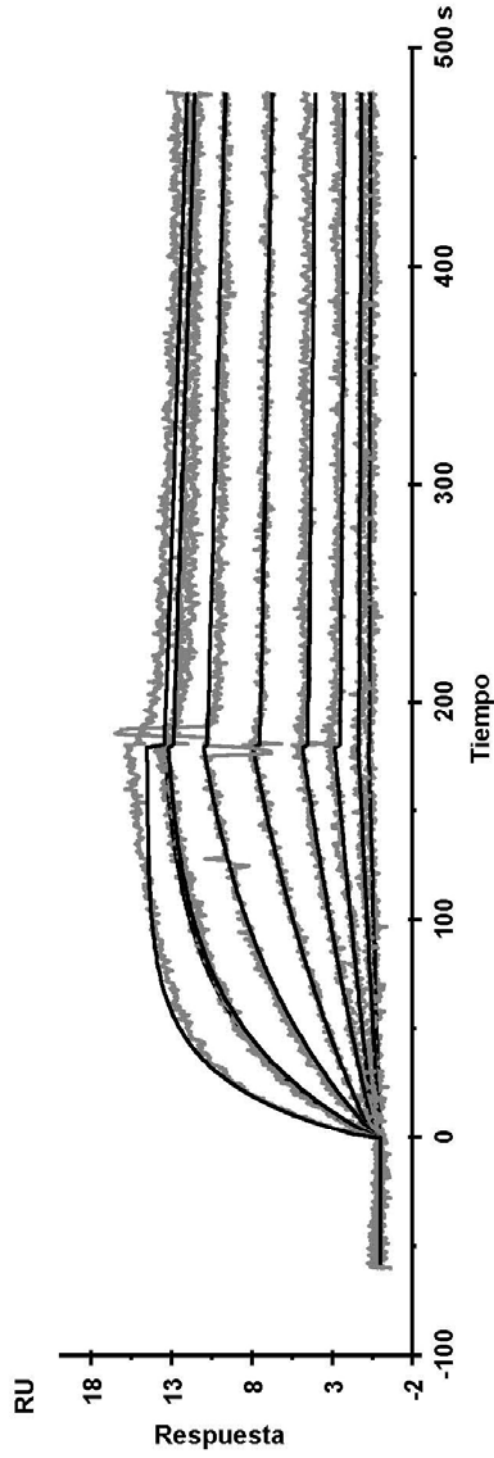
Parámetros cinéticos:

formato	Cinética 1:1
	$K_D$ aparente (M)
IgG de F16	2,6E-9
Fab de F16	5,0E-8

$K_D$  publicada = ~ 20nM

Figura 12

**Receptor de IL-2 inmovilizado ( $\beta$ gal-ybotón)**



Parámetros cinéticos:

	$k_{on}(1/Ms)$	$k_{off}(1/s)$	$K_D (M)$
IL-2	$7,45E+5$	$3,69E-4$	$4,95E-10$

$K_D$  publicada =  $\sim 1nM$

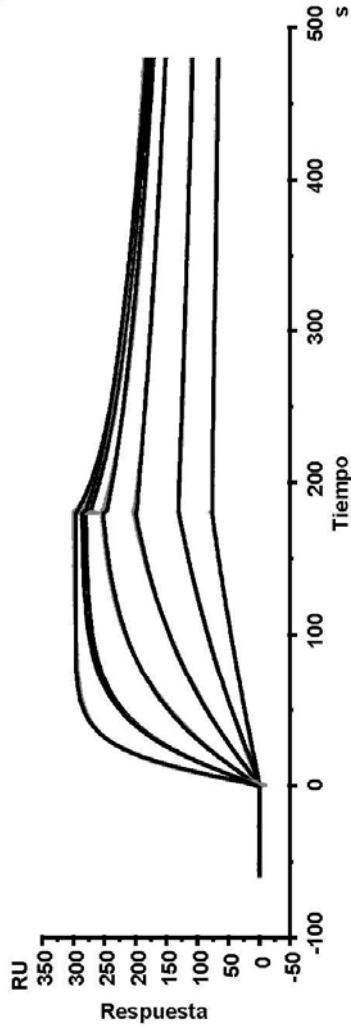
Figura 13



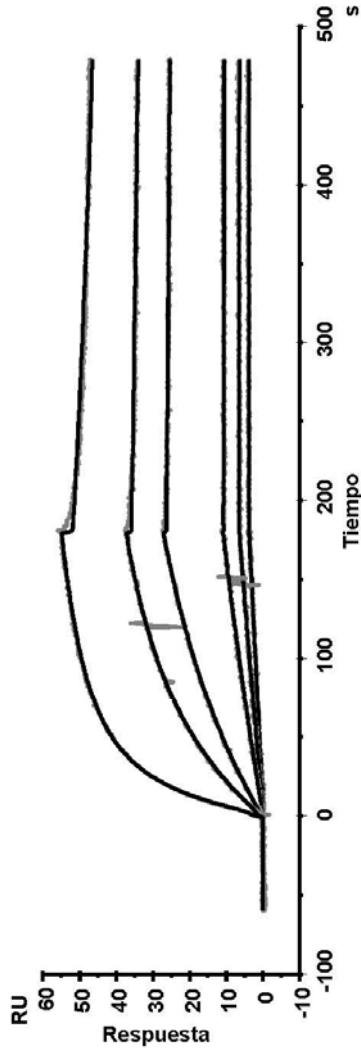


F16 diacuerpo IL-2

Dominio A1 de TNC



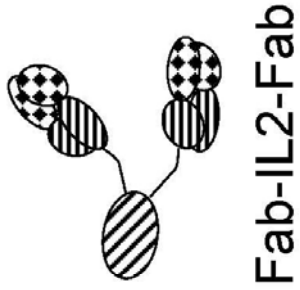
IL-2R



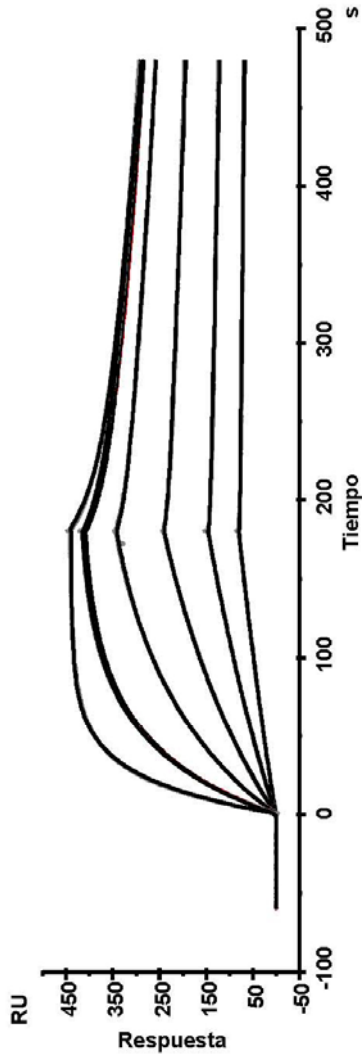
Parámetros cinéticos:

	$K_D$ aparente (M)
TNCA1	5E-9
IL-2R	8,1E-10

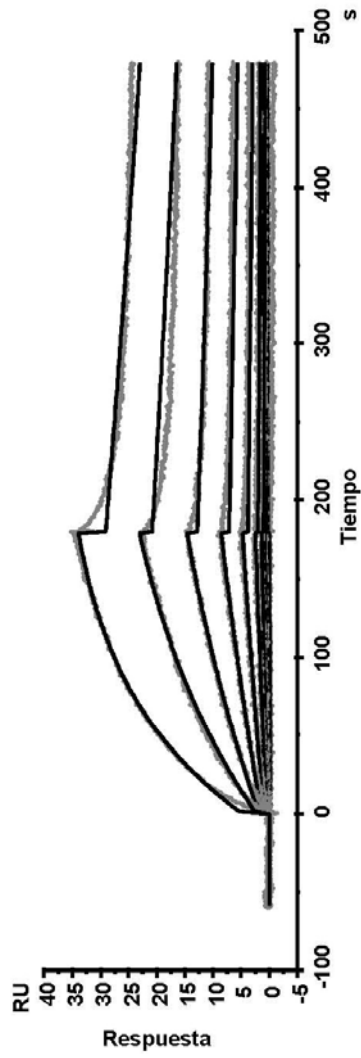
Figura 14



Dominio A1 de TNC



IL-2R



Parámetros cinéticos:

	$K_D$ aparente (M)
TNC A1	4,8E-9
IL-2R	7,4E-9

Figura 15

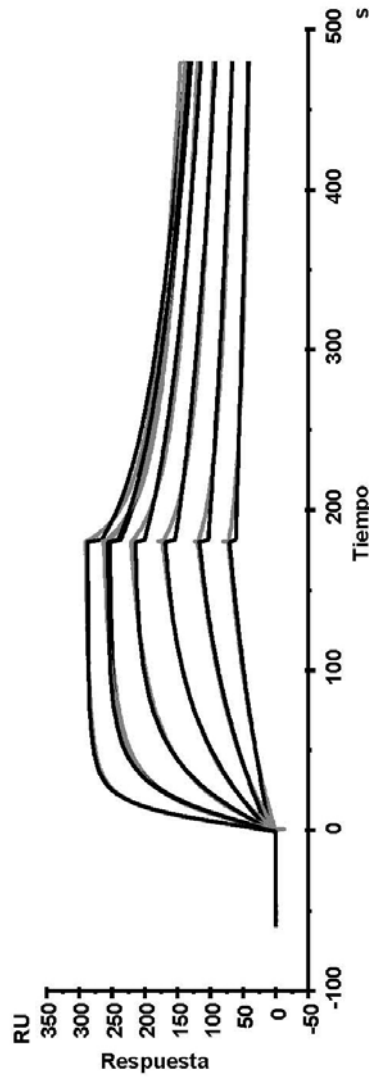


scFv-IL2-scFv

Parámetros cinéticos:

	$K_D$ aparente (M)
TNC A1	1,15E-8
IL-2R	2,5E-9

Dominio A1 de TNC



IL-2R

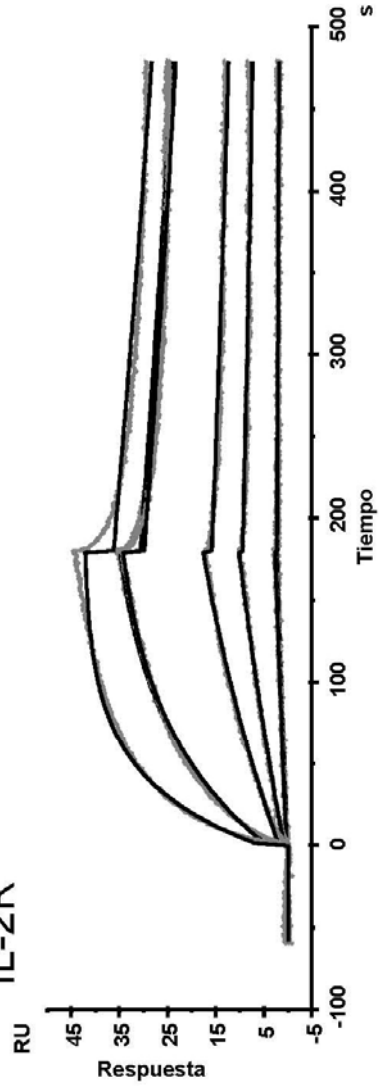


Figura 16

## Resumen

formato	Dominio A1 de la tenascina C	Receptor de IL-2
	$K_D$ aparente (M)	$K_D$ aparente (M)
IgG de F16	2,6E-9	-
Fab de F16	5,0E-8	-
IL-2	-	4,95E-10
F16 dia IL2	5E-9	8,1E-10
Fab-IL2-Fab	4,8E-9	7,4E-9
scFv-IL2-scFv	1,15E-8	2,5E-9

Figura 17

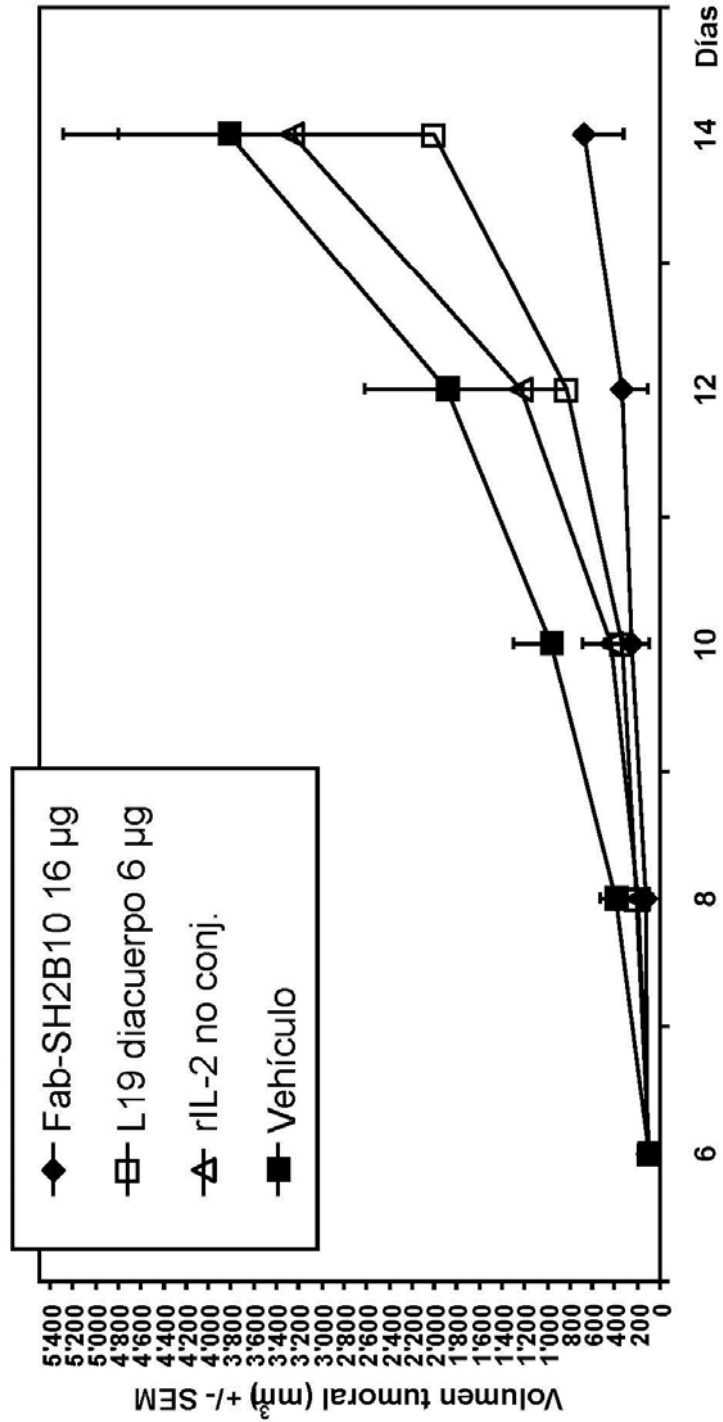


Figura 18

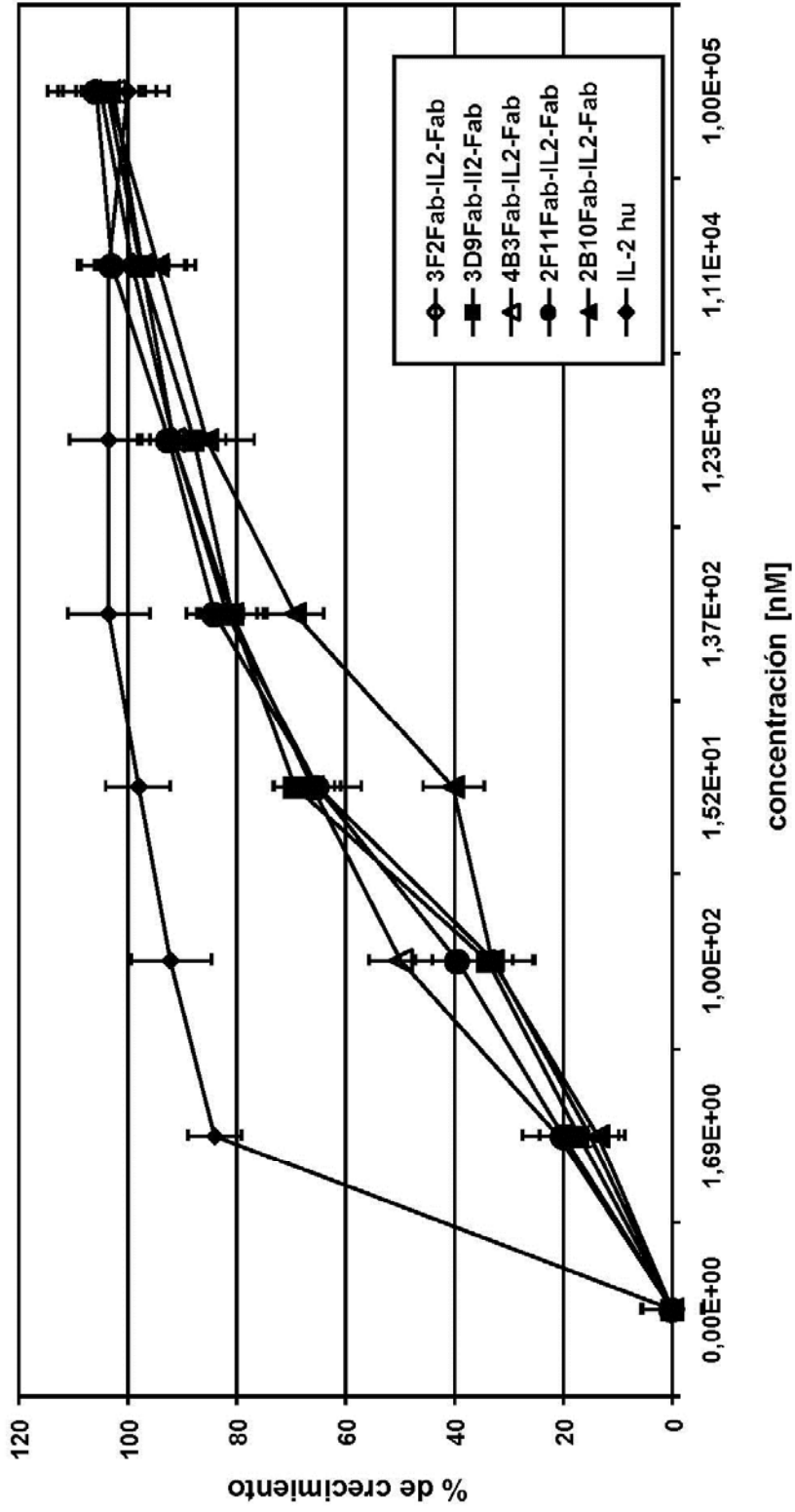


Figura 19

ELISA de IFNgamma: constructos L19-IL-12 sobre células NK92 recubiertas de fibronectina

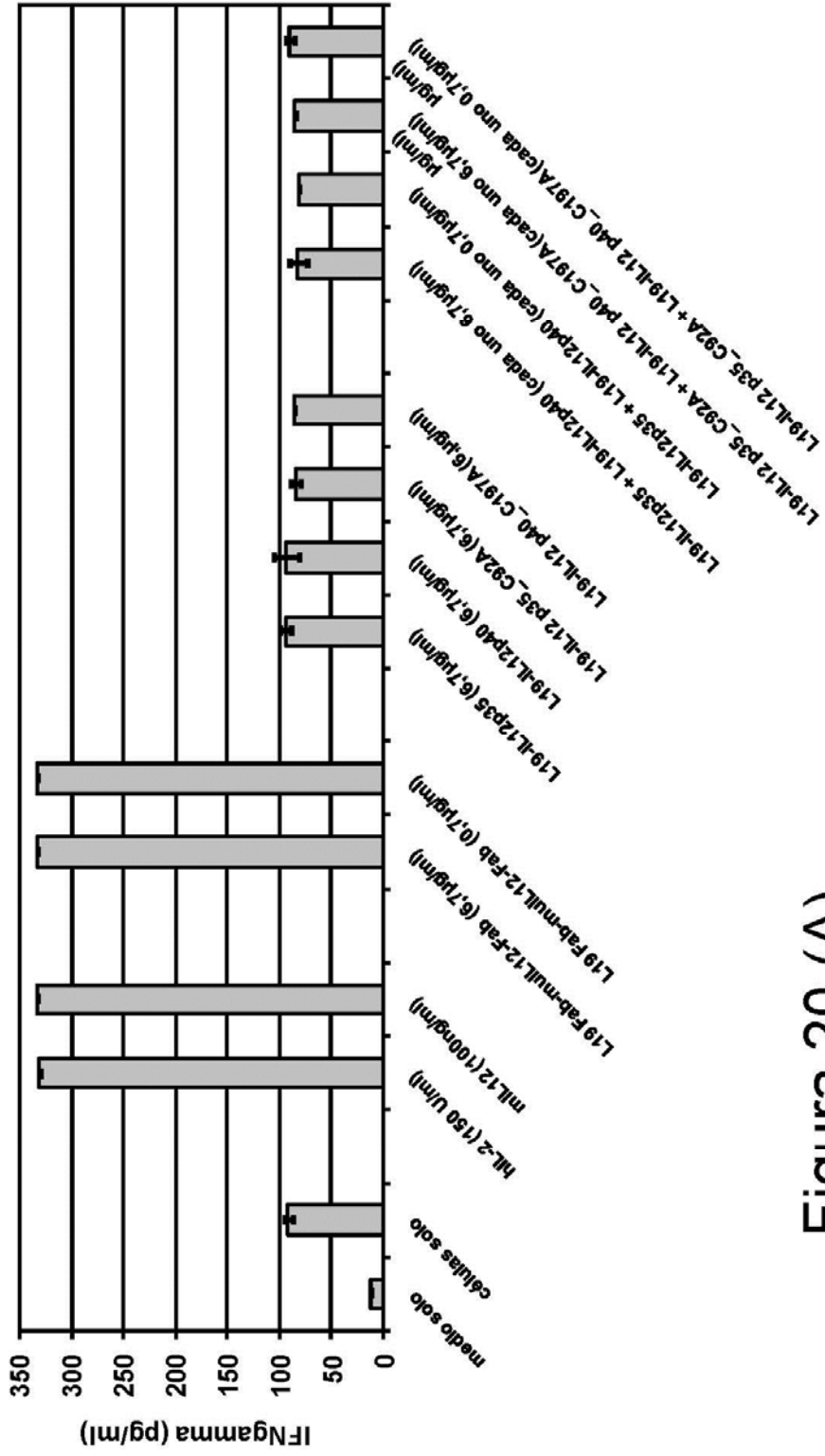


Figura 20 (A)

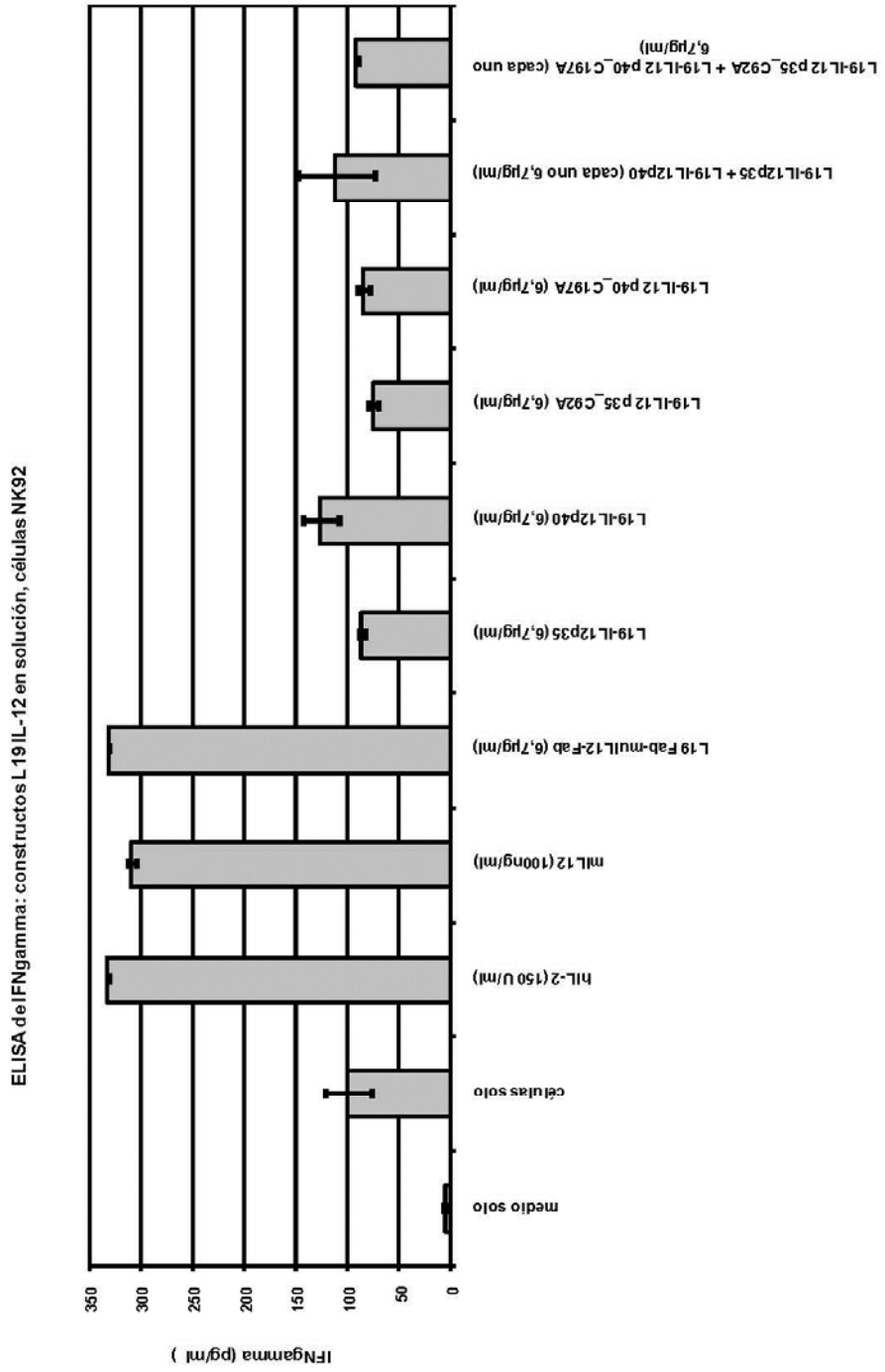


Figura 20 (B)



Figura 21

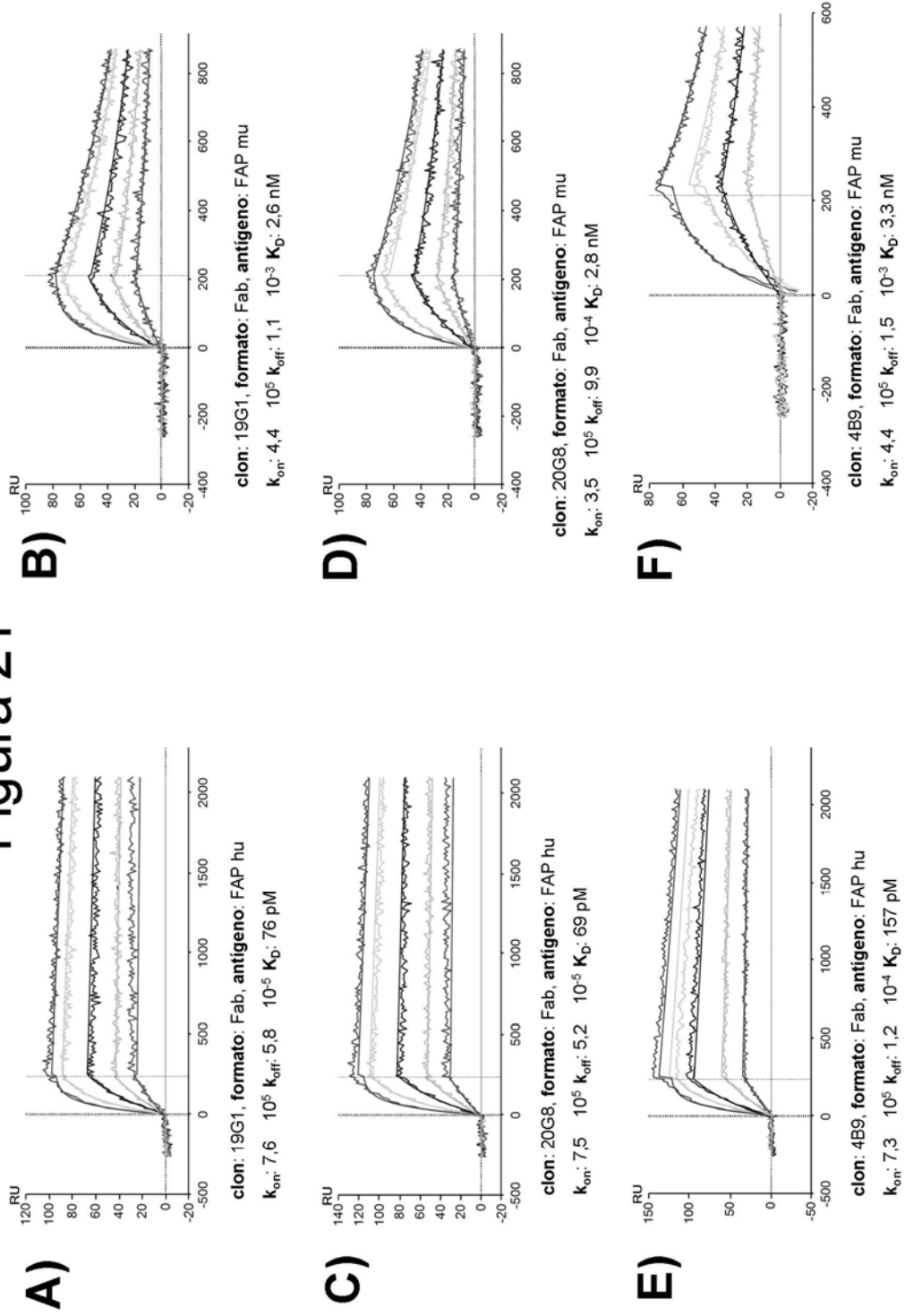


Figura 22

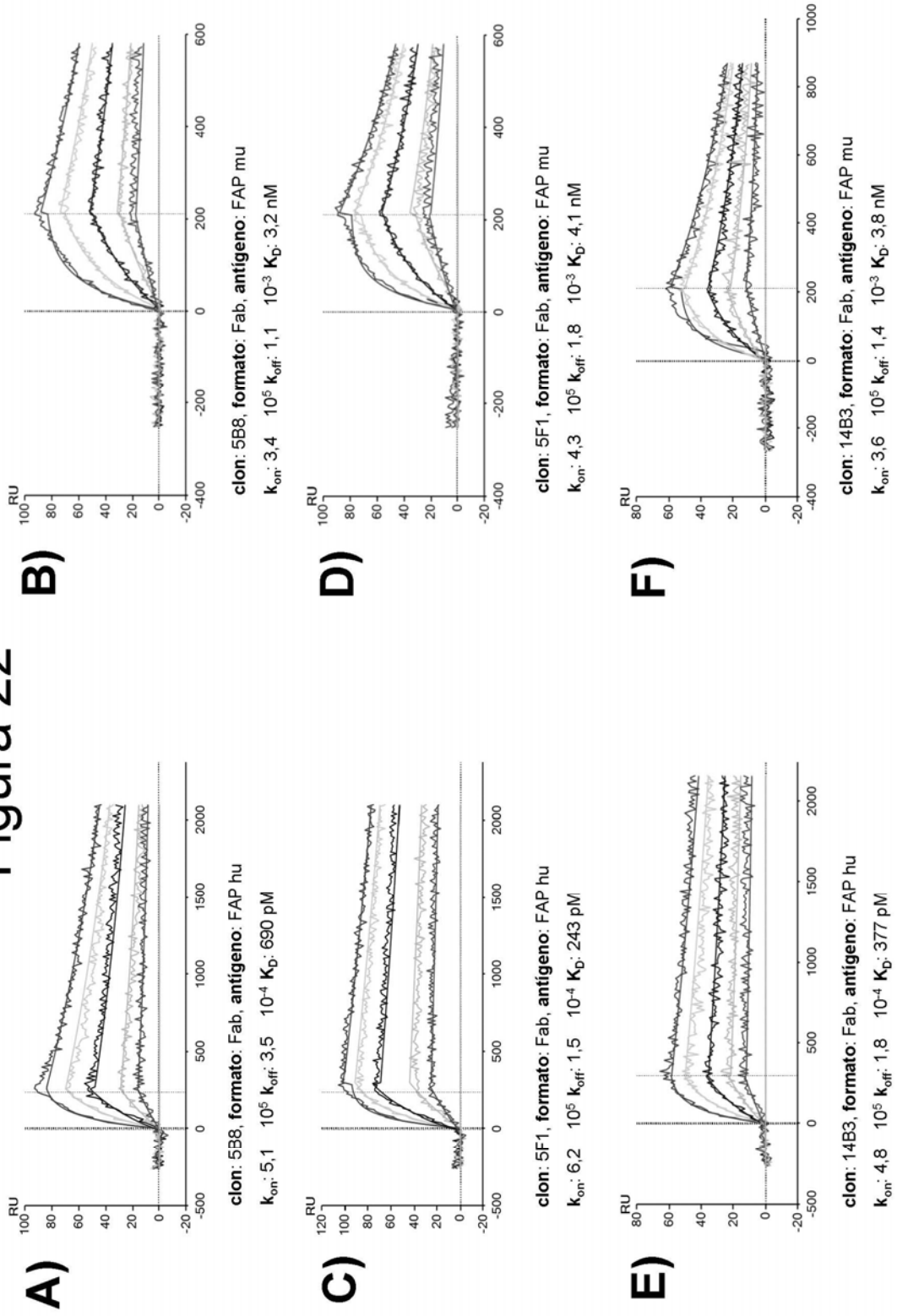
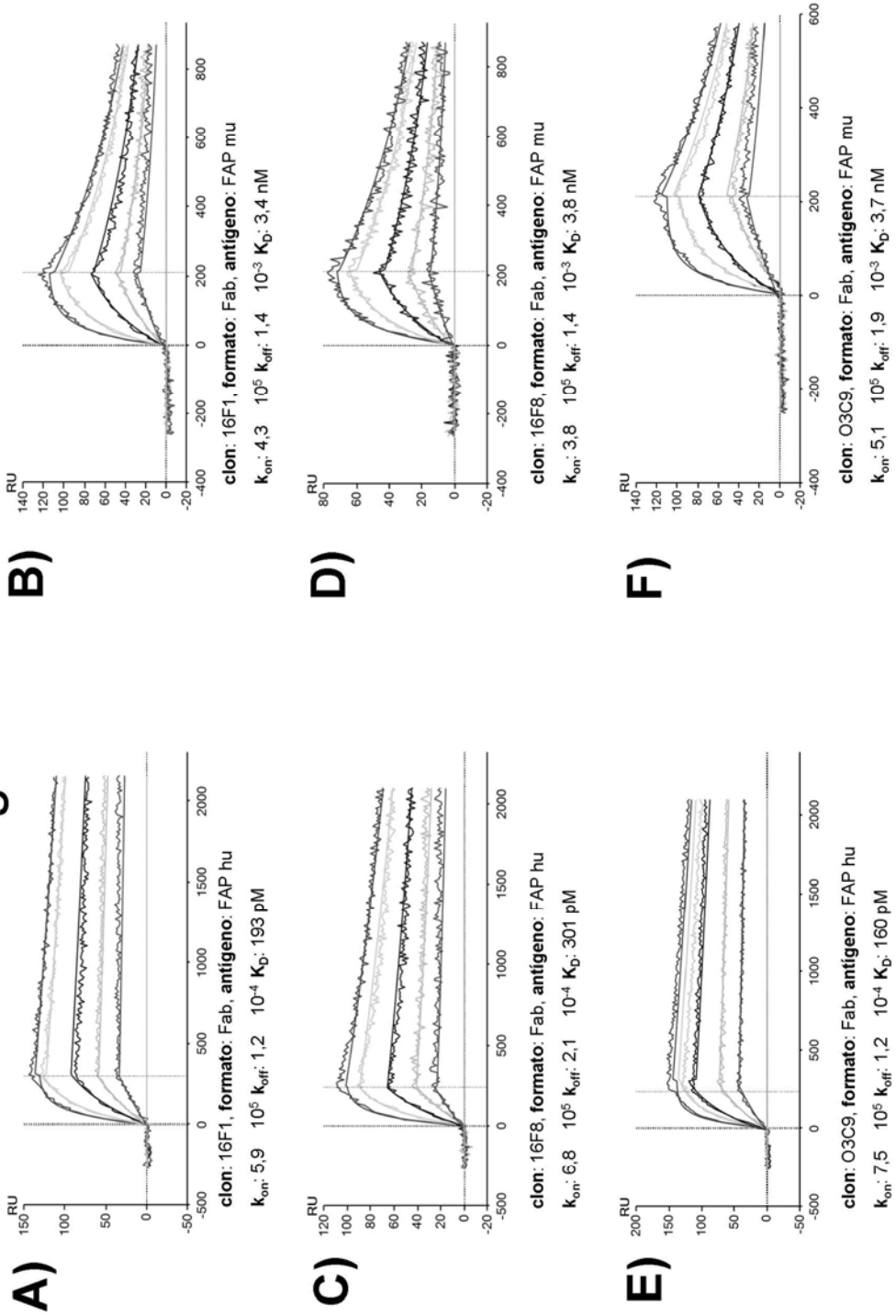
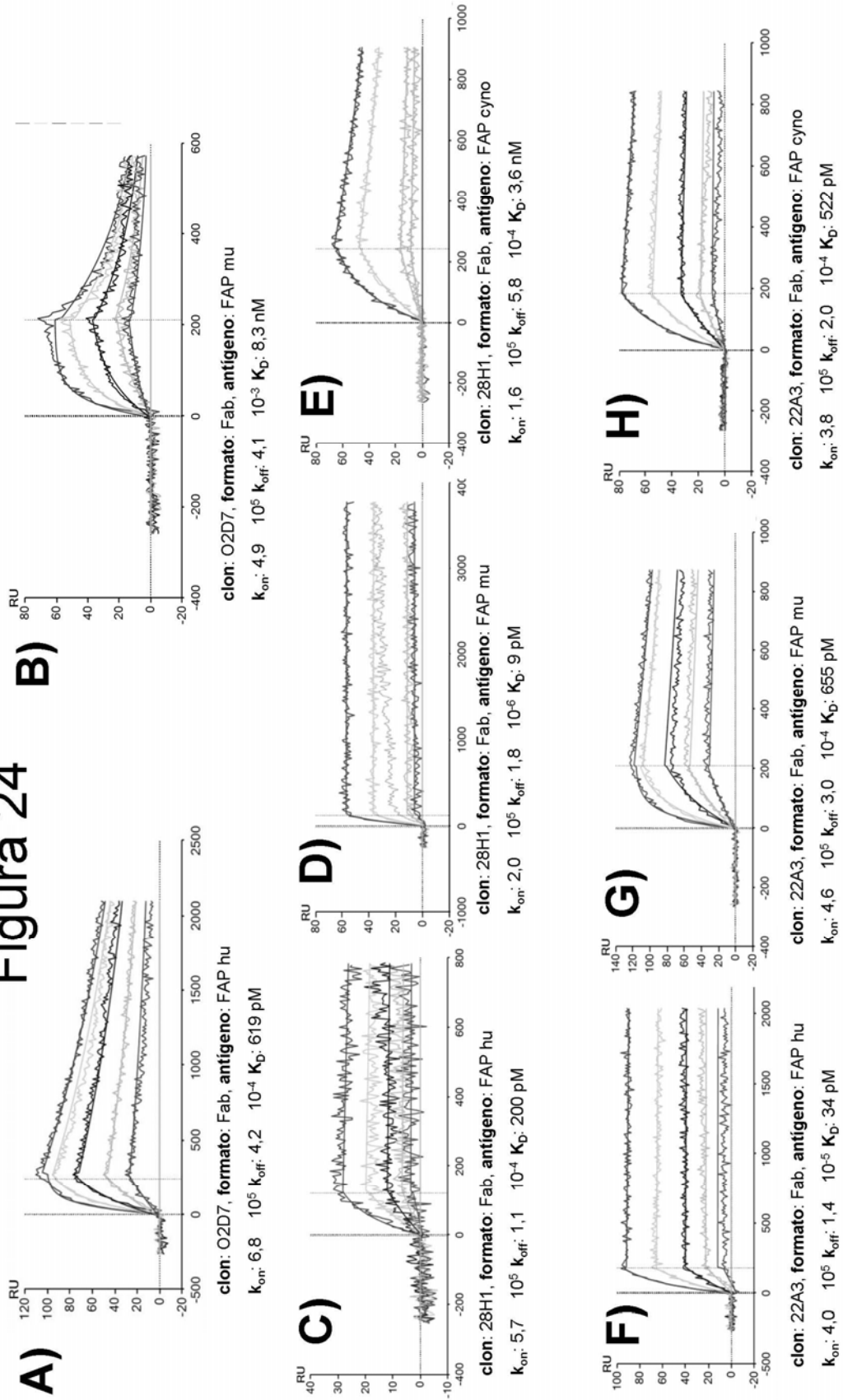


Figura 23



# Figura 24



# Figura 25

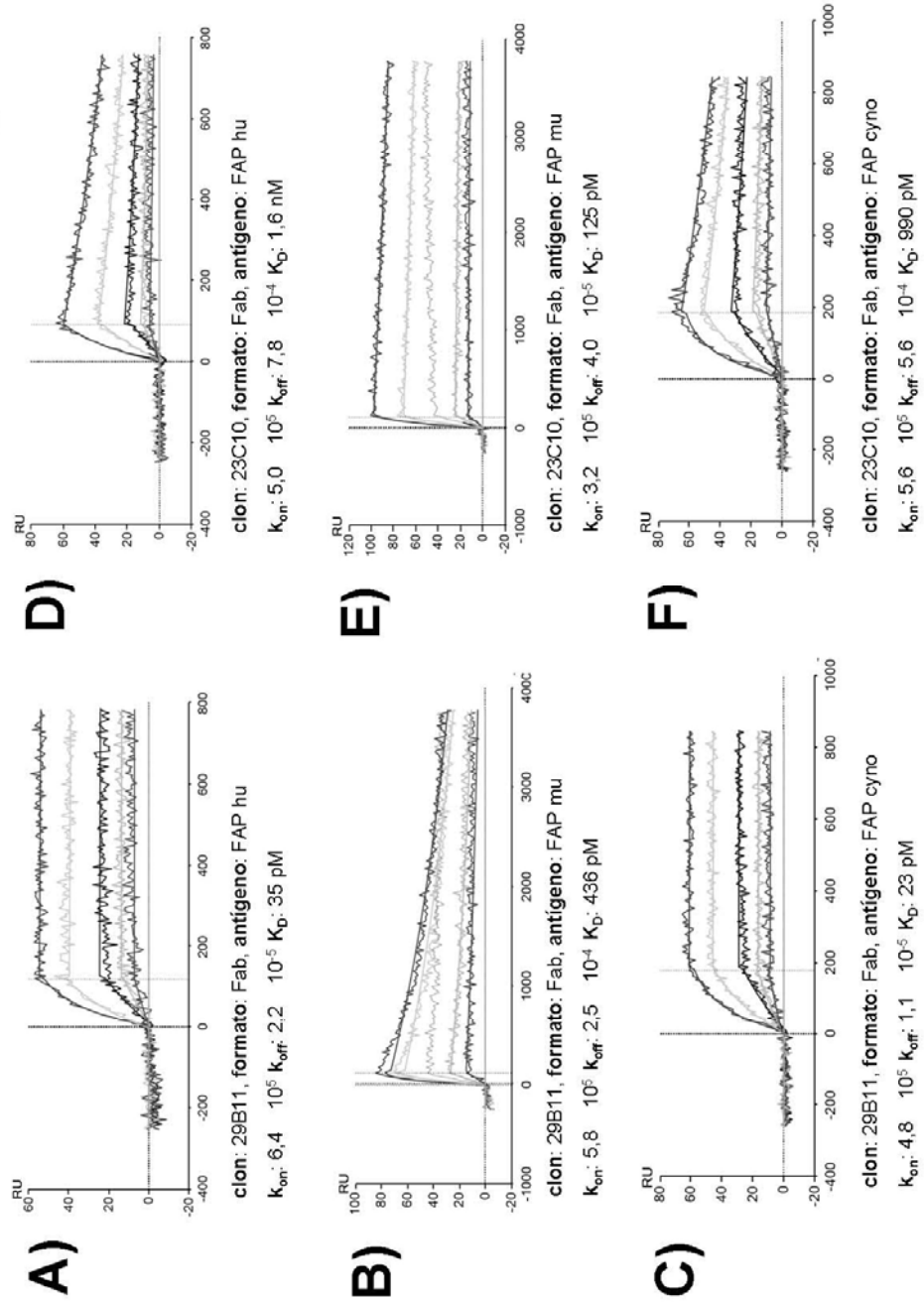
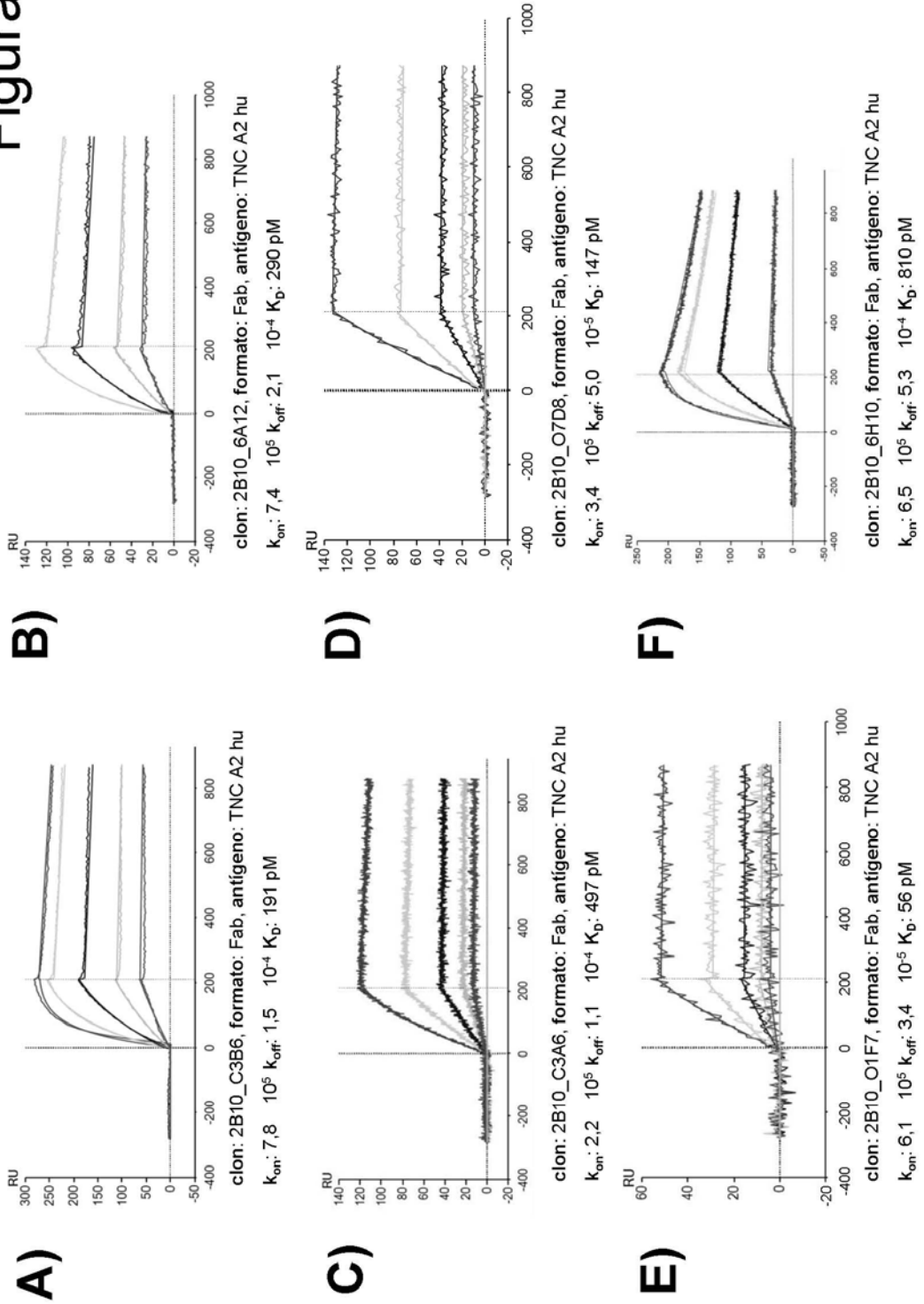


Figura 26



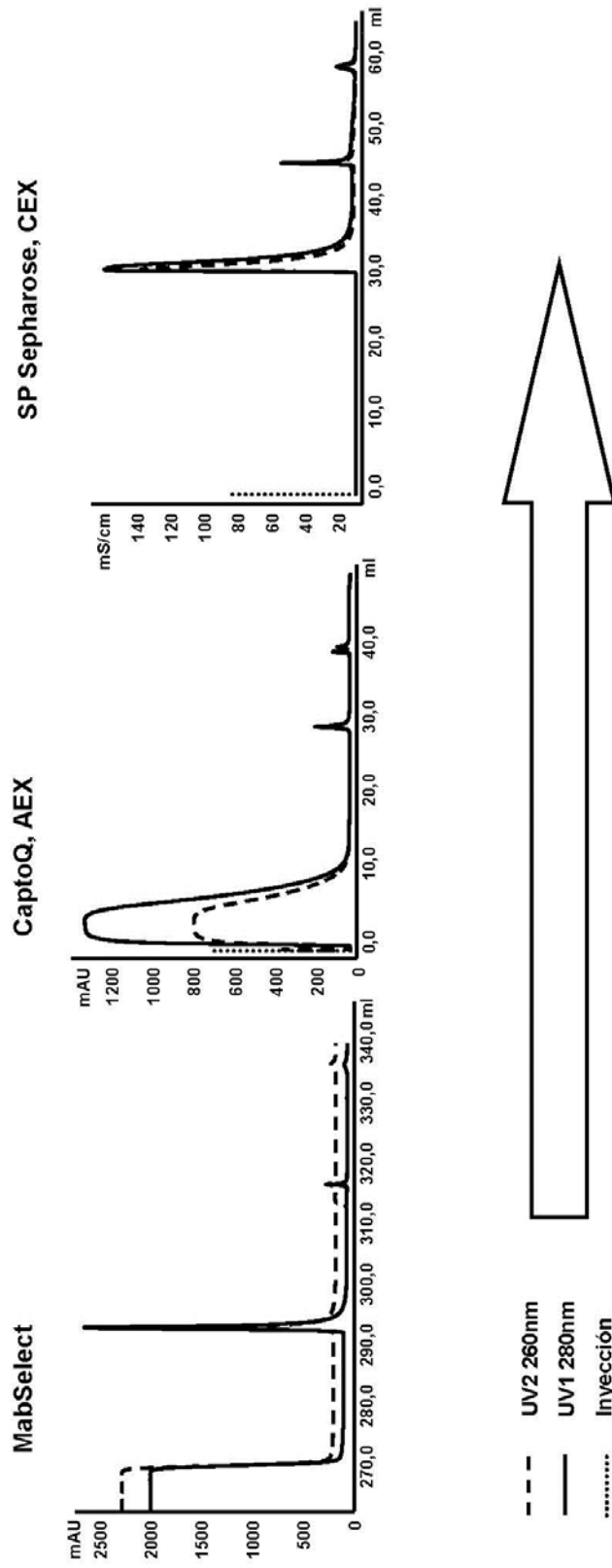


Figura 27

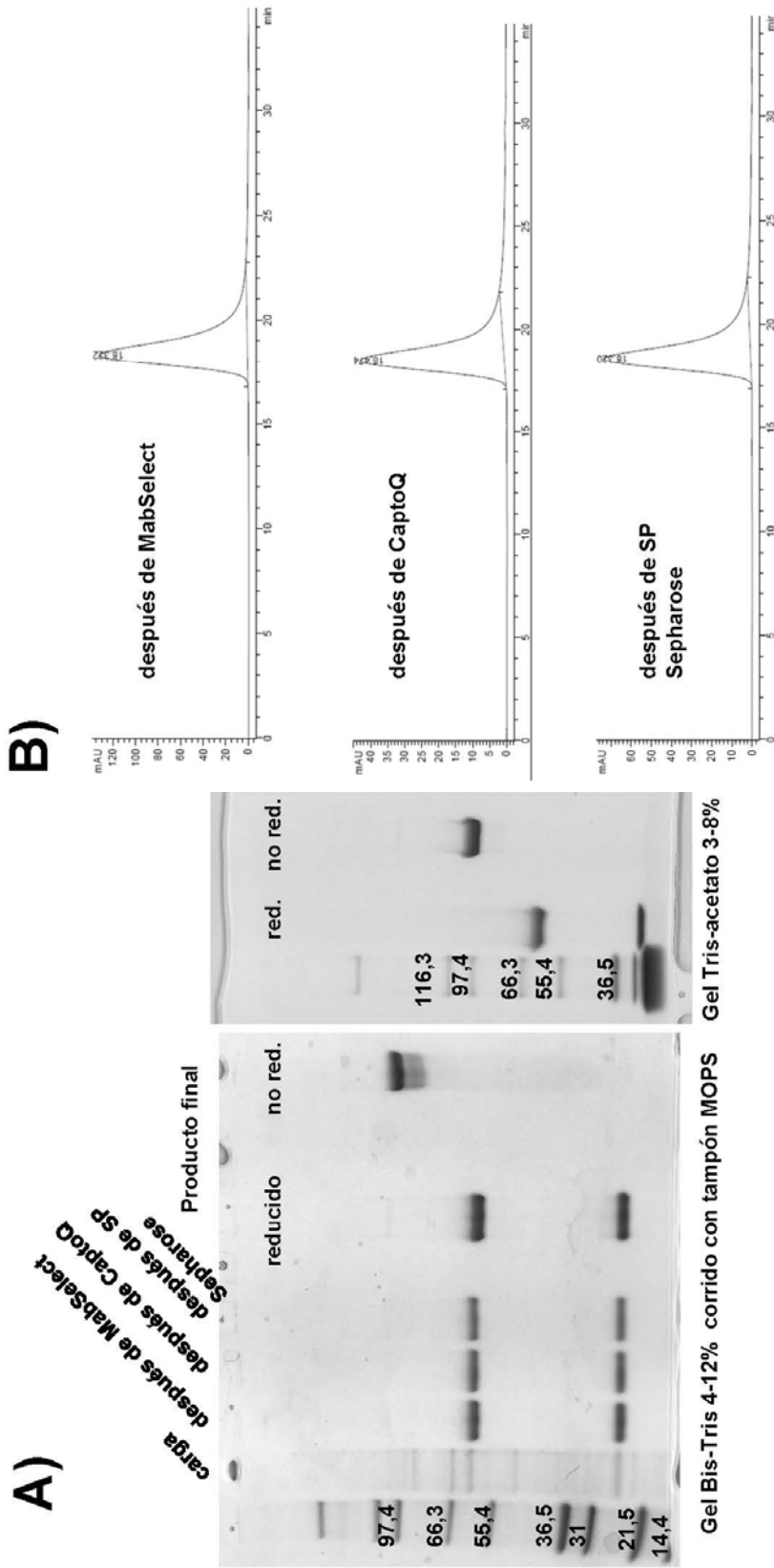


Figura 28



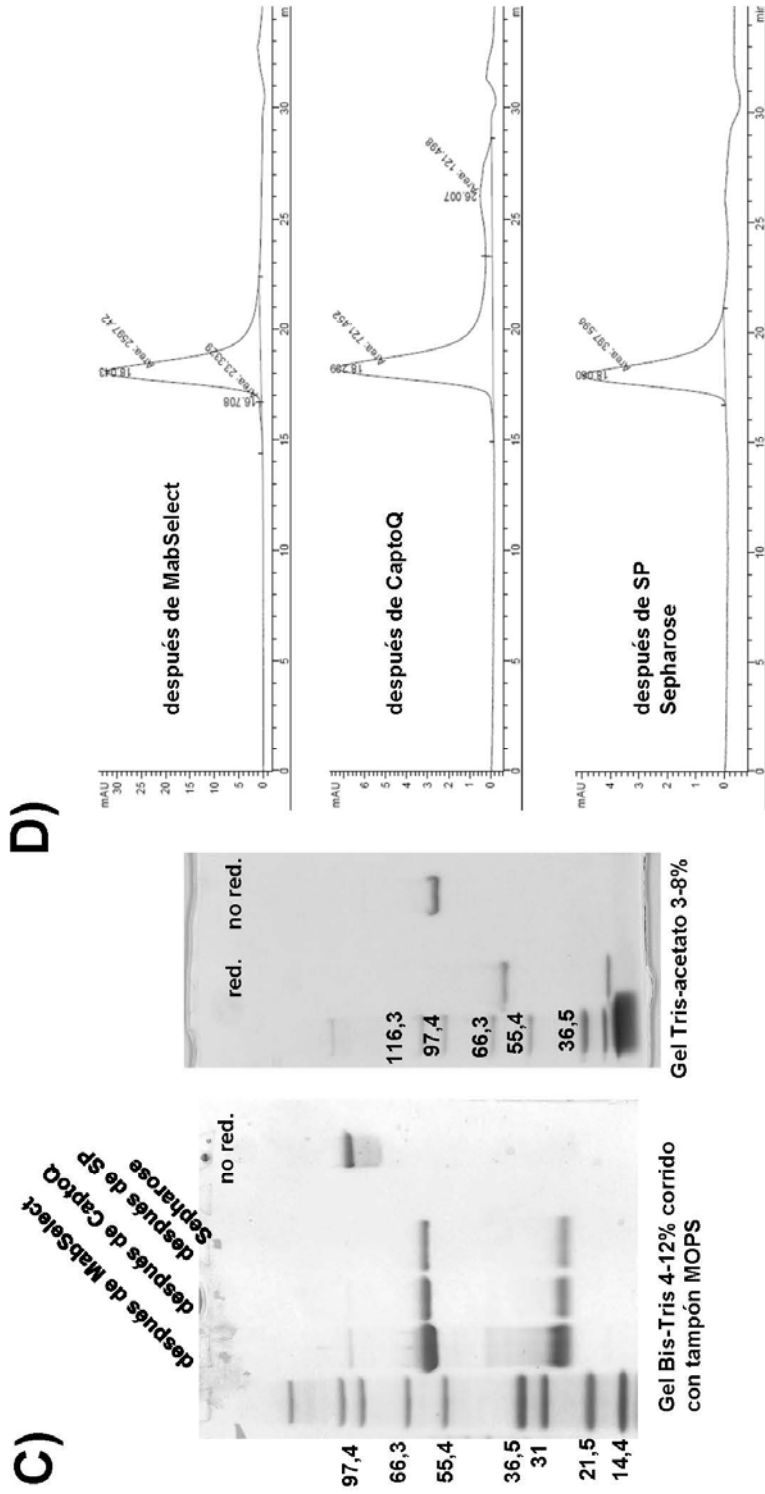


Figura 28

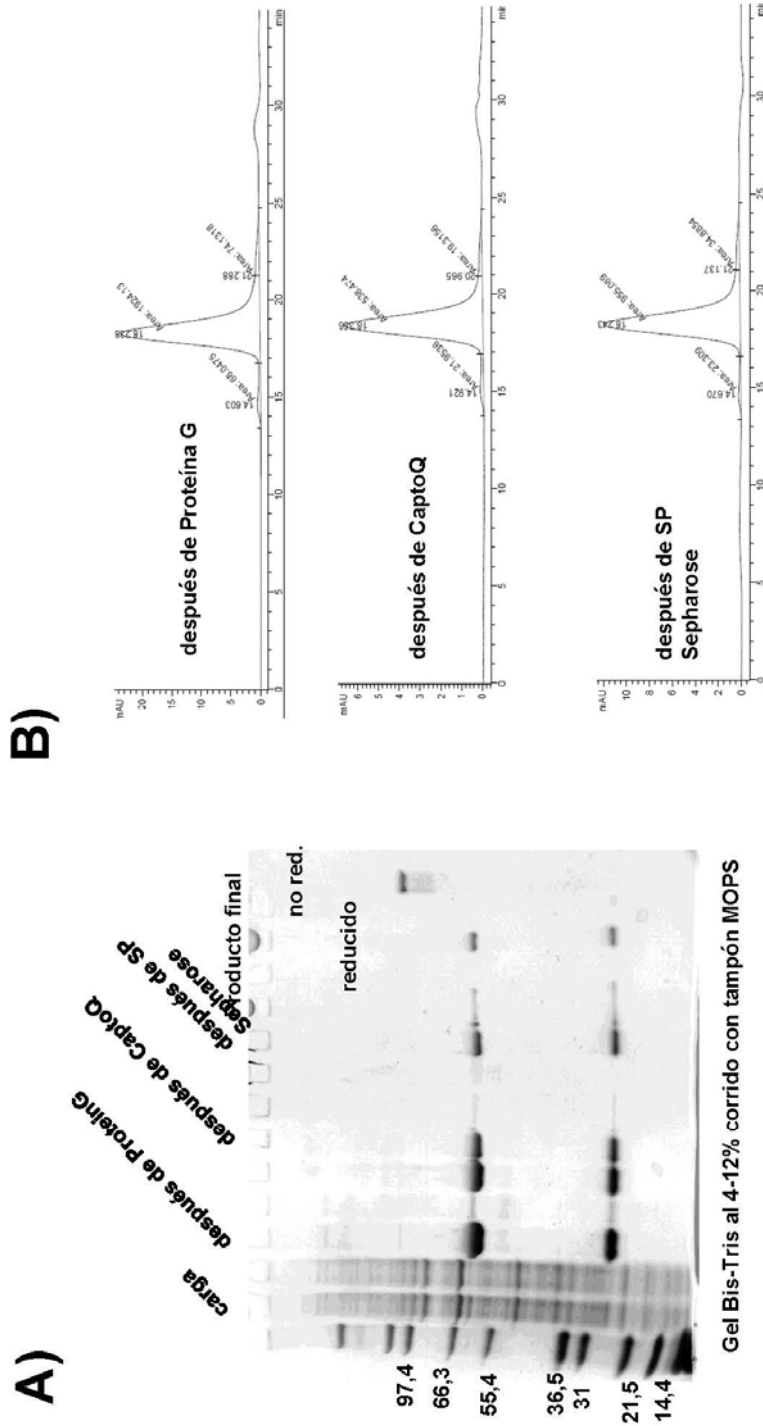


Figura 29

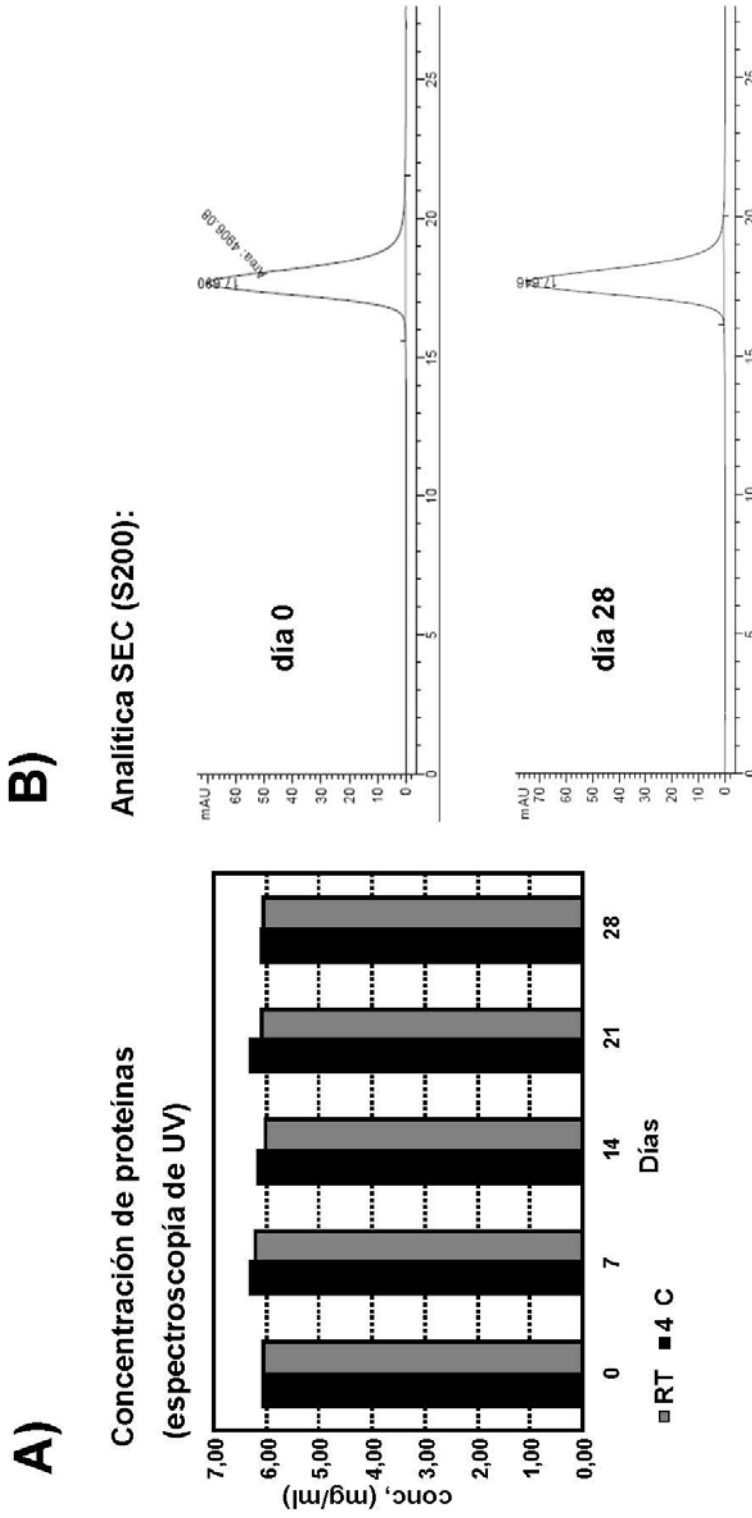
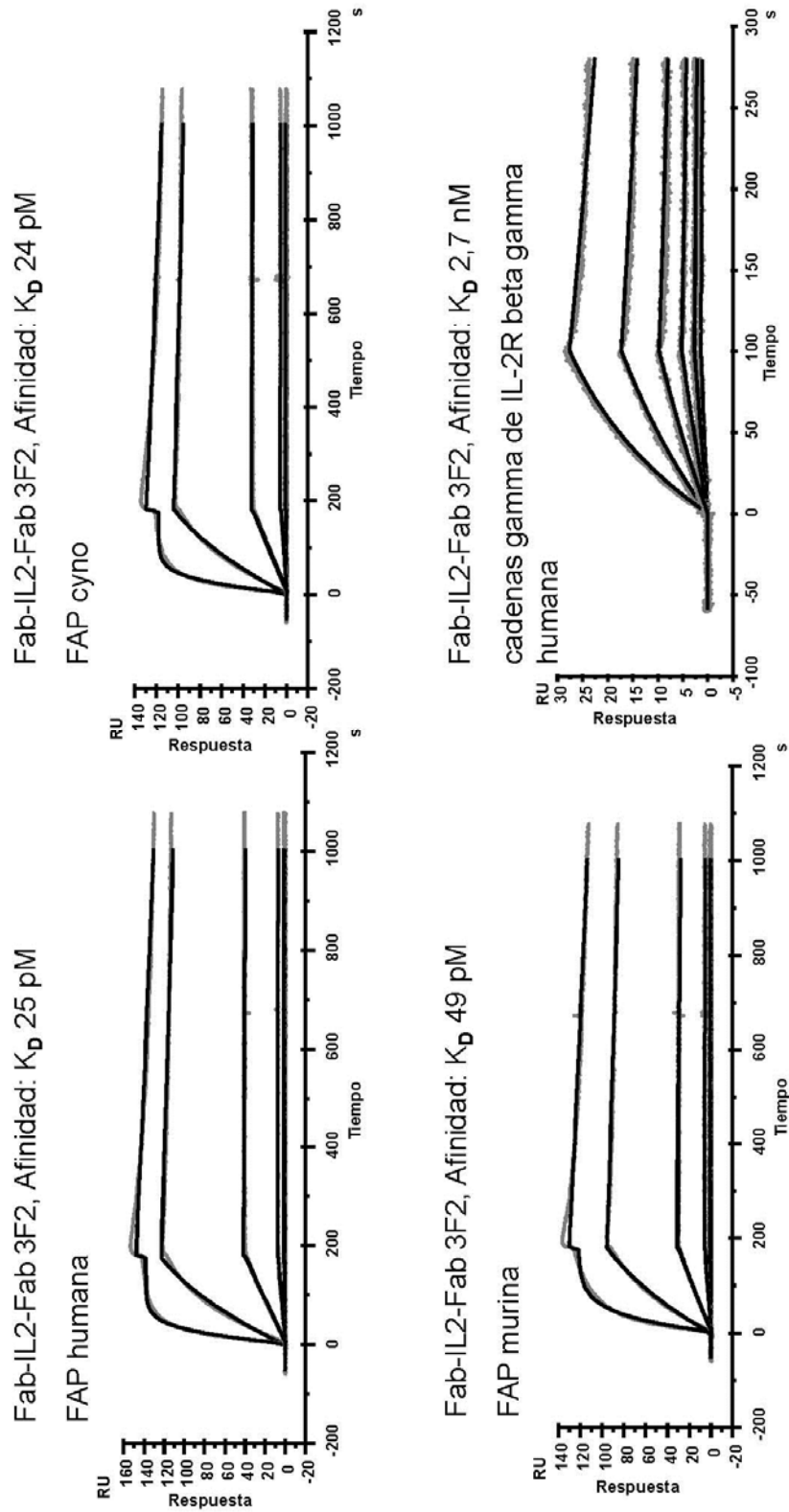


Figura 30



Fab-IL2-Fab 3F2 Anti-FAP

Figura 31

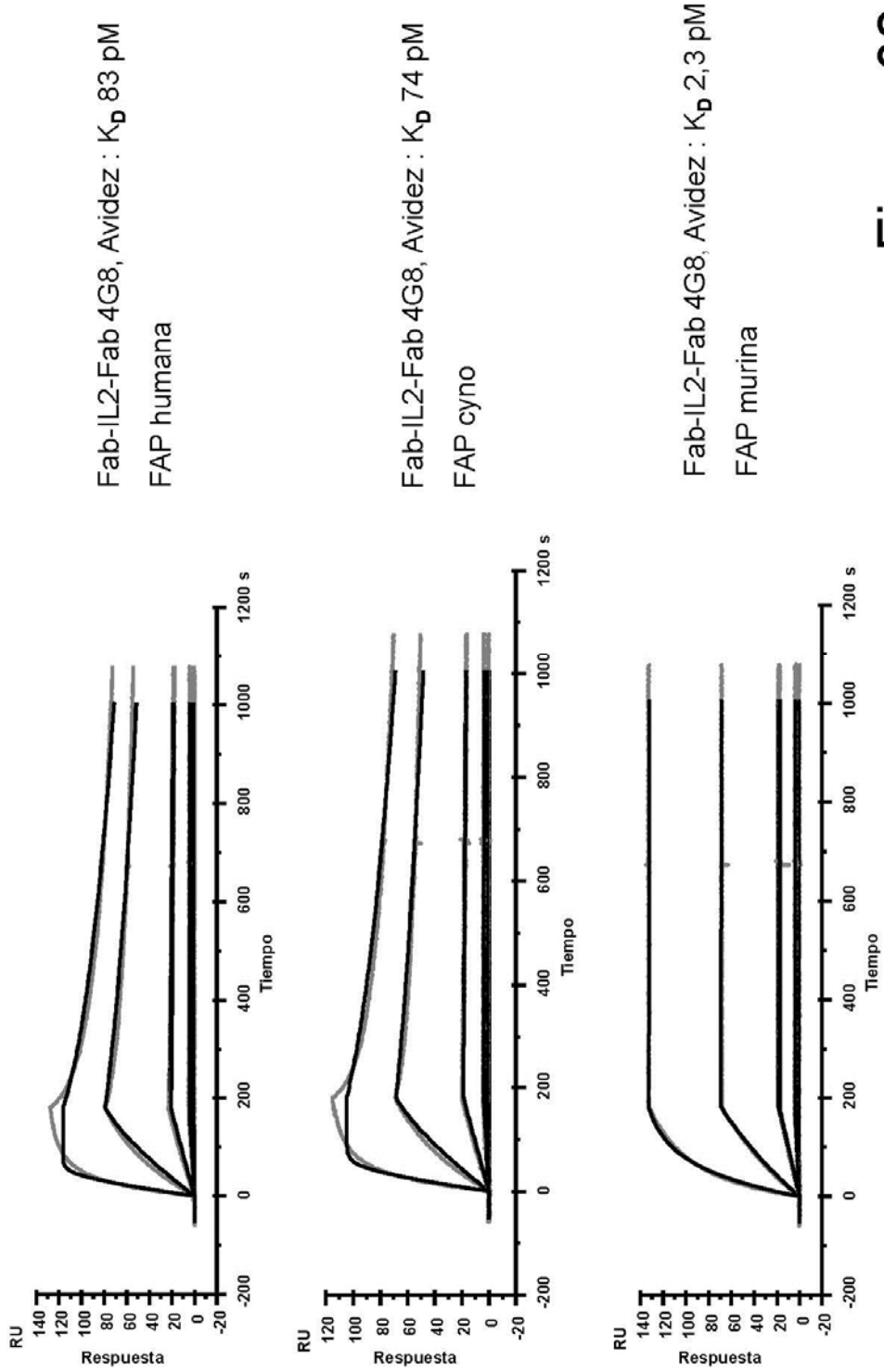
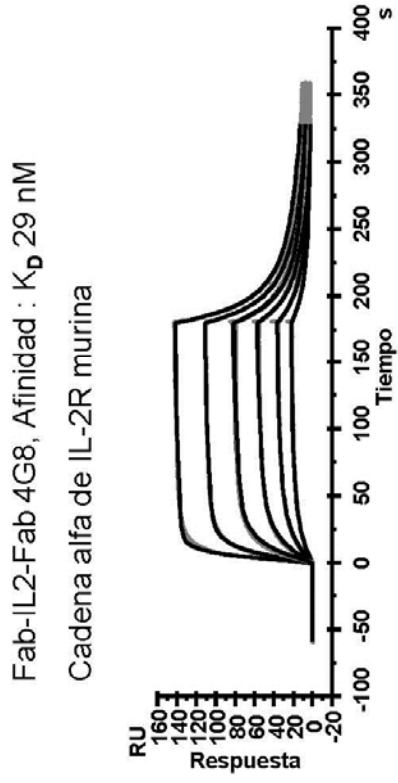
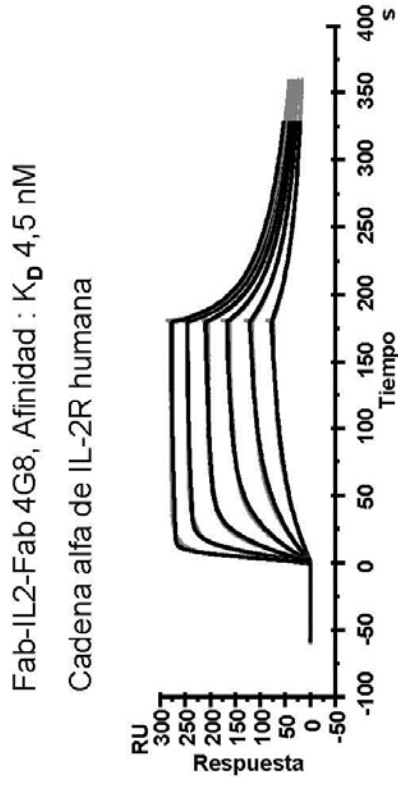
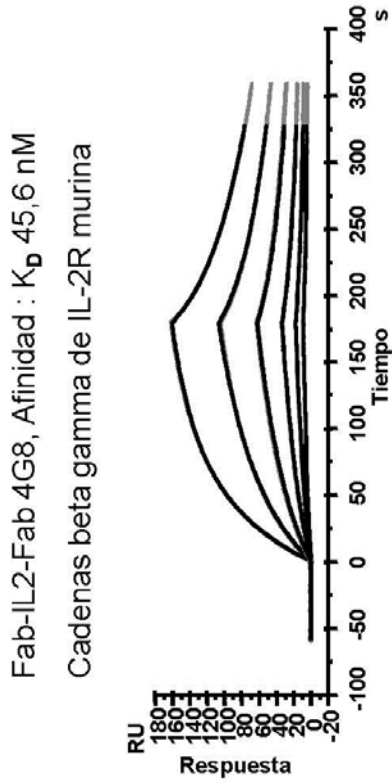
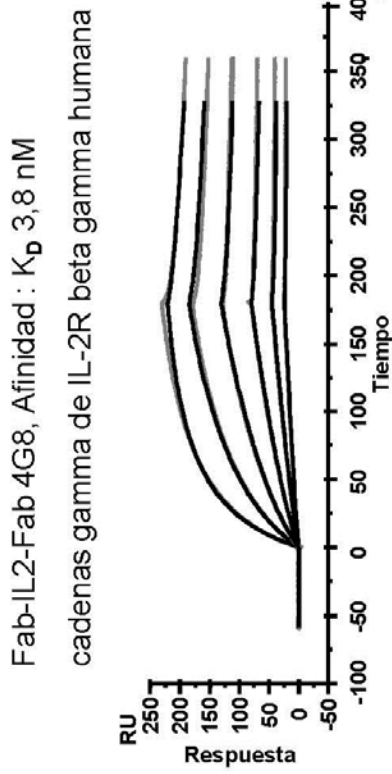


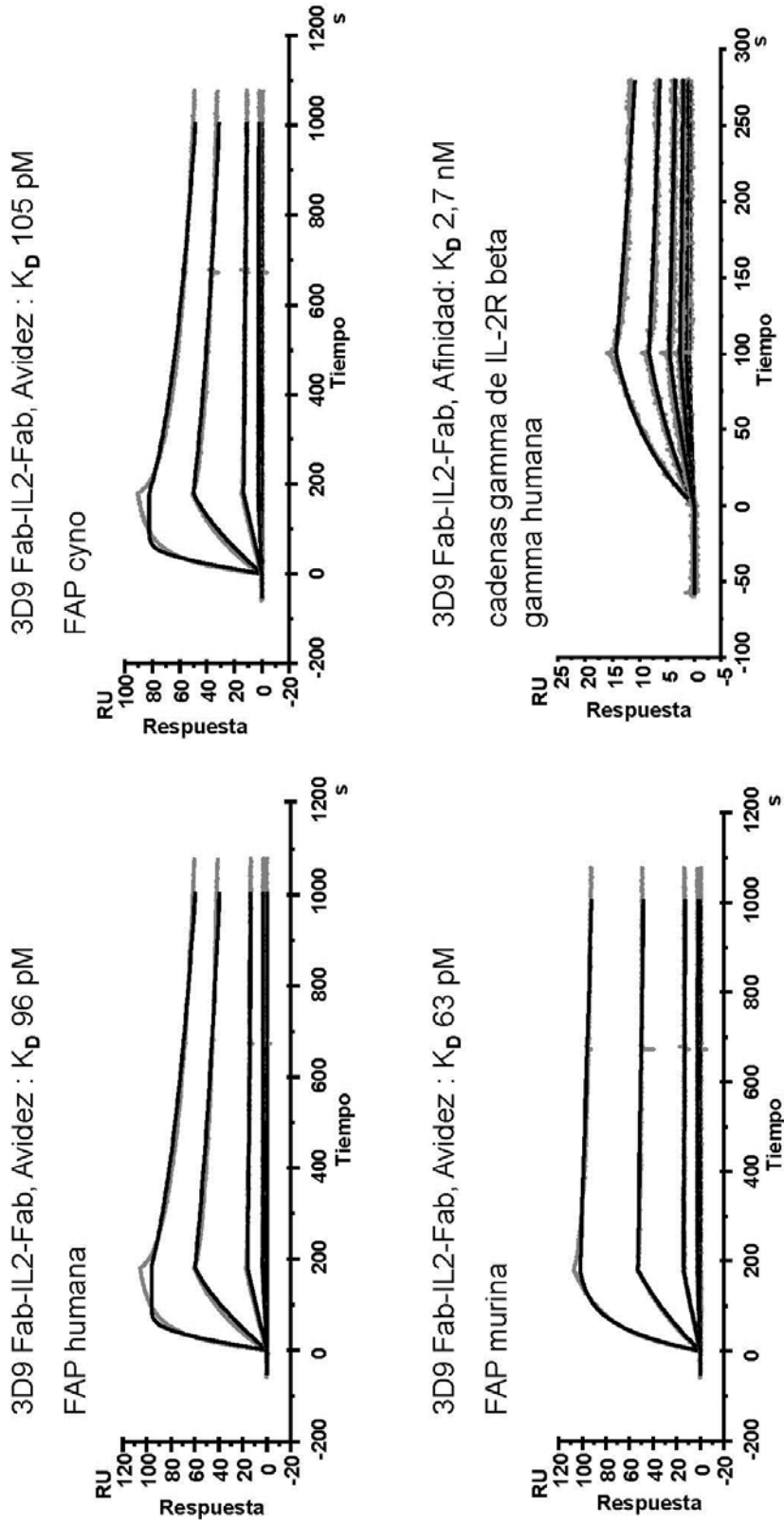
Figura 32

Fab-IL2-Fab 4G8 Anti-FAP



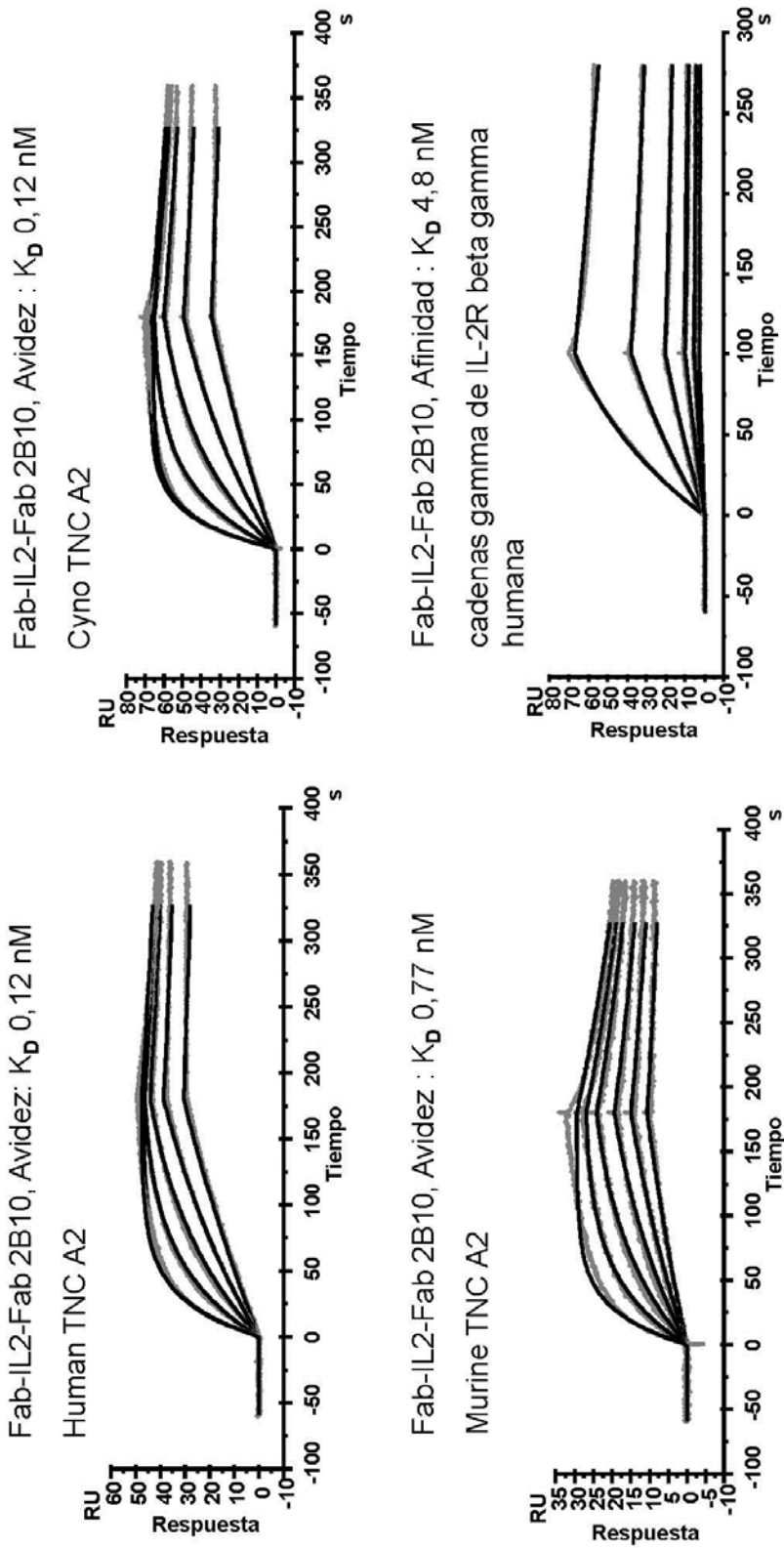
Fab-IL2-Fab 4G8 anti-FAP

Figura 33



Fab-IL2-Fab 3D9 Anti-FAP

Figura 34



Fab-IL2-Fab 2B10 anti-TNC A2

Figura 35



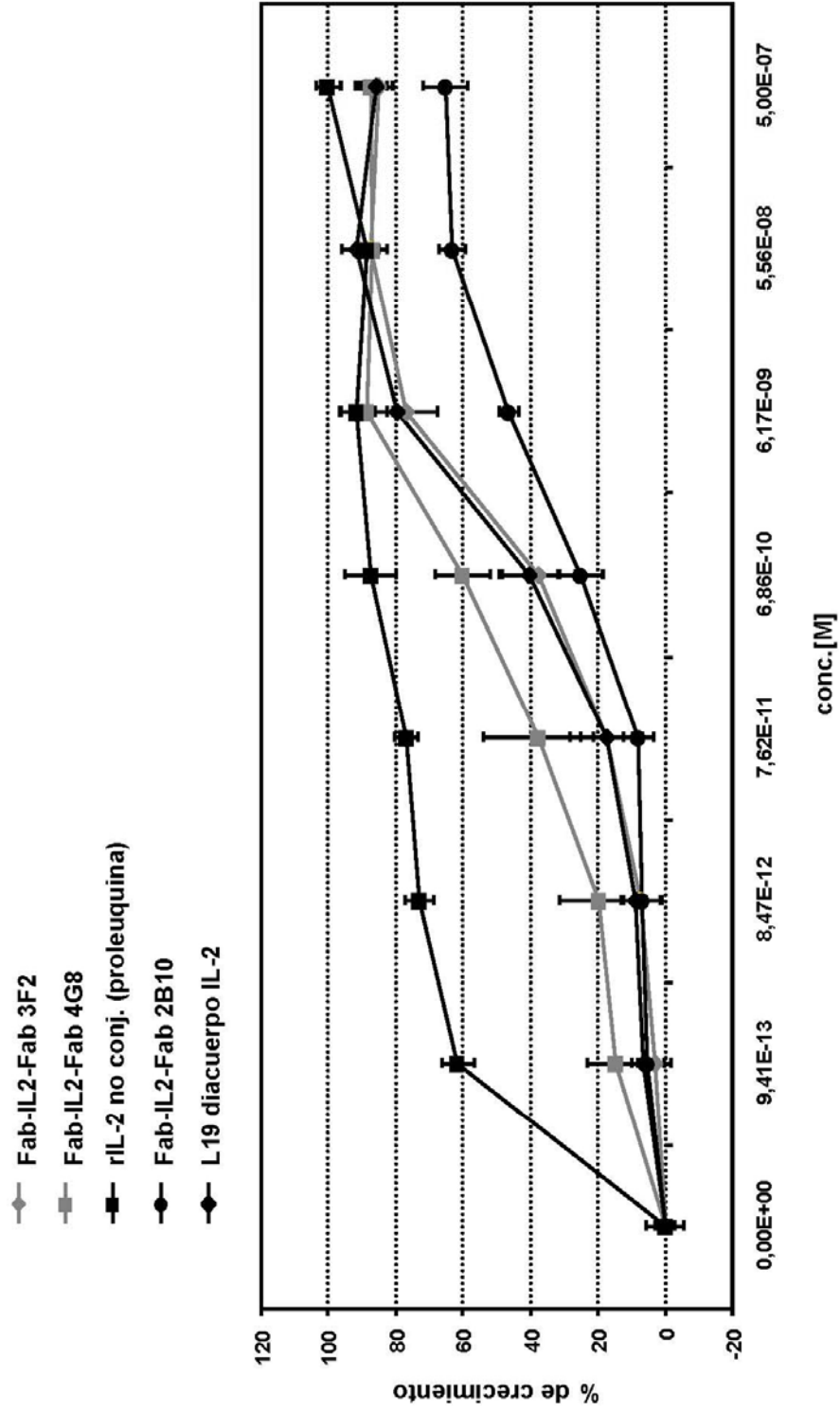


Figura 36

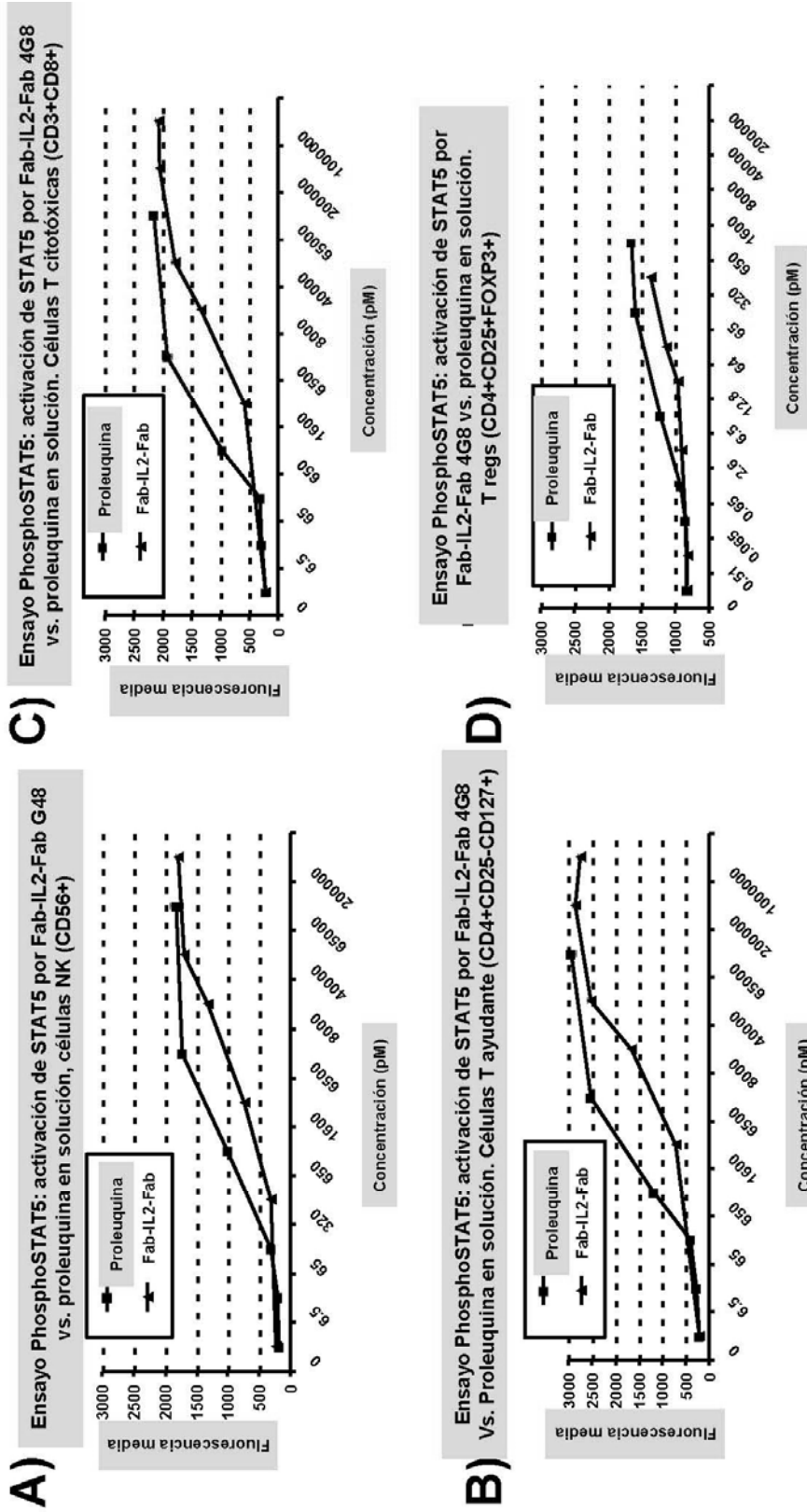


Figura 37

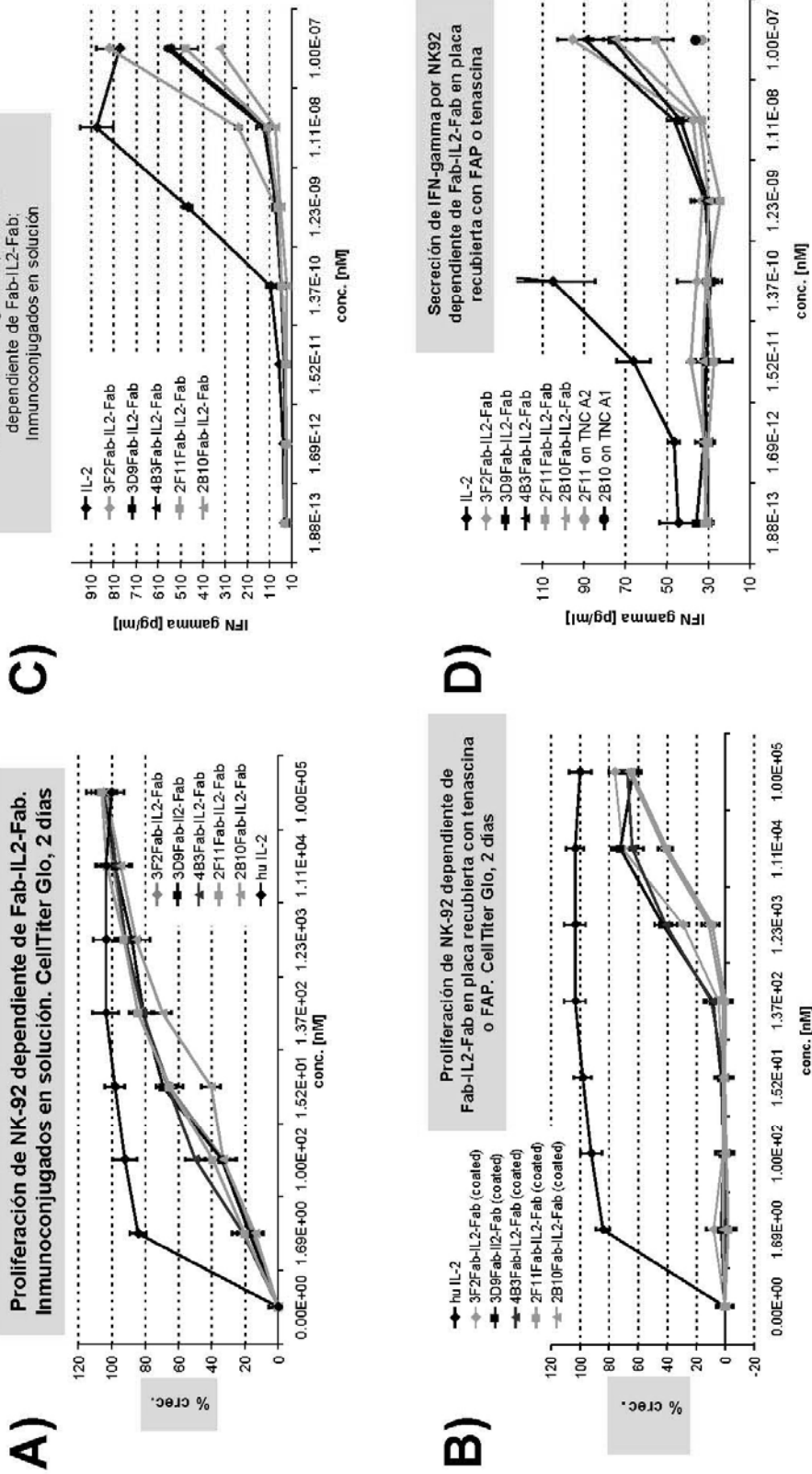


Figura 38

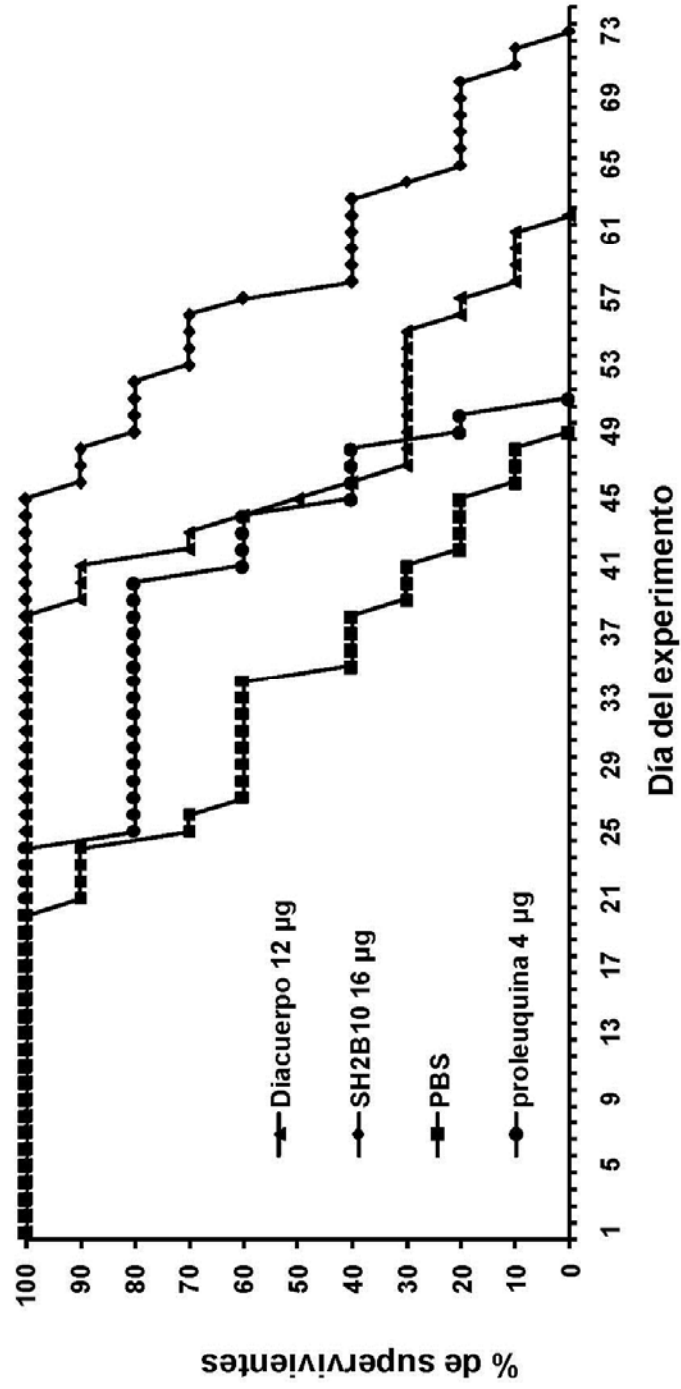


Figura 39

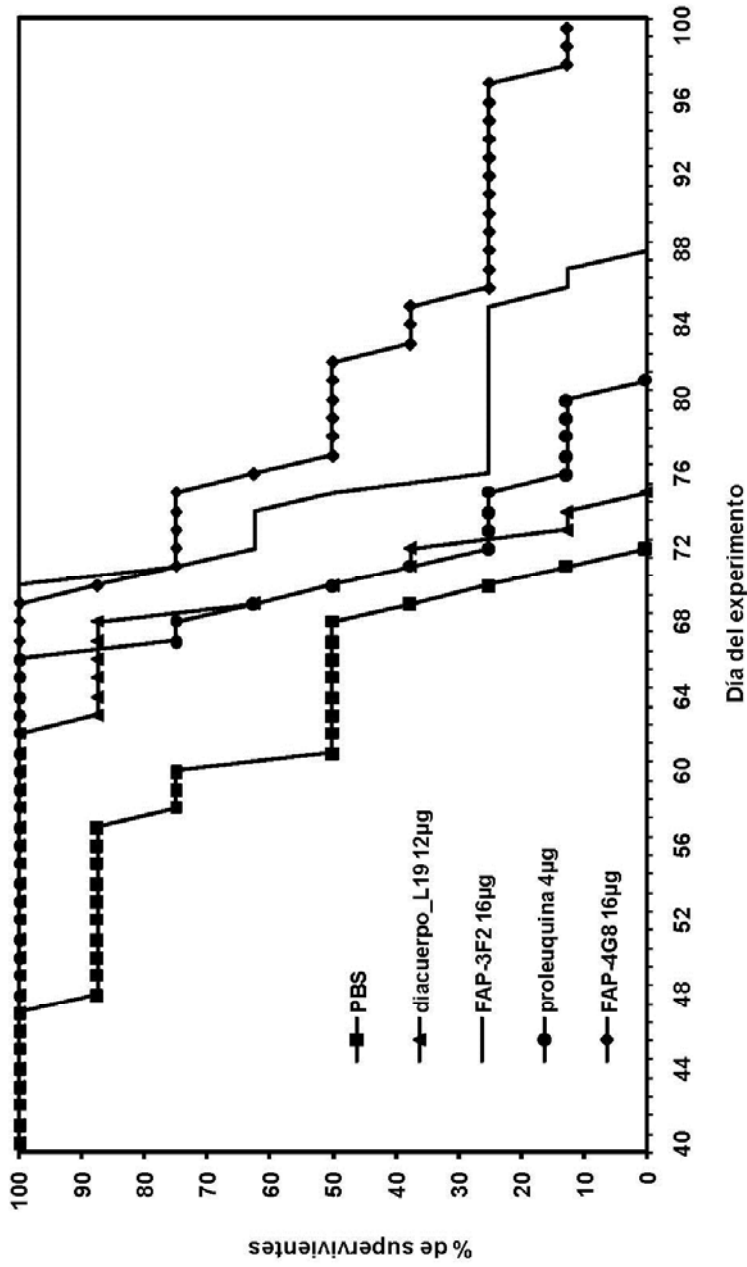


Figura 40

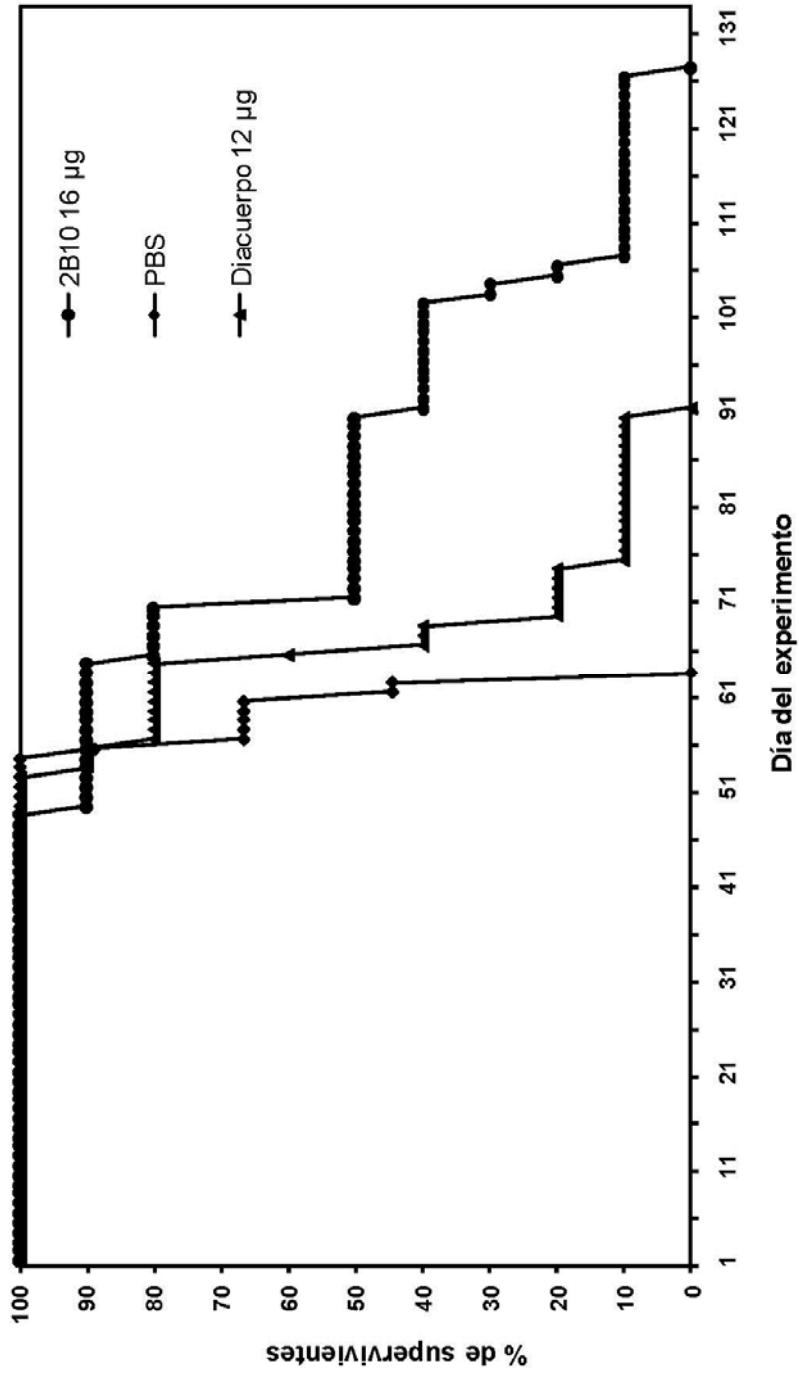


Figura 41

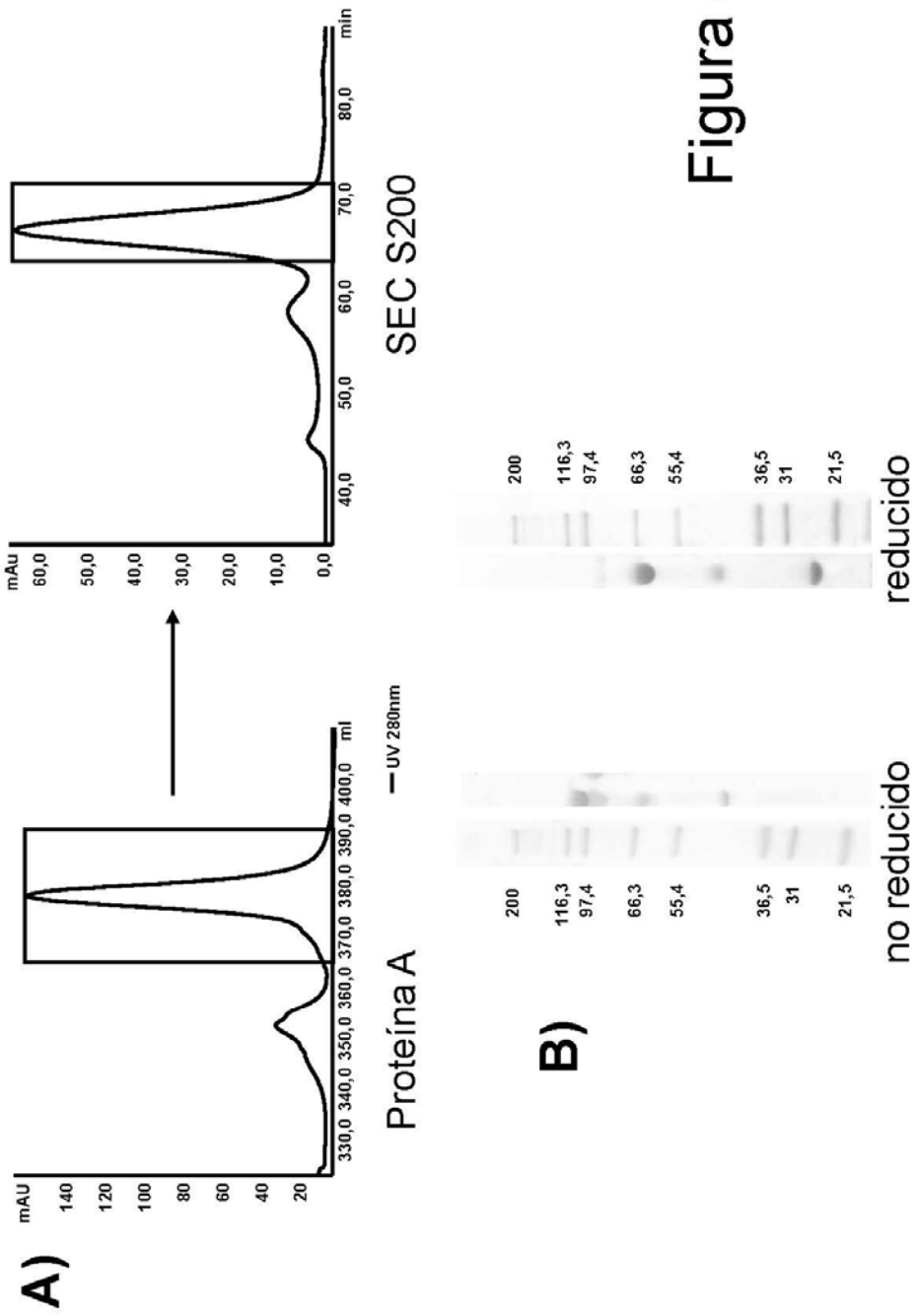


Figura 42

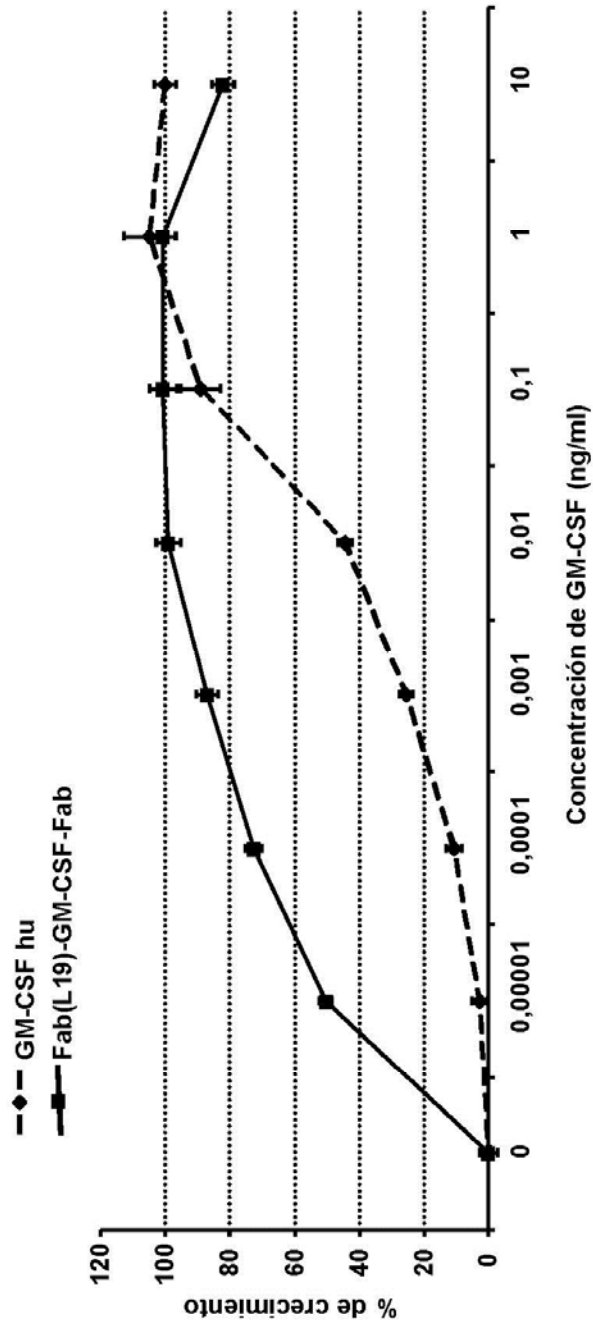


Figura 43



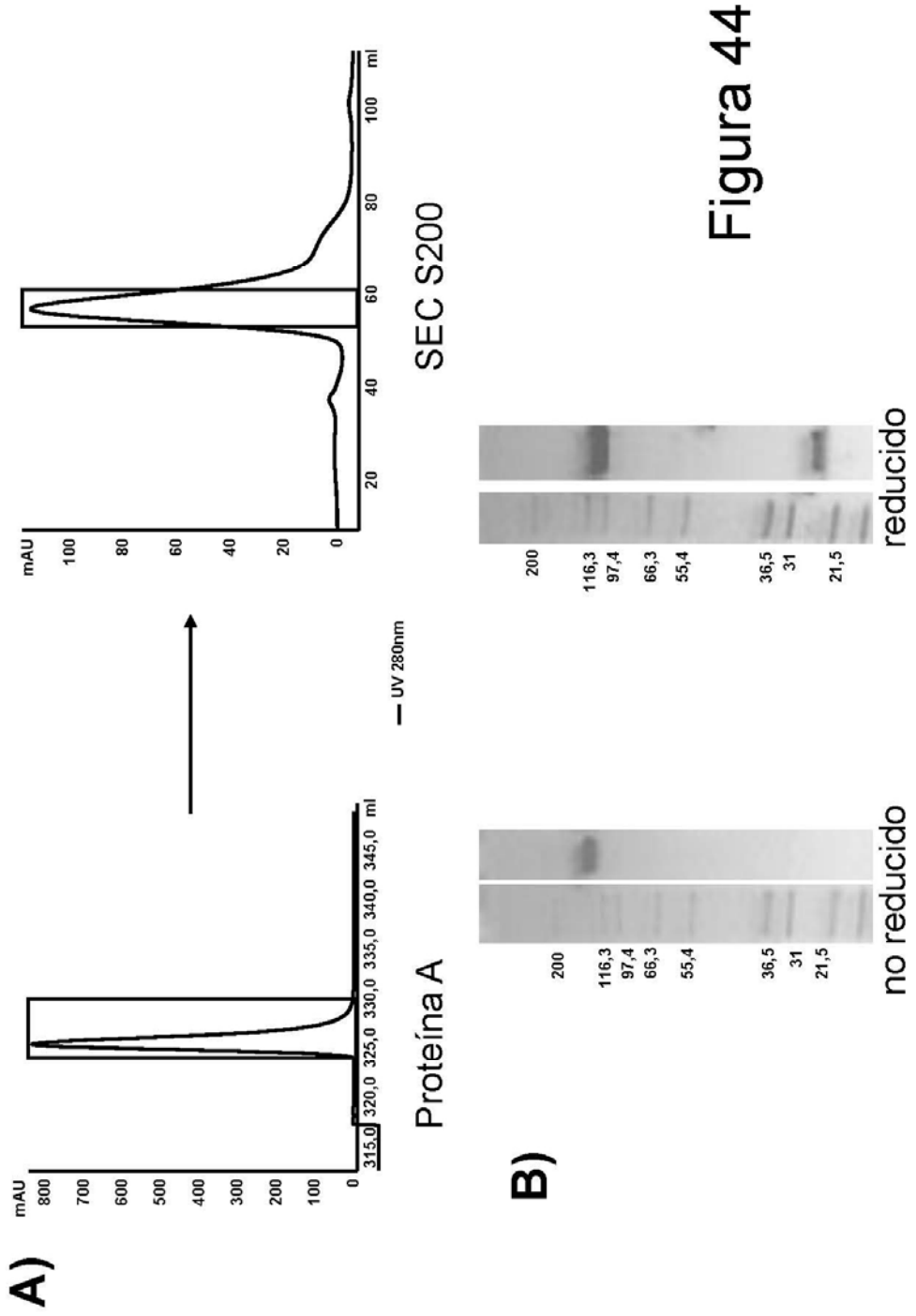


Figura 44

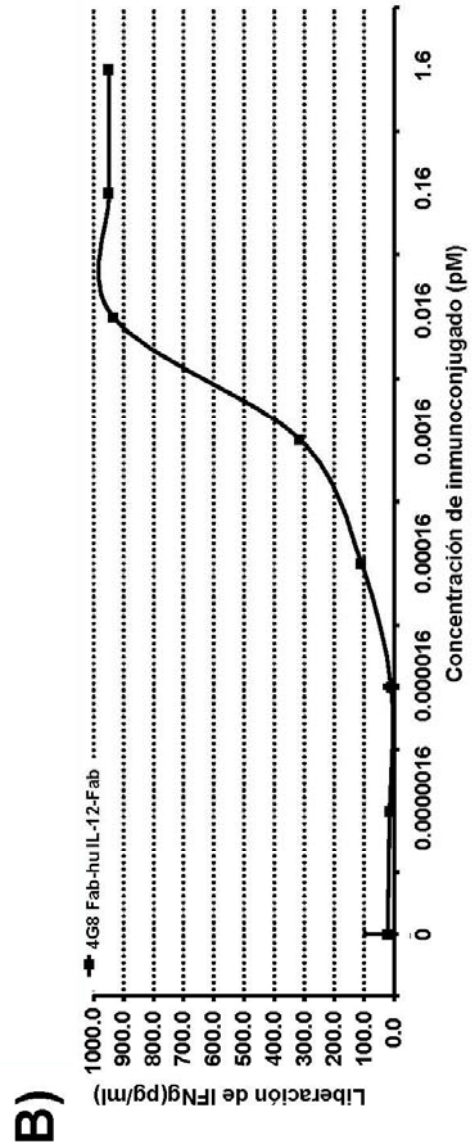
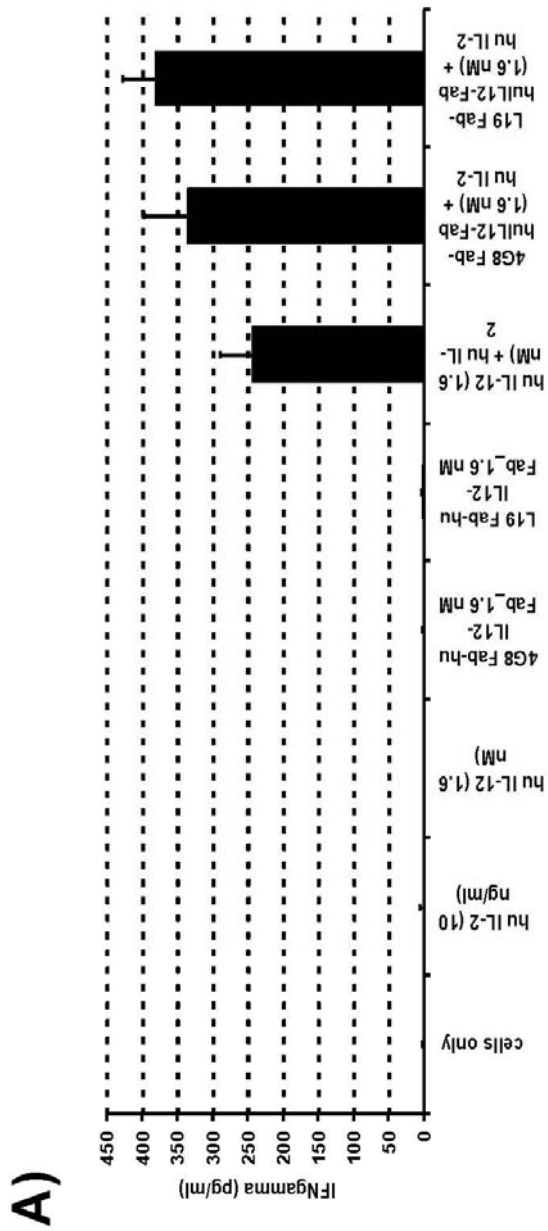


Figura 45

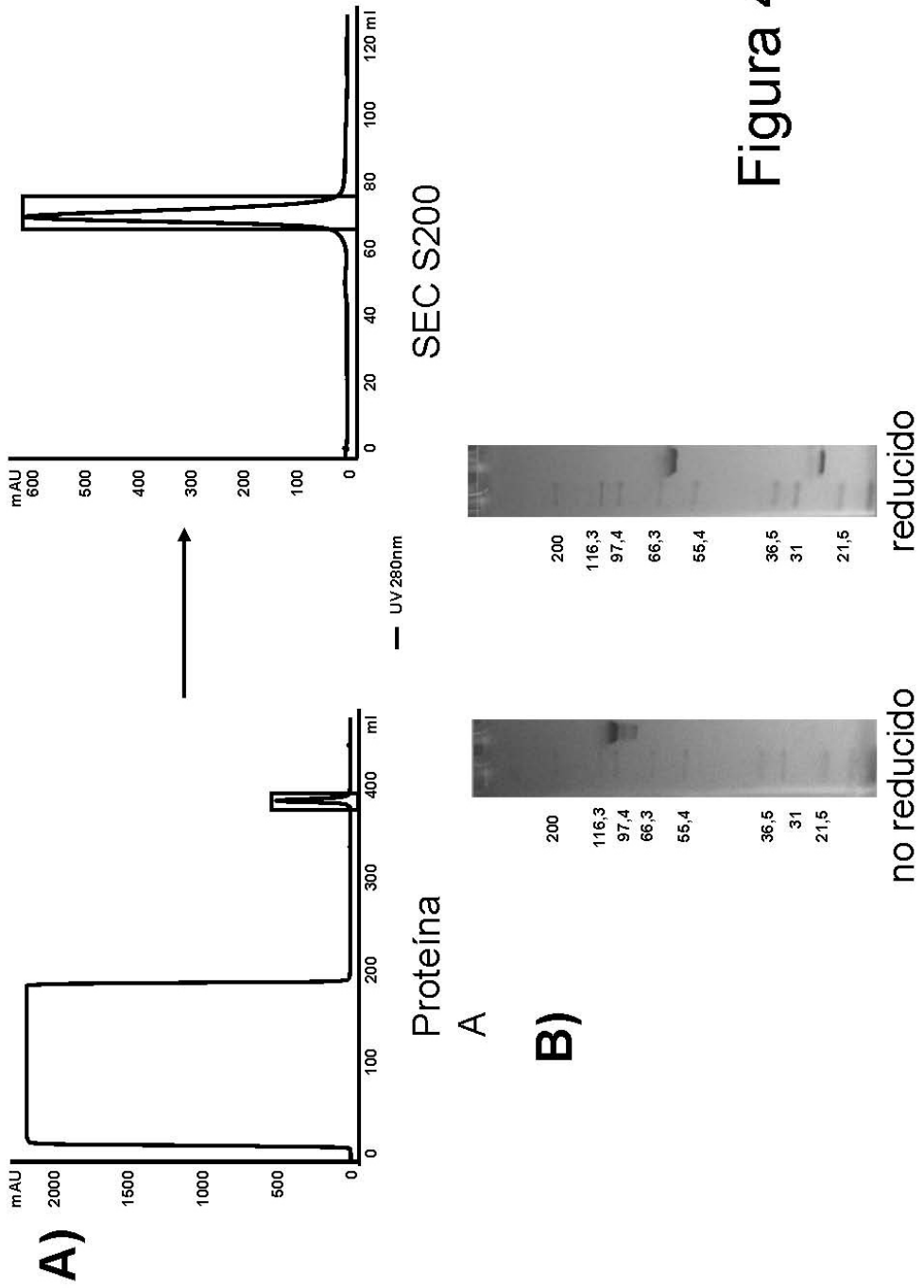
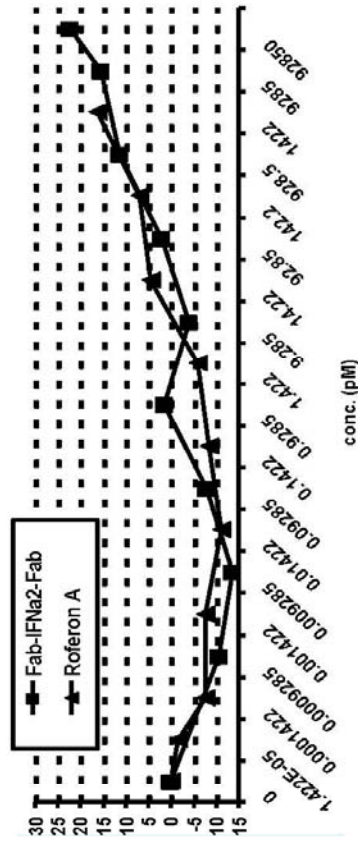


Figura 46

A)



B)

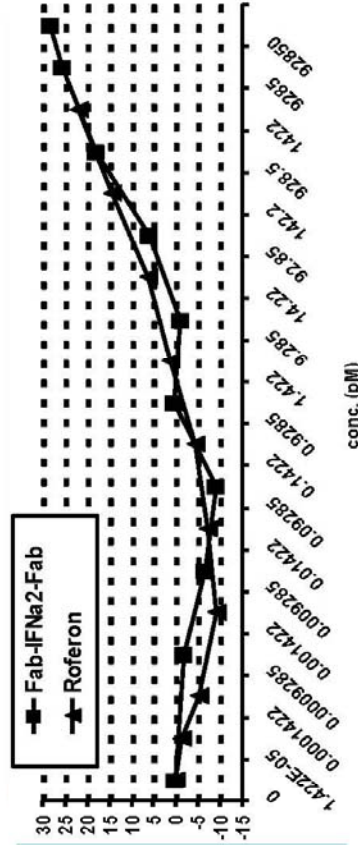
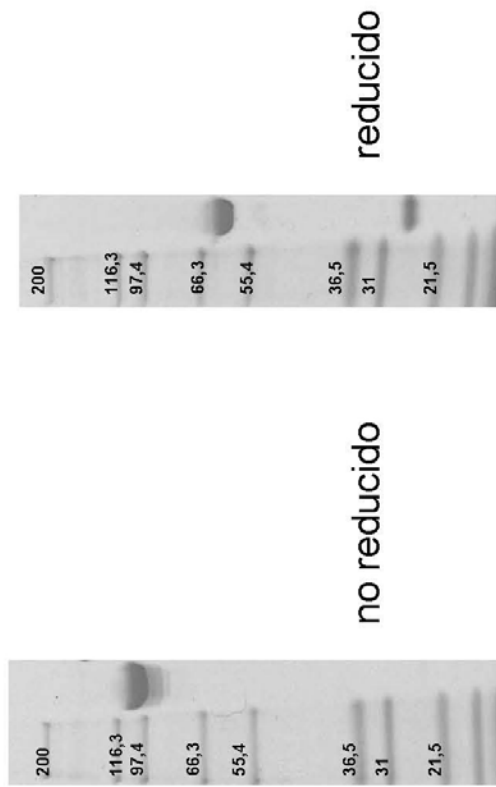
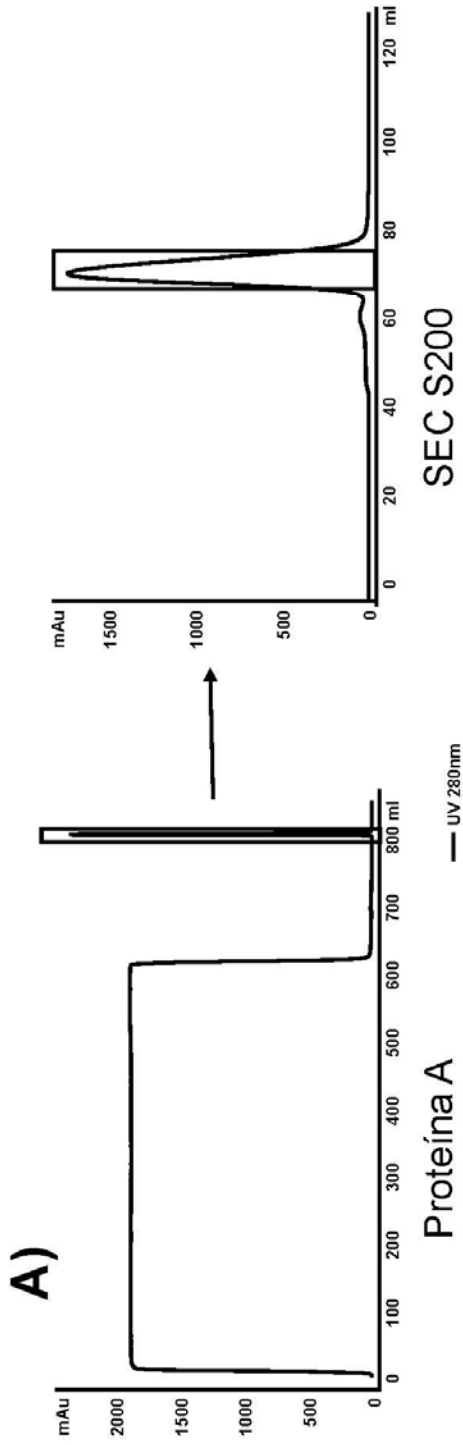


Figura 47



**Figura 48**

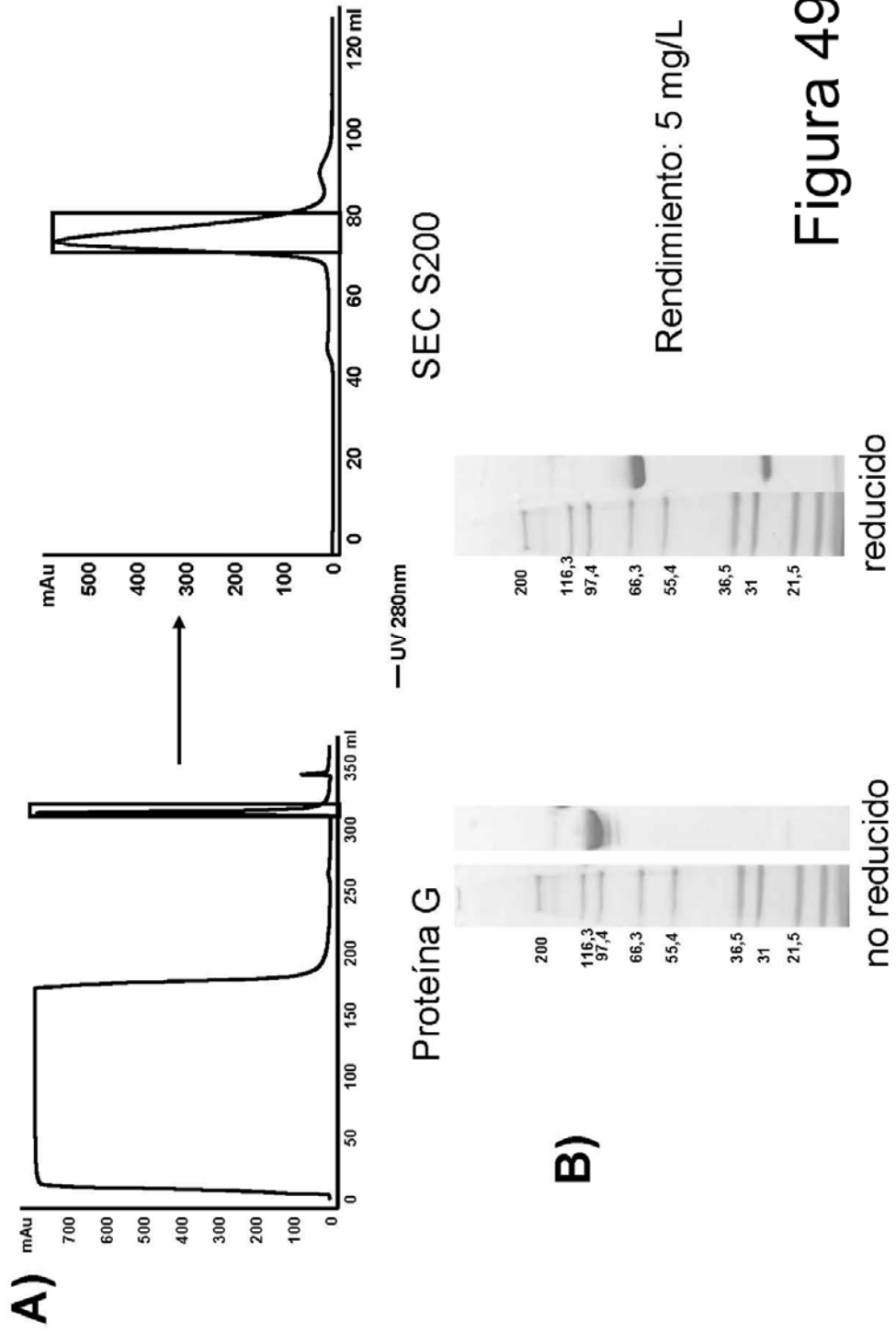


Figura 49

ELISA de IFN-gamma : constructos en solución, 22 h, células NK92

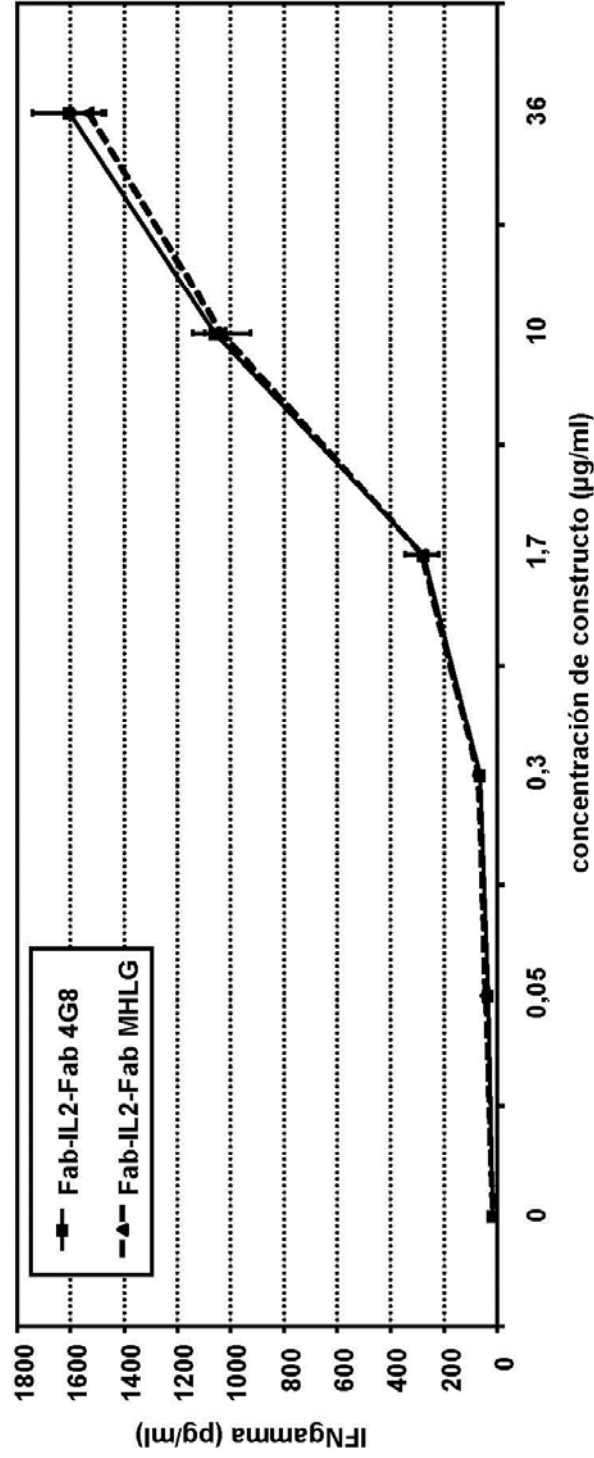


Figura 50

IFNgamma ELISA: constructos en solución, 24 h, células NK92

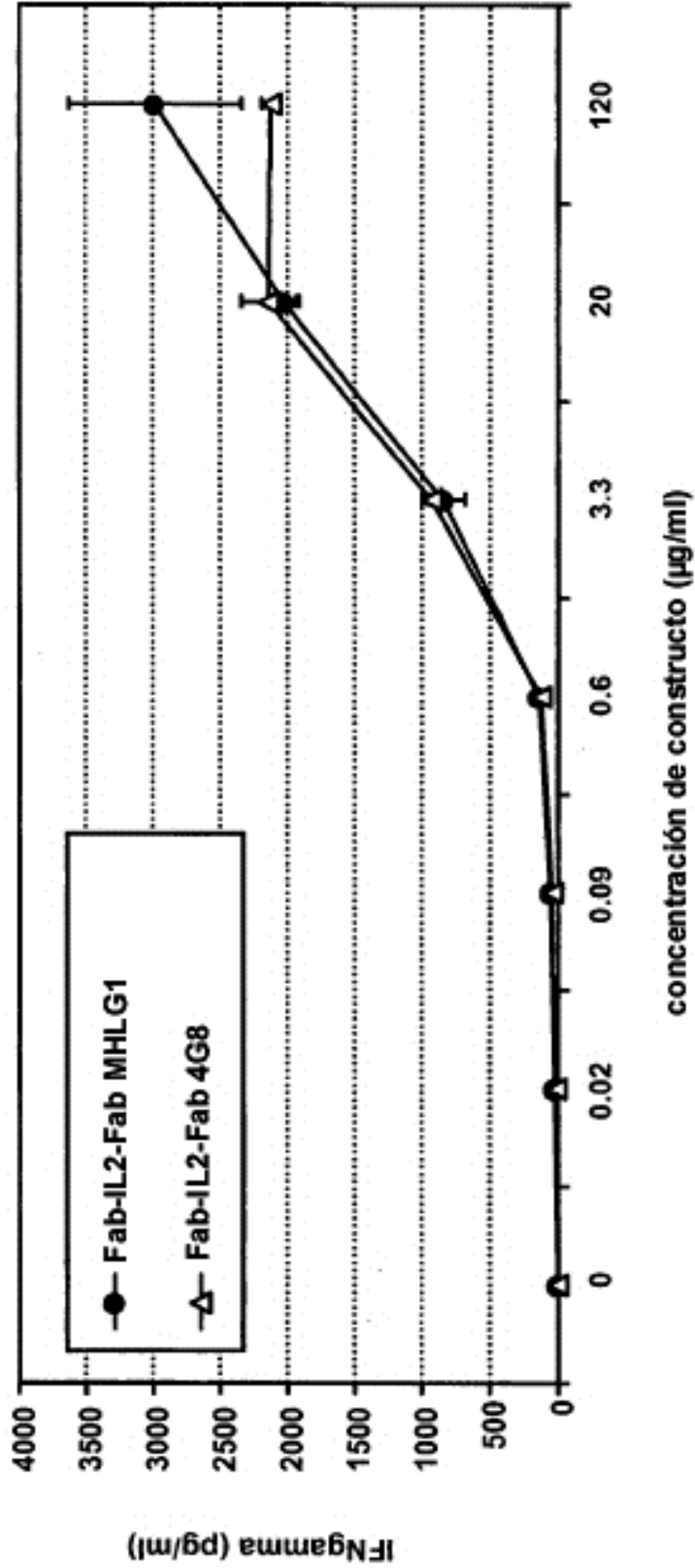


Figura 51



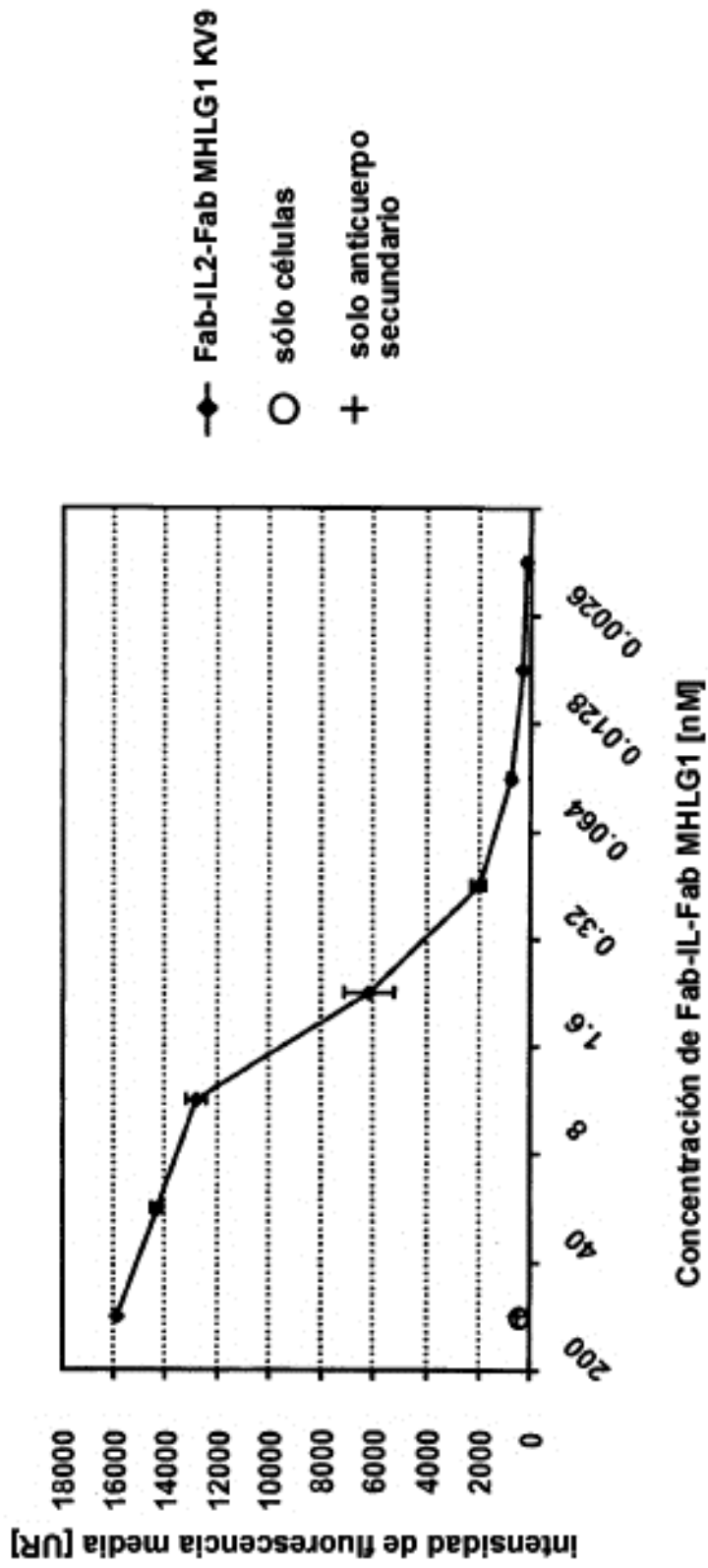
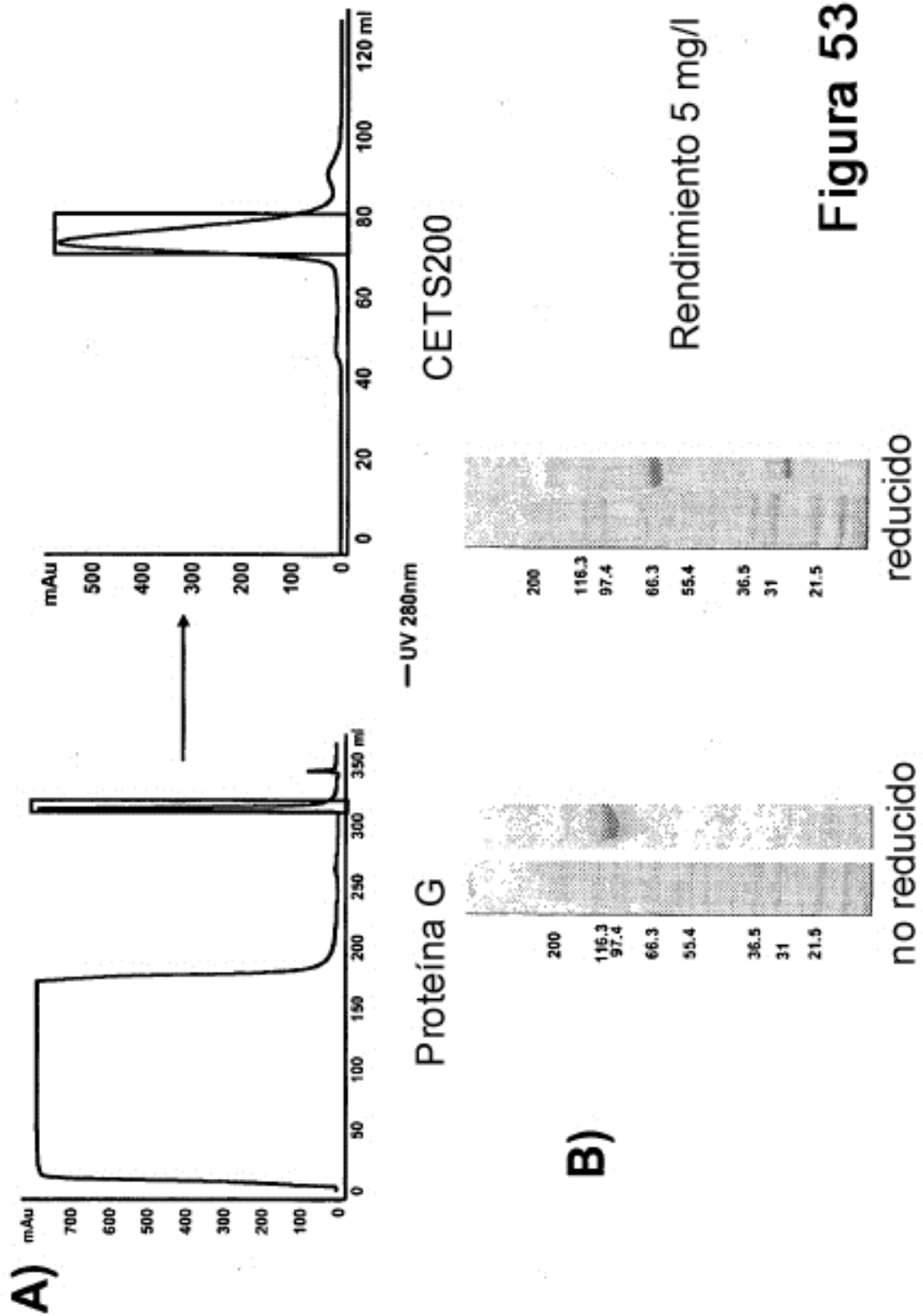


Figura 52



**Figura 53**