

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 592 385**

51 Int. Cl.:

C07K 16/46 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.12.2010 PCT/US2010/062436**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.11.2016 WO2011090762**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.12.2010 E 10803713 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016 EP 2519543**

54 Título: **Proteínas de unión a heterodímeros y usos de los mismos**

30 Prioridad:

22.07.2010 US 366743 P

16.07.2010 US 365266 P

29.12.2009 US 290840 P

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

29.11.2016

73 Titular/es:

**APTEVO RESEARCH AND DEVELOPMENT LLC
(100.0%)**

**2401 Fourth Avenue, Suite 1050
Seattle, Washington 98121, US**

72 Inventor/es:

**BLANKENSHIP, JOHN, W. y
TAN, PHILIP**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 592 385 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

Proteínas de unión a heterodímeros y usos de los mismos

5 DECLARACIÓN RELACIONADA CON EL LISTADO DE SECUENCIAS

El Listado de secuencias asociado a la presente solicitud se proporciona en formato de texto en lugar de en copia en papel, y se incorpora como referencia en la memoria descriptiva. El nombre del archivo de texto que contiene el Listado de secuencias es 910180_422PC_SEQUENCE_LISTING.txt. El archivo de texto tiene 839 KB, fue creado el 29 de diciembre de 2010, y se remite de forma electrónica por medio de EFS-Web, junto con la presentación de la presente memoria descriptiva.

ANTECEDENTES

15 Campo técnico

La presente descripción proporciona en general heterodímeros de polipéptidos, composiciones de los mismos y procedimientos para preparar y usar dichos heterodímeros de polipéptidos. Más en concreto, los heterodímeros de polipéptidos proporcionados en la presente memoria descriptiva se forman, en parte, por medio de heterodimerización natural entre una región CH1 de inmunoglobulinas y una región constante de cadena ligera de inmunoglobulinas (CL). Además, los heterodímeros de polipéptidos proporcionados en la presente memoria descriptiva comprenden dos o más dominios de unión que se unen específicamente a una o más dianas. Además, los dos polipéptidos de cadena única de los heterodímeros de polipéptidos proporcionados en la presente memoria descriptiva comprenden cada uno una parte de región Fc (por ejemplo, dominios CH2 y CH3 de inmunoglobulinas).

25 Descripción de la técnica relacionada

El proceso de transducción de señales implica a menudo a proteínas receptoras que tienen dominios extracelulares, dominios de transmembrana y dominios intracelulares. Durante la unión de ligandos, a menudo las moléculas receptoras de superficie celular se oligomerizan o se multimerizan (también referido como "reticulación") para transmitir de forma efectiva una señal a un compartimento intracelular de la célula. La estimulación o bloqueo de esta interacción entre un receptor y un ligando o de la posterior oligomerización o multimerización de los receptores tiene implicaciones terapéuticas importantes para una amplia variedad de enfermedades.

Algunas moléculas de ejemplo útiles para modular las interacciones entre receptor y ligando incluyen anticuerpos o moléculas derivadas de anticuerpos. Por ejemplo, un anticuerpo o su derivado pueden actuar como un antagonista de receptor que se une a un receptor de superficie celular y lo inactiva bloqueando el sitio de unión de un ligando de activación o impidiendo la dimerización o multimerización del receptor necesaria para su activación. En algunos otros casos, un anticuerpo o su derivado puede actuar como un agonista mediante la unión y reticulación de múltiples receptores de membrana, con lo que imita la función de un ligando natural. Otro ejemplo es un derivado de anticuerpo biespecífico que puede usarse para dirigir los agentes citotóxicos o las células efectoras inmunitarias a sitios diana, como, por ejemplo, tumores.

Los anticuerpos biespecíficos son moléculas basadas en anticuerpos que pueden unirse simultáneamente a dos antígenos separados y distintos (o diferentes epítopos del mismo antígeno). Un uso de anticuerpos biespecíficos ha consistido en redirigir las células efectoras inmunitarias citotóxicas para potenciar la destrucción de las células tumorales por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). En este contexto, un brazo del anticuerpo biespecífico se une a un antígeno en la célula tumoral, y el otro se une a un determinante expresado en las células efectoras. Al reticular las células tumorales y efectoras, el anticuerpo biespecífico no sólo lleva las células efectoras en proximidad con las células tumorales sino que además, al mismo tiempo, provoca su activación, lo que lleva a una destrucción efectiva de las células tumorales. Los anticuerpos biespecíficos se han usado también para enriquecer agentes de quimioterapia o radioterapia en tejidos tumorales para reducir al mínimo los efectos perjudiciales en el tejido normal. En este escenario, un brazo del anticuerpo biespecífico se une a un antígeno expresado en la célula diana para su destrucción, y el otro brazo suministra un fármaco quimioterapéutico, un radioisótopo o una toxina.

Un obstáculo importante en el desarrollo general de anticuerpos biespecíficos ha sido la dificultad de producir materiales de suficiente calidad y en cantidad suficiente para estudios preclínicos y clínicos. Inicialmente, la principal vía para la producción de anticuerpos biespecíficos fue la coexpresión de las dos cadenas ligeras y las dos cadenas

- pesadas de dos anticuerpos progenitores de diferentes especificidades en una única célula. Sin embargo, los anticuerpos biespecíficos competentes de unión deseados son un producto menor, y la purificación a partir de otros productos es muy difícil. Otro procedimiento tradicional para producción de anticuerpos biespecíficos es la conjugación química de dos anticuerpos o sus fragmentos que tienen diferentes especificidades. Sin embargo, este procedimiento también es complicado, y el proceso de modificación química puede inactivar el anticuerpo o promover la agregación. Dado que la purificación a partir de productos no deseados sigue siendo difícil, el bajo rendimiento y la baja calidad resultantes de anticuerpo biespecífico hacen este proceso no adecuado para la producción a gran escala necesaria para el desarrollo clínico.
- 10 Recientemente, se han usado varias técnicas de heterodimerización para mejorar la producción de anticuerpos biespecíficos. Sin embargo, la fusión de dominios de heterodimerización simples como Jun/Fos arrollado en dominios scFv conduce a una mezcla de homodímeros y heterodímeros y deben ser ensamblados mediante nuevo plegamiento (de Kruif y Logtenberg, J. Biol. Chem. 271: 7630-4, 1996). La fusión de fragmentos scFv a anticuerpos enteros se usó también como un dispositivo de dimerización (Coloma y Morrison, Nat. Biotechnol. 15:159-63, 1997).
- 15 Sin embargo, dicha fusión produce una molécula grande con bajas capacidades de penetración en los tejidos sólidos. La fusión de dos fragmentos scFv se ha usado también para generar proteínas biespecíficas (por ejemplo, anticuerpos BITE® de Micromet Inc., Bethesda, MD, patente de EE.UU. nº 7.635.472). Sin embargo, dichas proteínas no contienen regiones Fc, y así no permiten la manipulación de sus actividades por medio de regiones Fc. Además, estas proteínas son pequeñas (~55 kDa) y tienen por tanto vidas medias en suero relativamente cortas.
- 20 El documento WO-2006/074.399-A2 divulga moléculas de unión multiespecíficas que comprenden péptidos de conexión sintéticos.
- El documento WO-02/02.781-A1 se refiere a la producción de anticuerpos biespecíficos o multiespecíficos bivalentes o tetravalentes mediante el uso de procedimientos de ADN recombinante y procedimientos de producción recombinante. El anticuerpo resultante consiste en una o dos moléculas de anticuerpos que son heterodimerizados mediante la creación de una proteína de fusión con los dominios constantes de inmunoglobulinas CL y CH1.
- 25 El documento US-6.809.185-B1 divulga una clase de moléculas especificadas como nuevos derivados de anticuerpos de múltiples fines.
- 30 El documento US-2007/014.794-A1 divulga un procedimiento de preparación de polipéptidos heteromultiméricos tales como anticuerpos biespecíficos, inmunoadhesinas biespecíficas y quimeras anticuerpo-inmunoadhesina.
- 35 Hasta la fecha, la tecnología de fusión de inmunoglobulinas no ha proporcionado proteínas d e heterodímeros comercialmente viables o procedimientos para prepararlas. Así, aún existe la necesidad en la técnica de proteínas heterodiméricas multiespecíficas alternativas así como procedimientos eficientes para producirlas.
- 40 En un primer aspecto de la presente descripción se proporciona un heterodímero de polipéptidos, que comprende:
- (a) un primer polipéptido de cadena única (SCP-I) que comprende de uno a cuatro dominios de unión que se unen específicamente a entre un a y cuatro dianas, una bisagra (H-I), un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas (HD-I) y un dominio CH2 y CH3 de inmunoglobulinas de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD o cualquier combinación de las mismas (CH2CH3-I); y
- 45 (b) un segundo polipéptido de cadena única (SCP-II) que comprende de cero a cuatro dominios de unión que se unen específicamente a entre cero y cuatro dianas, una bisagra (H-II), un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas (HD-II) y un dominio CH2 y CH3 de inmunoglobulinas de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD o cualquier combinación de las mismas (CH2CH3-II),
- 50 donde
- (i) el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas del primer polipéptido de cadena única (HD-I) y el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas del segundo polipéptido de cadena única (HD-II) se asocian preferentemente entre sí para formar un heterodímero de polipéptidos formado por el primer polipéptido de cadena
- 55 única (SCP-I) y el segundo polipéptido de cadena única (SCP-II), y
- (1) el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas del primer polipéptido de cadena única (HD-I) comprende una primera región CH1 de inmunoglobulinas, y el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas del segundo polipéptido de cadena única (HD-II) comprende una primera región CL de inmunoglobulinas, o

(2) el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas del primer polipéptido de cadena única (HD-I) comprende una primera región CL de inmunoglobulinas, y el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas del segundo polipéptido de cadena única (HD-II) comprende una primera región CH1 de inmunoglobulinas;

- 5 (ii) donde la primera región CL de inmunoglobulinas es una región CL de inmunoglobulinas humana alterada con uno o más aminoácidos de una región Ck humana natural sustituida en N29, N30, Q52, V55, T56, S68 o T70,

siempre que el heterodímero de polipéptidos comprenda al menos dos dominios de unión que se unen específicamente al menos a dos dianas diferentes.

10

En un aspecto adicional de la invención se proporciona también una composición que comprende el heterodímero de polipéptidos de la presente invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 15 En otro aspecto de la presente invención se proporciona también el heterodímero de polipéptidos de la presente invención para su uso en a) un procedimiento para dirigir la activación de linfocitos T, donde el heterodímero de polipéptidos comprende un dominio de unión que se une específicamente a TCR α , TCR β , CD3 γ , CD3 δ , CD3 ϵ , o una combinación de los mismos, y un segundo dominio de unión que se une específicamente a una diana diferente; o

- 20 b) la inhibición del crecimiento, metástasis o crecimiento metastásico de una malignidad, donde el heterodímero de polipéptidos comprende un dominio de unión que se une específicamente a TCR α , TCR β , CD3 γ , CD3 δ , CD3 ϵ , c-Met o Ron.

- 25 c) el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria o inflamatoria, donde el heterodímero de polipéptidos comprende un dominio de unión que se une específicamente a TCR α , TCR β , CD3 γ , CD3 δ , CD3 ϵ o CD28.

30

En otro aspecto de la presente invención se proporciona un efector de expresión capaz de expresar el heterodímero de polipéptidos de la presente invención que comprende un vector de expresión capaz de expresar el heterodímero de polipéptidos de la presente invención, que comprende un primer polinucleótido que codifica el primer polipéptido de cadena única y un segundo polinucleótido que codifica el segundo polipéptido de cadena única.

35

La presente invención proporciona también una célula hospedadora que comprende el vector de expresión de la presente invención y una célula hospedadora que comprende vectores de expresión primero y segundo capaces de expresar los polipéptidos de cadena única primero y segundo, respectivamente, del heterodímero de polipéptidos de la presente invención.

40

En otro aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento para preparar un heterodímero de polipéptidos, que comprende:

- 45 (a) el cultivo de una célula hospedadora de acuerdo con la presente invención en condiciones adecuadas para expresar polipéptidos de cadena única primero y segundo, y

(b) el aislamiento o purificación opcionales de los heterodímeros formados a partir de los polipéptidos de cadena única primero y segundo desde el cultivo.

- 50 La presente descripción proporciona heterodímeros de polipéptidos formados entre dos polipéptidos de cadena única diferentes por medio de heterodimerización natural de una región CH1 de inmunoglobulinas y una región constante de cadena ligera de inmunoglobulinas (CL). La presente descripción proporciona también ácidos nucleicos, vectores, células hospedadoras y procedimientos para preparar heterodímeros de polipéptidos así como procedimientos para usar dichos heterodímeros de polipéptidos, por ejemplo en activación dirigida de linfocitos T, inhibición de crecimiento de tumores malignos sólidos, tratamiento de enfermedades autoinmunitarias o inflamatorias o tratamiento de trastornos o enfermedades asociados con los linfocitos B.

- 55 En un aspecto, la presente descripción proporciona un heterodímero de polipéptidos que comprende (a) un primer polipéptido de cadena única (SCP-I) que comprende de uno a cuatro dominios de unión que se unen específicamente a entre un a y cuatro dianas, una bisagra (H-I), un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas (HD-I), y una parte de región Fc (FRP-I); y (b) un segundo polipéptido de cadena única (SCP-II) que comprende de cero a cuatro dominios de unión que se unen específicamente a entre cero y cuatro dianas, una bisagra (H-II), un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas (HD-II) y una parte de región Fc (FRP-II); donde (i) la inmunoglobulina HD-I y la inmunoglobulina HD-II se asocian preferentemente entre sí para formar un heterodímero de polipéptidos formado por SCP-I y SCP-II, y (1) el dominio de heterodimerización de

inmunoglobulinas del primer polipéptido de cadena única (HD-I) comprende una primera región CH1 de inmunoglobulinas, y el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas del segundo polipéptido de cadena única (HD-II) comprende una primera región CL de inmunoglobulinas; o (2) el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas del primer polipéptido de cadena única (HD-I) comprende una primera región CL de inmunoglobulinas, y el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas del segundo polipéptido de cadena única (HD-II) comprende una primera región CH1 de inmunoglobulinas; y (ii) la parte de región Fc de SCP-I y la parte de región Fc de SCP-II comprenden un dominio CH2 y CH3 de inmunoglobulinas de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD o cualquier combinación de las mismas; uno o dos dominios CH3 de inmunoglobulinas de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, IgM o cualquier combinación de las mismas; o un dominio CH3 y CH4 de inmunoglobulinas de IgE, IgM o cualquier combinación de las mismas, siempre que el heterodímero de polipéptidos comprenda al menos dos dominios de unión que se unen específicamente a una diana, por ejemplo, al menos dos dianas diferentes.

En algunas realizaciones, los dominios de unión de los heterodímeros de polipéptidos son polipéptidos Fv de cadena única (scFv).

En algunas realizaciones, el heterodímero de polipéptidos comprende dos dominios de unión (BD1 y BD2). En una realización, los dos dominios de unión (BD1 y BD2) están en el primer polipéptido de cadena única (SCP-I) y donde HD-I y FRP-I están dispuestos entre BD1 y BD2. En otra realización, el primer dominio de unión (BD1) está en el primer polipéptido de cadena única (SCP-I) y el segundo dominio de unión (BD2) está en el segundo polipéptido de cadena única (SCP-II). Por ejemplo, el primer dominio de unión (BD1) puede estar en el extremo amino en la parte de región Fc del primer polipéptido de cadena única (FRP-I), y el segundo dominio de unión (BD2) puede estar en el extremo amino en la parte de región Fc del segundo polipéptido de cadena única (FRP-II). Alternativamente, el primer dominio de unión (BD1) puede estar en el extremo amino en la parte de región Fc del primer polipéptido de cadena única (FRP-I), y el segundo dominio de unión (BD2) puede estar en el extremo carboxilo en la parte de región Fc del segundo polipéptido de cadena única (FRP-II). Además, alternativamente, el primer dominio de unión (BD1) puede estar en el extremo carboxilo en la parte de región Fc del primer polipéptido de cadena única (FRP-I), y el segundo dominio de unión (BD2) puede estar en el extremo carboxilo en la parte de región Fc del segundo polipéptido de cadena única (FRP-II).

En algunas realizaciones, el heterodímero de polipéptidos comprende tres dominios de unión (BD1, BD2 y BD3). En una realización, HD-I y FRP-I están dispuestos entre BD1 y BD2, y el tercer dominio de unión (BD3) está en el extremo amino en la parte de región Fc del segundo polipéptido de cadena única (FRP-II). En una realización alternativa, HD-I y FRP-I están dispuestos entre BD1 y BD2, y el tercer dominio de unión (BD3) está en el extremo carboxilo en la parte de región Fc del segundo polipéptido de cadena única (FRP-II).

En algunas realizaciones, el heterodímero de polipéptidos comprende cuatro dominios de unión (BD1, BD2, BD3 y BD4). Por ejemplo, HD-I y FRP-I pueden estar dispuestos entre BD1 y BD2, y HD-II y FRP-II pueden estar dispuestos entre BD3 y BD4.

En algunas realizaciones, el heterodímero de polipéptidos comprende de cinco a ocho dominios de unión (por ejemplo, 5, 6, 7 u 8 dominios de unión).

En algunas realizaciones, al menos uno de los dominios de unión de los heterodímeros de polipéptidos proporcionados en la presente memoria descriptiva se une específicamente a, o es un antagonista de, TCR α , TCR β , CD3 γ , CD3 δ , CD3 ϵ , CD28, CD79b, hiper-IL-6, mono-IL-10, CD86, CD20, PSM A, CD19, HL A-DR, Ro n, c-Met, CEACAM-6, LIGHT, GITRL, CD40, PDL1, PDL2, HVEM, LTBR, EGFR, EGFRvIII, ErbB2, ErbB3, ErbB4, IGF1R, EphA2, PDGFR, VEGFR1-4, angiopoyetina 2, CD64, CD32A, CD16, CD71, TNFR1, TNFR2, TWEAKR, TACI, BAFFR, BCMA, FAS, CD32B, CD21, CD22, CD30, CD33, CD37, CD38, CD70, TNF α , IL-6, hiper-IL-6, IL-2, IL-1, IL-7, IL-8, IL-17A/C, IP-10, IFN γ , IFN α , RANKL, FASL, TGF β , IL10, IL17A/F, CSF2, IGF1, IGF2, BLYS/APRIL, HGF, MSP, EGF (incluyendo epirregulina, herrregulina, β -regulina, neurregulina), HIF-1 α , VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TNF α , Wnt, sHH, TGF β , PDGF, TWEAK, EpCAM, CEA, PCTA-1, STEAP-1, PSCA, ALCAM (CD166), EphA2, CD151, CA-125, MU C-1, MAGE-1, TR OP2, CCR 5, HE R-3, HE R-4, EGFR, CEA, MUC2, MUC3, MUC4, MUC5_{AC}, MUC5_b, MUC7, β hCG, Lew is-Y, gangliósido GD3, 9-O-acetil-GD3, GM2, G lobo H , fucosil GM1, PolISA, GD2, carboanhidrasa IX (MN/CA IX), CD44v6, Sonic Hedgehog (Shh), Wue-1, antígeno de células plasmáticas, IgE (ligada a membrana), proteoglicano de sulfato de condroitina asociado a melanoma (MCSP), CCR8, precursor de TNF- α , STEAP, mesotelina, antígeno A33, antígeno de células madre de próstata (PSCA), Ly-6; desmogleína 4, neopítipo de E-cadherina, receptor de acetilcolina fetal, CD25, marcador de CA19-9, marcador de CA-125 y receptor de sustancia inhibidora de Mueller (MIS) tipo II, sTn (antígeno Tn sialilado; TAG-72), FAP (antígeno de activación de

fibroblastos), endosialina, E GFRvIII, L G, S AS, C D63, IG F1R, CD 151, TG FBR2, G HRHR, G HR, I L-6R, gp130, TNFR2, OSMR β , Patched-1, Frizzled, Robo1, CD80, CD81, CD86, OX40, CD40, CD137, LIFR β , TLR7 o TLR9.

En algunas otras realizaciones, al menos uno de los dominios de unión del heterodímero de polipéptidos es un agonista de IL-10, HLA-G, HGF, IL-35, PD-1, BTLA, TNFR1, TNFR2, DR4, DR5, TWEAKR o FAS.

En algunos heterodímeros de polipéptidos proporcionados en la presente memoria descriptiva, al menos un dominio de unión se une específicamente a un complejo TCR o un componente de los mismos, y al menos otro dominio de unión se une específicamente a PSMA, CD79b, CD19, HLA-DR, CD20, RON, c-Met o CEACAM-6.

10

En algunos otros heterodímeros de polipéptidos proporcionados en la presente memoria descriptiva, al menos un dominio de unión se une específicamente a CD28, y al menos otro dominio de unión se une específicamente a, o es un antagonista de, CD79b, hiper-IL-6, PDL2, mono-IL-10, CD86, LIGHT, GITRL, CD40, PDL1, HVEM o LTBR.

15 En algunos otros heterodímeros de polipéptidos proporcionados en la presente memoria descriptiva, al menos un dominio de unión se une específicamente a CD28, y al menos otro dominio de unión es un agonista de IL-10, HLA-G, HGF, IL-35, PD-1 o BTLA.

20 En algunas realizaciones, el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas del primer polipéptido de cadena única (HD-I) comprende la primera región CH1 de inmunoglobulinas y el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas del segundo polipéptido de cadena única (HD-II) comprende la primera región CL de inmunoglobulinas. En una realización, la primera región CH1 está en el extremo amino en la parte de región Fc del primer polipéptido de cadena única, y la primera región CL está en el extremo amino en la parte de región Fc del segundo polipéptido de cadena única. En otra realización, la primera región CH1 está en el extremo carboxilo en la parte de región Fc del primer polipéptido de cadena única, y la primera región CL está en el extremo carboxilo en la parte de región Fc del segundo polipéptido de cadena única.

25 En algunas realizaciones donde el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas del primer polipéptido de cadena única (HD-I) comprende la primera región CH1 de inmunoglobulinas y el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas del segundo polipéptido de cadena única (HD-II) comprende la primera región CL de inmunoglobulinas, el primer polipéptido de cadena única comprende además una segunda región CH1 y el segundo polipéptido de cadena única comprende además una segunda región CL, y la segunda región CH1 del primer polipéptido de cadena única y la segunda región CL del segundo polipéptido de cadena única se asocian entre sí en el heterodímero de polipéptidos. Por ejemplo, la parte de región Fc del primer polipéptido de cadena única puede estar dispuesta entre las regiones CH1 primera y segunda, y la parte de región Fc del segundo polipéptido de cadena única puede estar dispuesta entre las regiones CL primera y segunda. Alternativamente, las dos regiones CH1 primera y segunda pueden estar en el extremo amino en la parte de región Fc del primer polipéptido de cadena única, y las dos regiones CL primera y segunda pueden estar en el extremo amino en la parte de región Fc del segundo polipéptido de cadena única. Además, alternativamente, las dos regiones CH1 primera y segunda pueden estar en el extremo carboxilo en la parte de región Fc del primer polipéptido de cadena única, y las dos regiones CL primera y segunda pueden estar en el extremo carboxilo en la parte de región Fc del segundo polipéptido de cadena única.

30 En algunas otras realizaciones donde el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas del primer polipéptido de cadena única (HD-I) comprende la primera región CH1 de inmunoglobulinas y el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas del segundo polipéptido de cadena única (HD-II) comprende la primera región CL de inmunoglobulinas, el primer polipéptido de cadena única comprende además una segunda región CL y el segundo polipéptido de cadena única comprende además una segunda región CH1, y la segunda región CL del primer polipéptido de cadena única y la segunda región CH1 del segundo polipéptido de cadena única se asocian entre sí en el heterodímero de polipéptidos. Por ejemplo, en una realización, en el primer polipéptido de cadena única, la primera región CH1 está en el extremo amino en la parte de región Fc y la segunda región CL está en el extremo carboxilo en la parte de región Fc; y en el segundo polipéptido de cadena única, la primera región CL está en el extremo amino en la parte de región Fc, y la segunda región CH1 está en el extremo carboxilo en la parte de región Fc. En otra realización, en el primer polipéptido de cadena única, la primera región CH1 está en el extremo carboxilo en la parte de región Fc, y la segunda región CL está en el extremo amino en la parte de región Fc; y en el segundo polipéptido de cadena única, la primera región CL está en el extremo carboxilo en la parte de región Fc, y la segunda región CH1 está en el extremo amino en la parte de región Fc. En otra realización más, en el primer polipéptido de cadena única, la primera región CH1 y las segundas regiones CL están en el extremo amino en la parte de región Fc, y la primera región CH1 está en el extremo amino en la segunda región CL; y en el segundo polipéptido de

cadena única, la primera región CL y la segunda región CH1 están en el extremo amino en la parte de región Fc, y la primera región CL está en el extremo amino en la segunda región CH1. En otra realización más, en el primer polipéptido de cadena única, la primera región CH1 y las segundas regiones CL están en el extremo amino en la parte de región Fc, y la segunda región CL está en el extremo amino en la primera región CH1; y en el segundo polipéptido de cadena única, la primera región CL y la segunda región CH1 están en el extremo amino en la parte de región Fc, y la segunda región CH1 está en el extremo amino en la primera región CL. En una realización adicional, en el primer polipéptido de cadena única, la primera región CH1 y las segundas regiones CL están en el extremo carboxilo en la parte de región Fc, y la primera región CH1 está en el extremo amino en la segunda región CL; y en el segundo polipéptido de cadena única, la primera región CL y la segunda región CH1 están en el extremo carboxilo en la parte de región Fc, y la primera región CL está en el extremo amino en la segunda región CH1. En otra realización, en el primer polipéptido de cadena única, la primera región CH1 y las segundas regiones CL están en el extremo carboxilo en la parte de región Fc, y la segunda región CL está en el extremo amino en la primera región CH1; y en el segundo polipéptido de cadena única, la primera región CL y la segunda región CH1 están en el extremo carboxilo en la parte de región Fc, y la segunda región CH1 está en el extremo amino en la primera región CL.

En algunas realizaciones, el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas del primer polipéptido de cadena única (HD-I) comprende una primera región CL de inmunoglobulinas, y el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas del segundo polipéptido de cadena única (HD-II) comprende una primera región CH1 de inmunoglobulinas. En una realización, la primera región CL está en el extremo amino en la parte de región Fc del primer polipéptido de cadena única, y la primera región CH1 está en el extremo amino en la parte de región Fc del segundo polipéptido de cadena única. En otra realización, la primera región CL está en el extremo carboxilo en la parte de región Fc del primer polipéptido de cadena única, y la primera región CH1 está en el extremo carboxilo en la parte de región Fc del segundo polipéptido de cadena única. En otra realización más, el primer polipéptido de cadena única comprende además una segunda región CL y el segundo polipéptido de cadena única comprende además una segunda región CH1, y la segunda región CL del primer polipéptido de cadena única y la segunda región CH1 del segundo polipéptido de cadena única se asocian entre sí en el heterodímero de polipéptidos. Por ejemplo, la parte de región Fc del primer polipéptido de cadena única puede estar dispuesta entre las regiones CL primera y segunda, y la parte de región Fc del segundo polipéptido de cadena única puede estar dispuesta entre las regiones CH1 primera y segunda. Alternativamente, las dos regiones CL primera y segunda pueden estar en el extremo amino en la parte de región Fc del primer polipéptido de cadena única, y las dos regiones CH1 primera y segunda pueden estar en el extremo amino en la parte de región Fc del segundo polipéptido de cadena única. Además, alternativamente, las dos regiones CL primera y segunda pueden estar en el extremo carboxilo en la parte de región Fc del primer polipéptido de cadena única, y las dos regiones CH1 primera y segunda pueden estar en el extremo carboxilo en la parte de región Fc del segundo polipéptido de cadena única.

En algunas realizaciones, la primera región CL es una región C κ . En otras realizaciones, la primera región CL es una región C λ .

En algunas realizaciones, la segunda región CL es una región C κ . En otras realizaciones, la segunda región CL es una región C λ .

En algunas realizaciones, la región C κ es una región C κ de inmunoglobulinas humana natural. En algunas otras realizaciones, la región C κ es una región C κ de inmunoglobulinas humana alterada con uno o más aminoácidos de una región C κ humana natural sustituida en N29, N30, Q52, V55, T56, S68 o T70. Por ejemplo, la una o más sustituciones de aminoácidos pueden seleccionarse de entre Ala (A), Arg (R), Trp (W), Tyr (Y), Glu (E), Gln (Q), Lys (K), Asp (D), Met (M), Ser (S) y Phe (F).

En algunas realizaciones, la región CH1 es una región CH1 de inmunoglobulinas humana alterada que comprende una sustitución de aminoácidos por la cual Val (V) en la posición 68 es sustituida por Lys (K), Arg (R) o His (H), y donde la región C κ es una región C κ de inmunoglobulinas humana alterada que comprende una sustitución de aminoácidos por la cual Leu (L) en la posición 27 es sustituida por Asp (D) o Glu (E). En algunas otras realizaciones, la región CH1 es una región CH1 de inmunoglobulinas humana alterada que comprende una sustitución de aminoácidos por la cual Val (V) en la posición 68 se modifica a Asp (D) o Glu (E), y donde la región C κ es una región C κ de inmunoglobulinas humana alterada que comprende una sustitución de aminoácidos por la cual Leu (L) en la posición 29 se modifica a Lys (K), Arg (R) o His (H).

En algunas realizaciones, la región C λ es una región C λ de inmunoglobulina humana natural.

En algunas realizaciones, la primera región CH1 o la segunda región CH1 cuando está presente es una región CH1 de inmunoglobulinas humana natural, tal como una región CH1 IgG1 humana natural.

5 En algunas realizaciones, la primera región CH1 o la segunda región CH1 cuando está presente es una región CH1 de inmunoglobulinas humana alterada, tal como una región CH1 IgG1 humana alterada, con la cisteína de una región CH1 de inmunoglobulinas humana natural que interviene en la formación de un enlace de disulfuro con una región CL de inmunoglobulinas humana natural suprimida o sustituida.

10 En algunas realizaciones, la región Cκ es una región Cκ de inmunoglobulinas humana alterada, tal como un con el resto de cisteína de una región Cκ humana natural que interviene en la formación de un enlace de disulfuro con una región CH1 de inmunoglobulinas humana natural suprimida o sustituida.

15 En algunas realizaciones, la región Cλ es una región Cλ de inmunoglobulinas humana alterada con el resto de cisteína de una región Cλ humana natural que interviene en la formación de un enlace de disulfuro con una región CH1 de inmunoglobulinas humana natural suprimida o sustituida.

En algunas realizaciones, la primera región CH1 y la segunda región CH1 cuando está presente es un polipéptido que comprende SEQ ID NO: 114, 844 ó 845.

20 En algunas realizaciones, la región Cκ cuando está presente es seleccionada entre uno cualquiera de los polipéptidos que comprenden SEQ ID NO: 141-178, 202, y 838-843.

En algunas realizaciones, la región Cλ cuando está presente es un polipéptido que comprende SEQ ID NO: 140.

25 En algunas realizaciones, la parte de región Fc del primer polipéptido de cadena única (FRP-I) y la parte de región Fc del segundo polipéptido de cadena única (FRP-II) comprenden un dominio CH2 de inmunoglobulinas, tal como un dominio CH2 IgG1 o un dominio CH2 IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 o IgD.

30 En algunas realizaciones, la parte de región Fc del primer polipéptido de cadena única (FRP-I) y la parte de región Fc del segundo polipéptido de cadena única (FRP-II) comprenden un dominio CH3 de inmunoglobulinas, tal como un dominio CH3 IgG1 o un dominio CH3 IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE o IgM.

35 En algunas realizaciones, la parte de región Fc del primer polipéptido de cadena única (FRP-I) y la parte de región Fc del segundo polipéptido de cadena única (FRP-II) comprenden un dominio CH2 de inmunoglobulinas y un dominio CH3 de inmunoglobulinas, tal como dominios CH2 y CH3 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 o IgD.

40 En algunas realizaciones donde la parte de región Fc comprende un dominio CH3 de inmunoglobulinas que está inmediatamente en el extremo amino en un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas (por ejemplo, un dominio CH1 o un dominio Cκ), el dominio CH3 de inmunoglobulinas está vinculado con el dominio CH1 inmediatamente en el extremo carboxilo en el dominio CH3 de inmunoglobulinas en un polipéptido de cadena única por medio de un péptido que comprende SEQ ID NO: 846, 847, 848 ó 849; y el dominio CH3 de inmunoglobulinas está vinculado con el dominio Cκ inmediatamente en el extremo carboxilo en el dominio CH3 de inmunoglobulinas en el otro polipéptido de cadena única por medio de un péptido que comprende SEQ ID NO: 846, 850, 951 ó 852.

45 En algunas realizaciones, la parte de región Fc del primer polipéptido de cadena única (FRP-I) y la parte de región Fc del segundo polipéptido de cadena única (FRP-II) comprenden dominios CH3 y CH4 IgM o IgE.

50 En algunas realizaciones donde la parte de región Fc comprende un dominio CH2 de inmunoglobulinas, el dominio CH2 puede ser un dominio CH2 IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 humanas alterado. Los dominios CH2 IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 humanas alterados de ejemplo incluyen los que comprenden (a) una sustitución de aminoácidos en la posición 297 y al menos una delección o sustitución adicional en las posiciones 234 a 238; (b) una o más mutaciones de aminoácidos en las posiciones 234-238 y al menos una sustitución en la posición 253, 310, 318, 320, 322 ó 331; o (c) una sustitución de aminoácidos en la asparagina de la posición 297, una o más sustituciones o delecciones en las posiciones 234 a 238, y al menos una sustitución en la posición 253, 310, 318, 320, 322 ó 331. Otro dominio CH2 de ejemplo es un dominio CH2 IgG1 humanas alterado que comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones 55 L234, L235, G237, E318, K320 y K322.

En algunas realizaciones, el dominio CH3 del primer polipéptido de cadena única es un dominio CH3 IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 humanas alterado que comprende una sustitución T366W, y el dominio CH3 del segundo polipéptido de

cadena única es un dominio CH3 IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 humanas alterado que comprende una sustitución Y407A. En algunas otras realizaciones, el dominio CH3 del primer polipéptido de cadena única es un dominio CH3 IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 humanas alterado que comprende una sustitución T366Y, y el dominio CH3 del segundo polipéptido de cadena única es un dominio CH3 IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 humanas alterado que comprende una sustitución Y407T. En algunas otras realizaciones, el dominio CH3 del primer polipéptido de cadena única es un dominio CH3 IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 humanas alterado que comprende una sustitución T366W, y el dominio CH3 del segundo polipéptido de cadena única es un dominio CH3 IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 humanas alterado que comprende sustituciones T366S, L368A y Y407V. En algunas otras realizaciones, el dominio CH3 del primer polipéptido de cadena única es un dominio CH3 IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 humanas alterado que comprende una sustitución T366W. En algunas otras realizaciones, el dominio CH3 del primer polipéptido de cadena única es un dominio CH3 IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 humanas alterado que comprende una sustitución Y407T, y el dominio CH3 del segundo polipéptido de cadena única es un dominio CH3 IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 humanas alterado que comprende una sustitución T366Y. En algunas otras realizaciones, el dominio CH3 del primer polipéptido de cadena única es un dominio CH3 IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 humanas alterado que comprende sustituciones T366S, L368A y Y407W, y el dominio CH3 del segundo polipéptido de cadena única es un dominio CH3 IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 humanas alterado que comprende una sustitución T366W.

En algunas realizaciones, la bisagra de los polipéptidos de cadena única primero y segundo es una región bisagra de inmunoglobulinas, tal como una bisagra de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD o IgE. En algunas realizaciones, la bisagra de inmunoglobulinas es una bisagra de inmunoglobulinas natural. En algunas otras realizaciones, la bisagra de inmunoglobulinas es una bisagra de inmunoglobulinas alterada seleccionadas de entre SEQ ID NO: 232, 234, 240, 664-673, 675 y 676.

En algunas realizaciones, la región bisagra está (a) en el extremo amino en la parte de región Fc, (b) dispuesta entre el dominio de unión y el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas, (c) dispuesta entre el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas y la parte de región Fc, (d) en el extremo amino del primer o el segundo polipéptido de cadena única, (e) dispuesta entre la parte de región Fc y un dominio de unión, o (f) en el extremo carboxilo del primer o el segundo polipéptido de cadena única.

En algunas realizaciones, al menos una de las bisagras de los polipéptidos de cadena única primero y segundo es una región bisagra de lectina de tipo C, tal como un péptido NKg2A o NKg2D, o un derivado de los mismos.

En algunas realizaciones, las bisagras de los polipéptidos de cadena única primero y segundo son idénticas. En algunas otras realizaciones, las bisagras de los polipéptidos de cadena única primero y segundo son diferentes.

En algunas realizaciones, el primer polipéptido de cadena única comprende un dominio de unión que se une específicamente a un complejo TCR o un componente de los mismos, y el segundo polipéptido de cadena única comprende un dominio de unión que se une específicamente a CD19, CD79b, HLA-DR o CD20.

En algunas realizaciones, el primer polipéptido de cadena única comprende un dominio de unión que se une específicamente a CD28, y el segundo polipéptido de cadena única comprende un dominio de unión (a) que se une específicamente a CD79b, hiper-IL-6 o CD86 o (b) que comprende un ectodominio de PDL o un mono-IL-10.

En algunas realizaciones, el primer polipéptido de cadena única comprende un dominio de unión que se une específicamente a c-Met, y el segundo polipéptido de cadena única comprende un dominio de unión que se une específicamente a RON.

En algunas realizaciones, los polipéptidos de cadena única primero y segundo comprenden SEQ ID NO: SEQ ID NO: 2 y 4, SEQ ID NO: 6 y 8, SEQ ID NO: 10 y 12, SEQ ID NO: 14 y 16, SEQ ID NO: 18 y 20, SEQ ID NO: 20 y 22, SEQ ID NO: 20 y 24, SEQ ID NO: 30 y 32, SEQ ID NO: 29 y 31, SEQ ID NO: 29 y 32, SEQ ID NO: 30 y 72, SEQ ID NO: 53 y 72, SEQ ID NO: 54 y 72, SEQ ID NO: 55 y 72, SEQ ID NO: 70 y 72, SEQ ID NO: 71 y 72, SEQ ID NO: 63 y 56, SEQ ID NO: 64 y 57, SEQ ID NO: 65 y 60, SEQ ID NO: 66 y 58, SEQ ID NO: 67 y 59, SEQ ID NO: 68 y 61, SEQ ID NO: 69 y 62, SEQ ID NO: 54 y 811, SEQ ID NO: 54 y 812, SEQ ID NO: 54 y 813, SEQ ID NO: 814 y 818, SEQ ID NO: 815 y 818, SEQ ID NO: 816 y 818, SEQ ID NO: 817 y 818, SEQ ID NO: 814 y 820, SEQ ID NO: 814 y 821, SEQ ID NO: 54 y 819, SEQ ID NO: 814 y 826, SEQ ID NO: 814 y 822, SEQ ID NO: 814 y 823, SEQ ID NO: 814 y 824, SEQ ID NO: 859 y 862, SEQ ID NO: 860 y 863, SEQ ID NO: 861 y 864, SEQ ID NO: 874 y 825, SEQ ID NO: 875 y 879, SEQ ID NO: 876 y 880, SEQ ID NO: 877 y 881, o SEQ ID NO: 878 y 882.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona una composición que comprende un heterodímero de polipéptidos proporcionados en la presente memoria descriptiva y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 En otro aspecto, la presente descripción proporciona un vector de expresión capaz de expresar un heterodímero de polipéptidos proporcionados en la presente memoria descriptiva, que comprende un primer polinucleótido que codifica el primer polipéptido de cadena única y un segundo polinucleótido que codifica el segundo polipéptido de cadena única.

10 En otro aspecto, la presente descripción proporciona una célula hospedadora que comprende el vector de expresión anterior.

15 En otro aspecto, la presente descripción proporciona una célula hospedadora que comprende vectores de expresión primero y segundo capaces de expresar los polipéptidos de cadena única primero y segundo, respectivamente, del heterodímero de polipéptidos proporcionados en la presente memoria descriptiva.

20 En otro aspecto, la presente descripción proporciona un procedimiento para preparar un heterodímero de polipéptidos, que comprende (a) el cultivo de una célula hospedadora proporcionada en la presente memoria descriptiva en condiciones adecuadas para expresar los polipéptidos de cadena única primero y segundo, y (b) el aislamiento o purificación opcionales de los heterodímeros formados a partir de los polipéptidos de cadena única primero y segundo desde el cultivo.

25 En otro aspecto, la presente descripción proporciona un procedimiento para dirigir la activación de linfocitos T, que comprende la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad efectiva de un heterodímero de polipéptidos que comprende un dominio de unión que se une específicamente a TCR α , TCR β , CD3 γ , CD3 δ , CD3 ϵ , o una combinación de los mismos, y un segundo dominio de unión que se une específicamente a una diana diferente, por ejemplo, un antígeno específico de tumor u otro antígeno de elección en el lugar o células donde se desea la activación de linfocitos T.

30 En otro aspecto, la presente descripción proporciona un procedimiento para inhibir el crecimiento, metástasis o crecimiento metastásico de una malignidad, que comprende la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad efectiva de un heterodímero de polipéptidos que comprende un dominio de unión que se une específicamente a TCR α , TCR β , CD3 γ , CD3 δ , CD3 ϵ , c-Met, RON, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además la administración a un paciente que lo necesita de un agente quimioterapéutico o radiación ionizante.

35 En otro aspecto, la presente descripción proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad autoinmunitaria o inflamatoria, que comprende la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad efectiva de un heterodímero de polipéptidos que comprende un dominio de unión que se une específicamente a TCR α , TCR β , CD3 γ , CD3 δ , CD3 ϵ o CD28.

40 En otro aspecto, la presente descripción proporciona un procedimiento para tratar un trastorno o enfermedad asociado a linfocitos B que comprende la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad efectiva de un heterodímero de polipéptidos que comprende un dominio de unión que se une específicamente a TCR α , TCR β , CD3 γ , CD3 δ o CD3 ϵ , y un segundo dominio de unión que se une específicamente a CD19, CD20, CD79b o HLA-DR.

45 En algunas realizaciones, los procedimientos para usar los heterodímeros de polipéptidos proporcionados en la presente memoria descriptiva pueden comprender además la administración a un paciente que lo necesita de un segundo agente activo, tal como un segundo heterodímero de polipéptidos, un anticuerpo monoclonal o una proteína de fusión derivada de inmunoglobulinas.

50 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

55 La figura 1 es una representación esquemática del heterodímero de polipéptidos anti-CD28 bivalente X0172 (izquierda) y análisis por SDS-PAGE de X0172 (derecha). "NR" significa "no reducido", y "Red" significa "reducido".

La figura 2 muestra que un heterodímero de polipéptidos anti-CD28 monovalente (X0124) y uno bivalente (X0172) establecen una sinergia con una concentración subóptima de PMA al estimular linfocitos T humanos purificados cuando se compara con una scFv anti-CD28 (scFv 2E12) pero menos que una proteína SMIP anti-CD28 bivalente (SMIP 2E12).

La figura 3 muestra que el heterodímero de polipéptidos bivalente X0172 se une a los linfocitos T CD4⁺ mejor que la scFv 2E12 y el heterodímero de polipéptidos monovalente X0124.

5 La figura 4 muestra la cromatografía por intercambio de cationes de los heterodímeros de polipéptidos X0251, X0252 y X0253 (izquierda) y análisis mediante electroforesis SDS-PAGE de los mismos heterodímeros de polipéptidos en condiciones no reducida (NR) y reducida (Red) (derecha).

La figura 5 muestra los espectros de masas del heterodímero de polipéptidos X0252, que revelan que el heterodímero es la especie predominante.

La figura 6 muestra un análisis mediante electroforesis SDS-PAGE de los heterodímeros de polipéptidos X0283 y X0284 en condiciones no reducida (NR) y reducida (Red) (izquierda) y el análisis por cromatografía por intercambio de cationes del heterodímero de polipéptidos X0283.

15 La figura 7 muestra la unión directa a CD86 por el heterodímero de polipéptidos X0283 de acuerdo con su análisis mediante BIACORE®, con las unidades de respuesta (Ru) representadas con respecto al tiempo (izquierda) y una representación esquemática de X0283.

20 Las figuras 8A y 8B muestran la unión de construcciones biespecíficas anti-ROn y anti-CD3 (heterodímero de polipéptidos S0268 y proteína Scorpion S0266) a células MDA-MB-453 (A) y a linfocitos T aislados (B).

Las figuras 9A y 9B muestran la especificidad de unión a (A) células Rec1 (CD19⁺, CD20⁺) o (B) células Jurkat (CD3⁺) por heterodímeros biespecíficos que tienen dominios de unión anti-CD19 y anti-CD3 (TSC020) o que tienen dominios de unión anti-CD20 y anti-CD3 (TSC021).

Las figuras 10A-10D muestran la proliferación de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ en respuesta a los heterodímeros de polipéptidos biespecíficos TSC054, TSC078, TSC079 y bsc19x3 (TSC036) con (A y B) células Daudi (CD19⁺) o (C y D) células MDA-MB-453 (CD19⁻).

30 Las figuras 11A y 11B muestra la citotoxicidad dirigida a linfocitos T inducida por los heterodímeros de polipéptidos biespecíficos TSC054, TSC078, TSC079, y S0268 en un ensayo de liberación de cromo (⁵¹Cr) con (A) células Daudi (RON⁺, CD19⁺) o (B) células BxPC-3 (RON⁺, CD19⁻).

35 La figura 12 muestra la proliferación de linfocitos T dependiente de la diana inducida por una línea celular CD19+ (Daudi) usando los heterodímeros de polipéptidos biespecíficos TSC165, TSC166, TSC167, TSC168 y TSC100 a concentraciones desde 0,1 pM a 10.000 pM.

La figura 13 muestra la proliferación de linfocitos T dependiente de la diana inducida por una línea celular CD19+ (Daudi) usando los heterodímeros de polipéptidos biespecíficos TSC127 y TS 165 con bsc19x3 BiTE como control a concentraciones desde 0,001 pM a 1.000 pM.

La figura 14 muestra la citotoxicidad de linfocitos T redirigida dependiente de la diana en una línea celular CD19+ (Daudi) usando los heterodímeros de polipéptidos biespecíficos TSC100, TSC165, TC166, TSC167 y TSC168.

45 DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente descripción proporciona heterodímeros de polipéptidos formados entre dos polipéptidos de cadena única diferentes por medio de heterodimerización natural de una región CH1 de inmunoglobulinas y una región constante de cadena ligera de inmunoglobulinas (CL). El heterodímero de polipéptidos tiene dos o más dominios de unión que se unen específicamente a una o más dianas (por ejemplo, un antígeno, un receptor o un ligando). Además, las dos cadenas de un heterodímero comprenden, cada una, una parte de región Fc (por ejemplo, dominios CH2 y/o CH3 de inmunoglobulinas). La presente descripción proporciona también ácidos nucleicos, vectores, células hospedadoras y procedimientos para preparar heterodímeros de polipéptidos.

55 La tecnología de heterodimerización descrita en la presente memoria descriptiva presenta una o más de las ventajas siguientes: (1) potencial de inmunogenicidad mínima de los heterodímeros de polipéptidos debido a que los dímeros se forman por medio de heterodimerización natural de una región CH1 de inmunoglobulinas y una región CL de inmunoglobulinas; (2) la producción y purificación eficientes de heterodímeros de polipéptidos de la presente

descripción es posible mediante la coexpresión de los dos polipéptidos de cadena única diferentes, tal como se muestra en los ejemplos; (3) la capacidad de mediar en las funciones de efector Fc (por ejemplo, CDC, ADCC, ADCP), que pueden modularse en sentido ascendente o descendente por mutagenia, y una semivida más larga en suero debido a que cada cadena de un heterodímero de polipéptidos de acuerdo con la presente descripción tiene una parte de región Fc (por ejemplo, dominios CH2 y CH3 de inmunoglobulinas); y (4) los heterodímeros de polipéptidos de la presente descripción tienen un tamaño que es normalmente menor que una molécula de anticuerpos, que pueden permitir una mejor penetración en los tejidos, por ejemplo en una malignidad sólida.

Los heterodímeros de polipéptidos proporcionados en la presente memoria descriptiva son útiles para dirigir agentes terapéuticos o células efectoras inmunitarias a células diana. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los heterodímeros de polipéptidos pueden comprender un dominio de unión que se une específicamente a un complejo TCR o un componente de los mismos (por ejemplo, TCR α , TCR β , CD3 γ , CD3 δ y CD3 ϵ) y otro dominio de unión que se une específicamente a una segunda diana diferente, tal como una diana de oncología (por ejemplo, c-Met, RON, CEACAM-6 y PSMA) o una diana de linfocitos T (por ejemplo, CD19, CD79b, HLA-DR y CD20). El dominio de unión específico para la segunda diana diferente puede tener una afinidad superior para su diana que la afinidad del dominio de unión para el complejo TCR o el componente del mismo, tal como CD3. Dichos heterodímeros de polipéptidos se unirán primero preferentemente a la diana de oncología o la diana de linfocitos T y posteriormente reclutan linfocitos T para las células tumorales o cancerosas que expresa la diana de oncología o diana de linfocitos B y son útiles para inhibir el crecimiento, metástasis o crecimiento metastásico de una malignidad (incluyendo cánceres de linfocitos B). Los usos adicionales de heterodímeros de polipéptidos proporcionados en la presente memoria descriptiva incluyen la activación dirigida de linfocitos T y el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias o inflamatorias.

Los encabezamientos de sección usados en la presente memoria descriptiva tienen sólo fines organizativos y no deben entenderse como limitativos del objeto descrito. Todos los documentos, o partes de documentos, citados en la presente memoria descriptiva, que incluyen pero no se limitan a patentes, solicitudes de patente, artículos, libros y tratados, se incorporan como referencia en su totalidad en el presente documento para cualquier finalidad. En el caso en que uno o más de los documentos o partes de documentos incorporados definan un término que esté en contradicción con la definición de términos de la solicitud, prevalecerá la definición que aparece en la presente solicitud.

En la presente descripción, debe entenderse que cualquier intervalo de concentraciones, intervalo porcentual, intervalo de proporciones o intervalo de números enteros incluye el valor de cualquier número entero comprendido dentro del intervalo indicado y, cuando resulte apropiado, las fracciones de los mismos (tales como la décima parte o la centésima parte de un número entero), salvo que se indique lo contrario. Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, "aproximadamente" significa $\pm 20\%$ del intervalo, valor, secuencia o estructura indicados, salvo que se indique lo contrario. Debe entenderse que los términos "un" y "una" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refieren a "uno o más" de los componentes enumerados salvo que se indique o por el contexto se deduzca lo contrario. Debe entenderse que el uso de la disyuntiva (por ejemplo, "o") significa uno, las dos o cualquier combinación de las alternativas. Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, los términos "incluir" y "comprender" se usan como sinónimos. Además, debe entenderse que los polipéptidos de cadena única o heterodímeros individuales obtenidos de diversas combinaciones de las estructuras y sustituyentes (por ejemplo, dominios, regiones, bisagras y conectores) descritos en la presente memoria descriptiva se divulgan mediante la presente solicitud en la misma medida como si se indicara de forma individual cada polipéptido de cadena única o heterodímero. Así, la selección de componentes particulares para formar polipéptidos de cadena única o heterodímeros individuales se encuentra dentro del ámbito de la presente descripción.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, una proteína "consiste esencialmente en" varios dominios (por ejemplo, un dominio de unión que se une específicamente a una diana, una bisagra, un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas, y una parte de región Fc) si las otras partes de la proteína (por ejemplo, aminoácidos en el extremo amino o carboxilo o entre dos dominios), en combinación, contribuyen como máximo en un 20% (por ejemplo, como máximo el 15%, el 10%, el 8%, el 6%, el 5%, el 4%, el 3%, el 2% o el 1%) de la longitud de la proteína y no afectan sustancialmente (es decir, no reducen la actividad en más del 50%, por ejemplo más del 40%, el 30%, el 25%, el 20%, el 15%, el 10% o el 5%) de las actividades de varios dominios (por ejemplo, la afinidad de unión a la diana del dominio de unión, las actividades de la parte de región Fc, y la capacidad del dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas para facilitar la heterodimerización). En algunas realizaciones, una proteína (por ejemplo, un polipéptido de cadena única) consiste esencialmente en un dominio de unión que se une específicamente a una diana, un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas, una bisagra y una parte de región Fc puede comprender aminoácidos de unión en el extremo amino y/o carboxilo de la proteína y/o entre dos

dominios diferentes (por ejemplo, entre el dominio de unión y el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas, entre el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas y la bisagra, y/o entre la bisagra y la parte de región Fc).

Un "heterodímero de polipéptidos" o "heterodímero", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un dímero formado a partir de dos polipéptidos de cadena única diferentes. Este término no incluye un anticuerpo formado a partir de cuatro polipéptidos de cadena única (es decir, dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas). Un "dímero" se refiere a una entidad biológica que consiste en dos subunidades asociadas entre sí por medio de una o más formas de fuerzas intramoleculares, lo que incluye enlaces covalentes (por ejemplo, enlaces de disulfuro) y otras interacciones (por ejemplo, interacciones electrostáticas, puentes salinos, enlaces de hidrógeno e interacciones hidrófobas), y es estable en las condiciones apropiadas (por ejemplo, en condiciones fisiológicas, en una solución acuosa adecuada para preservar, purificar y/o almacenar proteínas recombinantes, o en condiciones para electroforesis no reductora sin desnaturalización).

Un "polipéptido de cadena única" es una disposición única, lineal y contigua de aminoácidos ligados por enlaces covalentes. No incluye dos cadenas de polipéptidos que se unen conjuntamente de una forma no lineal, por ejemplo, por medio de un enlace intercadena de disulfuro (por ejemplo, media molécula de inmunoglobulina en la que una cadena ligera se une a una cadena pesada por medio de un enlace de disulfuro). En algunas realizaciones, un polipéptido de cadena única puede tener o formar uno o más enlaces de disulfuro intracadena.

Un "dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un dominio de inmunoglobulinas de un polipéptido de cadena única que interacciona selectivamente preferentemente con un dominio de inmunoglobulinas diferente de otro polipéptido de cadena única donde la interacción de los diferentes dominios de heterodimerización contribuye sustancialmente o promueve de manera eficiente la heterodimerización de los polipéptidos de cadena única primero y segundo (es decir, la formación de un dímero entre dos polipéptidos de cadena única diferentes, que se refiere también como "heterodímero"). La o las interacciones entre dominios de heterodimerización "contribuyen sustancialmente a o promueven de manera eficiente" la heterodimerización de polipéptidos de cadena única primero y segundo si existe una reducción estadísticamente significativa en la dimerización entre los polipéptidos de cadena única primero y segundo en ausencia del dominio de heterodimerización del primer polipéptido de cadena única (HD-I) y/o el dominio de heterodimerización del segundo polipéptido de cadena única (HD-II). En algunas realizaciones, cuando los polipéptidos de cadena única primero y segundo están coexpresados, al menos el 60%, de al menos aproximadamente el 60% a aproximadamente el 70%, de al menos aproximadamente el 70% a aproximadamente el 80%, de al menos aproximadamente el 80% a aproximadamente el 90%, el 91%, el 92%, el 93%, el 94%, el 95%, el 96%, el 97%, el 98%, el 99% o el 100%, y al menos aproximadamente el 90% a aproximadamente el 92%, el 93%, el 94%, el 95%, el 96%, el 97%, el 98% o el 99% de los polipéptidos de cadena única primero y segundo forman heterodímeros entre sí. Los dominios de heterodimerización de inmunoglobulinas representativos de la presente descripción incluyen una región CH1 de inmunoglobulinas, una región CL de inmunoglobulinas (por ejemplo, isotipos C κ o C λ), o derivados de los mismos, que incluyen regiones CH1 y CL de inmunoglobulinas naturales y regiones CH1 y CL de inmunoglobulinas alteradas (o mutadas), tal como se proporcionan en la presente memoria descriptiva.

Un "dominio de unión" o "región de unión", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a una proteína, polipéptido, oligopéptido o péptido que posee la capacidad de reconocer específicamente y unirse a una diana (por ejemplo, CD3, TCR, CD28, c-Met, RON). Un dominio de unión incluye cualquier compañero de unión de ocurrencia natural, sintético, semisintético o producido de forma recombinante para una molécula biológica u otra diana de interés. Los dominios de unión de ejemplo incluyen regiones variables de anticuerpos de cadena única (por ejemplo, anticuerpos de dominio, sFv, scFv, Fab), ectodominios de receptor (por ejemplo, c-Met, RON) o ligandos (por ejemplo, citocinas, quimiocinas). Se conocen diversos ensayos para identificar dominios de unión de la presente descripción que se unen específicamente a una diana en particular, lo que incluye Western blot, ELISA y análisis Biacore.

Un dominio de unión y una proteína de fusión de los mismos "se unen específicamente a" una diana si se unen a la diana con una afinidad K_a (es decir, una constante de asociación en equilibrio de una interacción de unión en particular con unidades de 1/M) igual o mayor que 10^5 M^{-1} , mientras que no se une de forma significativa a otros componentes presentes en una muestra de prueba. Los dominios de unión (o proteínas de fusión de los mismos) pueden clasificarse como dominios de unión (o proteínas de fusión de los mismos) de "baja afinidad" y dominios de unión (o proteínas de fusión de los mismos) de "alta afinidad". Los dominios de unión de "alta afinidad" se refieren a aquellos dominios de unión con una K_a de al menos 10^7 M^{-1} , al menos 10^8 M^{-1} , al menos 10^9 M^{-1} , al menos 10^{10} M^{-1} , al menos 10^{11} M^{-1} , al menos 10^{12} M^{-1} o al menos 10^{13} M^{-1} . Los dominios de unión de "baja afinidad" se refieren a aquellos dominios de unión con una K_a de hasta 10^7 M^{-1} , hasta 10^6 M^{-1} , hasta 10^5 M^{-1} . Alternativamente, la afinidad

puede definirse como una constante de disociación de equilibrio (K_d) de una interacción de unión en particular con unidades de M (por ejemplo, 10^{-5} M a 10^{-13} M). Las afinidades de los polipéptidos de dominios de unión y los polipéptidos de cadena única de acuerdo con la presente descripción pueden determinarse fácilmente usando técnicas convencionales (véase, por ejemplo, Scatchard y col. (1949) Ann. N.Y. Acad. Sci. 51: 660; y patentes de EE.UU. n° 5.283.173, 5.468.614 o equivalentes).

Un "receptor de linfocitos T" (TCR) es una molécula unida a la superficie de linfocitos T que, junto con CD3, es responsable generalmente del reconocimiento de antígenos unidos a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Consiste en un heterodímero unido a disulfuro de las cadenas α y β altamente variables en la mayor parte de los linfocitos T. En otros linfocitos T, se expresa un receptor alternativo constituido por cadenas γ y δ variables. Cada cadena del TCR es un miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas y posee un dominio variable de inmunoglobulinas en el extremo T, un dominio constante de inmunoglobulinas, una región de transmembrana y una cola citoplásmica en el extremo C (véase, Abbas y Lichtman, *Cellular and Molecular Immunology* (5ª ed.), Editor: Saunders, Philadelphia, 2003; Janeway y col., *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*, 4ª Ed., Current Biology Publications, pág. 148, 149 y 172, 1999). TCR tal como se usa en la presente descripción puede proceder de diversas especies animales, entre ellas el ser humano, el ratón, la rata u otros mamíferos.

"CD3" es conocido en la técnica como un complejo de multiproteínas de seis cadenas (véase Abbas y Lichtman, 2003; Janeway y col., pág. 172 y 178, 1999). En los mamíferos, el complejo comprende una cadena CD3 γ , una cadena CD3 δ , dos cadenas CD3 ϵ y un homodímero de cadenas CD3 ζ . Las cadenas CD3 γ , CD3 δ y CD3 ϵ están muy relacionadas con las proteínas de la superficie celular de la superfamilia de inmunoglobulinas que contienen un único dominio de inmunoglobulinas. Las regiones de transmembrana de las cadenas CD3 γ , CD3 δ y CD3 ϵ están cargadas negativamente, que es una característica que permite que estas cadenas se asocien con las cadenas de receptores de linfocitos T con carga positiva. Las colas intracelulares de las cadenas CD3 γ , CD3 δ y CD3 ϵ contienen cada una un único motivo conservado conocido como motivo de activación basado en tirosina de inmunorreceptor o ITAM, mientras que cada cadena CD3 ζ tiene tres. Según se cree, los ITAM son importantes para la capacidad de señalización de un complejo TCR. CD3 tal como se usa en la presente descripción puede proceder de diversas especies animales, entre ellas el ser humano, el ratón, la rata u otros mamíferos.

"Complejo TCR", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un complejo formado por la asociación de CD3 con TCR. Por ejemplo, un complejo TCR puede estar compuesto por una cadena CD3 γ , una cadena CD3 δ , dos cadenas CD3 ϵ , un homodímero de cadenas CD3 ζ , una cadena TCR α y una cadena TCR β . Alternativamente, un complejo TCR puede estar compuesto por una cadena CD3 γ , una cadena CD3 δ , dos cadenas CD3 ϵ , un homodímero de cadenas CD3 ζ , una cadena TCR γ y una cadena TCR δ .

"Un componente de un complejo TCR", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a una cadena TCR (es decir, TCR α , TCR β , TCR γ o TCR δ), una cadena CD3 (es decir, CD3 γ , CD3 δ , CD3 ϵ o CD3 ζ) o un complejo formado por dos o más cadenas TCR o cadenas CD3 (por ejemplo, un complejo de TCR α y TCR β , un complejo de TCR γ y TCR δ , un complejo de CD3 ϵ y CD3 δ , un complejo de CD3 γ y CD3 ϵ , o un subcomplejo TCR de TCR α , TCR β , CD3 γ , CD3 δ y dos cadenas CD3 ϵ).

Los términos conocidos por los expertos en la materia de la tecnología de anticuerpos tienen el significado adquirido en la técnica, salvo que en la presente memoria descriptiva se exprese de forma totalmente diferente. Se sabe que los anticuerpos tienen regiones variables, una región bisagra y dominios constantes. La estructura y la función de las inmunoglobulinas se revisan, por ejemplo, en Harlow y col. Eds., *Antibodies: A Laboratory Manual*, capítulo 14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, 1988).

Por ejemplo, los términos "VL" y "VH" se refieren a la región de unión variable a partir de una cadena ligera y una cadena pesada de anticuerpos, respectivamente. Las regiones de unión variables están formadas por subregiones discretas bien definidas conocidas como "regiones de determinación de complementariedad" (CDR) y "regiones de marco de lectura" (FR). El término "CL" se refiere a una "región constante de cadena ligera de inmunoglobulinas" o una "región constante de cadena ligera", es decir, una región constante de una cadena ligera de anticuerpos. El término "CH" se refiere a una "región constante de cadena pesada de inmunoglobulinas" o una "región constante de cadena pesada", que puede dividirse además, dependiendo del isotipo de anticuerpos en dominios CH1, CH2 y CH3 (IgA, IgD, IgG) o dominios CH1, CH2, CH3 y CH4 (IgE, IgM). Un "Fab" (fragmento de unión al antígeno) es la parte de un anticuerpo que se une a antígenos e incluye la región variable y CH1 de la cadena pesada unida a la cadena ligera por medio de un enlace de disulfuro intercadena.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, "una parte del dominio constante de la región Fc" o "parte de la región Fc" se refiere al segmento de la región constante de cadena pesada del fragmento Fc (la región de "fragmento cristalizante" o región Fc) de un anticuerpo, que puede incluir uno o más dominios constantes, tales como CH2, CH3, CH4 o cualquier combinación de los mismos. A modo de antecedentes, la región Fc es responsable de las funciones de efector de una inmunoglobulina, tales como ADCC (citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos), AD CP (fagocitosis celular de pendiente de anticuerpos), CDC (citotoxicidad de pendiente de complemento) y fijación del complemento, unión a receptores Fc (por ejemplo, CD16, CD32, FcRn), mayor semivida *in vivo* con respecto a un polipéptido que carece de una región Fc, unión a proteína A y tal vez incluso transferencia placentaria (véase Capon y col., *Nature*, 337: 525 (1989)).

10

Además, los anticuerpos tienen una secuencia bisagra que está situada normalmente entre la región Fab y Fc (aunque una sección inferior de la bisagra puede incluir una parte en el extremo amino de la región Fc). Como base, una bisagra de inmunoglobulinas actúa como un separador flexible para permitir que la parte Fab se mueva libremente en el espacio. A diferencia de las regiones constantes, las bisagras son estructuralmente diversas, variando en secuencia y en longitud entre clases de inmunoglobulinas e incluso entre subclases. Por ejemplo, una bisagra de región IgG1 humana es libremente flexible, y permite los fragmentos Fab giren aproximadamente sus ejes de simetría y se muevan dentro de una esfera centrada en el primero de dos puentes de disulfuro de intercadena pesada. Como comparación, una bisagra IgG2 humana es relativamente corta y contiene una doble hélice rígida de poli-prolina estabilizada por cuatro puentes de disulfuro de intercadena pesada, lo que limita la flexibilidad. Una bisagra IgG3 humana difiere de las otras subclases por su singular región bisagra extendida (aproximadamente cuatro veces la longitud de la bisagra IgG1), conteniendo 62 aminoácidos (lo que incluye 21 prolina y 11 cisteínas), que forman una doble hélice de poli-prolina inflexible y proporcionan mayor flexibilidad dado que los fragmentos Fab están relativamente mucho más lejos del fragmento Fc. Una bisagra IgG4 humana es más corta que la IgG1 pero tiene la misma longitud que IgG2, y su flexibilidad es intermedia entre las de IgG1 e IgG2.

25

De acuerdo con estudios cristalográficos, un dominio de bisagras IgG puede subdividirse funcional y estructuralmente en tres regiones: regiones bisagra superior, central o media e inferior (Shin y col., *Immunological Reviews* 130: 87 (1992)). Las regiones bisagra superiores de ejemplo incluyen EPKSCDKTHT (SEQ ID NO: 227) tal como se encuentra en IgG1, ERCCVE (SEQ ID NO: 211) tal como se encuentra en IgG2, ELKTPLGDTTHT (SEQ ID NO: 245) o EPKSCDTPPP (SEQ ID NO: 246) tal como se encuentra en IgG3, y ESKYGPP (SEQ ID NO: 247) tal como se encuentra en IgG4. Las regiones bisagra centrales o medias de ejemplo incluyen CPPCP (SEQ ID NO: 228) tal como se encuentra en IgG1 e IgG2, CPRCP (SEQ ID NO: 248) tal como se encuentra en IgG3, y CPSCP (SEQ ID NO: 249) tal como se encuentra en IgG4. Mientras los anticuerpos IgG1, IgG2 e IgG4 parecen tener una única bisagra superior y media, IgG3 tiene cuatro en tándem, de las que una es ELKTPLGDTTHTCPRCP (SEQ ID NO: 250) y tres son EPKSCDTPPPCPRCP (SEQ ID NO: 251).

Los anticuerpos IgA e IgD parecen carecer de región central de tipo IgG, e IgD parece tener dos regiones bisagra superiores en tándem (véase SEQ ID NO: 222 y 252). Las regiones bisagra superiores naturales de ejemplo presentes en los anticuerpos IgA1 e IgA2 son establecen en SEQ ID NO: 215 y 216.

40

En cambio, los anticuerpos IgE e IgM carecen de una región bisagra típica y en su lugar tienen un dominio CH2 con propiedades de tipo bisagra. Las secuencias de tipo bisagra superior CH2 natural de ejemplo de IgE e IgM se determinan en SEQ ID NO: 253 (VCSRDFTPPTVKILQSSSDGGGHFPPTIQLLCLVSGYTPGTINITWLEDGQVMDVDLSTASTTQEGELASTQSELTLS QKHWLSDRTYTCQVTYQGHTFEDSTKKCA) y SEQ ID NO: 254 (VIAELPPKVSFVPPRDGFFGNPRKSKLICQATGFSPRQIQVSWLREGKQVSGVTTDQVQAEAKESGPTTYKVTST LTI KESDWLQSMFTCRVDHRGLTFQQNASSMCVP), respectivamente.

45

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, una "región bisagra" o una "bisagra" se refiere a (a) una región bisagra de inmunoglobulinas (formada, por ejemplo, por regiones superiores y centrales) o una variante funcional de las mismas, que incluye bisagras de inmunoglobulinas naturales y alteradas (b) una región de interdominio de lectina o una variante funcional de la misma, (c) un grupo de región del tallo de molécula de diferenciación (CD) o una variante funcional de la misma, o (d) una parte de un receptor de superficie celular (región de interdominio) que conecta dominios de tipo inmunoglobulinas V o de tipo inmunoglobulinas C.

55

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, una "región bisagra de inmunoglobulinas natural" se refiere a secuencias de aminoácidos de regiones bisagra superior y media de ocurrencia natural interpuestas entre y que conectan los dominios CH1 y CH2 (para IgG, IgA, e IgD) o interpuestas entre y que conectan los dominios CH1 y CH3 (para IgE e IgM) presentes en la cadena pesada de un anticuerpo. En algunas realizaciones, una secuencia de

región bisagra de inmunoglobulinas natural es humana, y puede comprender una región bisagra de IgG humana. Las regiones bisagra de inmunoglobulinas naturales de ejemplo se determinan en SEQ ID NO: 215 (bisagra IgA1), 216 (bisagra IgA2), 217 (bisagra IgD), 667 (bisagra IgG1), 219 (bisagra IgG2), 220 (bisagra IgG3) y 221 (bisagra IgG4).

- 5 Una "región bisagra de inmunoglobulinas natural alterada" o "región bisagra de inmunoglobulinas alterada" se refiere a (a) una región bisagra de inmunoglobulinas natural con hasta el 30% de cambios de aminoácidos (por ejemplo, hasta el 25%, el 20%, el 15%, el 10% o el 5% de sustituciones o deleciones de aminoácidos), o (b) una parte de una región bisagra de inmunoglobulinas natural que tiene una longitud de aproximadamente 5 aminoácidos (por ejemplo, aproximadamente 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20 aminoácidos) hasta aproximadamente 120 aminoácidos (por ejemplo, que tiene una longitud de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 aminoácidos o de aproximadamente 15 a aproximadamente 30 aminoácidos o de aproximadamente 15 a aproximadamente 20 aminoácidos o de aproximadamente 20 a aproximadamente 25 aminoácidos), tiene hasta aproximadamente el 30% de cambios de aminoácidos (por ejemplo, hasta aproximadamente el 25%, el 20%, el 15%, el 10%, el 5%, el 4%, el 3%, el 2% o el 1% de sustituciones o deleciones de aminoácidos o una combinación de los mismos), y tiene una región bisagra central de IgG tal como se determina en SEQ ID NO: 228, 248 ó 249.

- Un "conector peptídico" se refiere a una secuencia de aminoácidos que conecta una región variable de cadena pesada con una región variable de cadena ligera y proporciona una función separadora compatible con la interacción de los dos subdominios de unión de manera que el polipéptido resultante conserve una afinidad de unión específica a la misma molécula diana como un anticuerpo que comprende las mismas regiones de cadena ligera y pesada. En algunas realizaciones, un conector está formado por de cinco a aproximadamente 35 aminoácidos, por ejemplo, de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 aminoácidos.

- "Aminoácidos de unión" o "restos de aminoácidos de unión" se refieren a uno o más (por ejemplo, aproximadamente 2-10) restos de aminoácidos entre dos regiones adyacentes o dominios de un polipéptido de cadena única, tal como entre una bisagra y una parte adyacente de la región Fc o entre una bisagra y un dominio de unión adyacente o entre un conector peptídico que conecta dos dominios variables de inmunoglobulinas y un dominio variable de inmunoglobulinas adyacente. Los aminoácidos de unión pueden proceder del diseño de construcción de un polipéptido de cadena única (por ejemplo, restos de aminoácidos procedentes del uso de un sitio de enzimas de restricción durante la construcción de una molécula de ácidos nucleicos que codifica un polipéptido de cadena única).

- Un "conector entre CH3 y CH1 o CL" se refiere a uno o más (por ejemplo, aproximadamente 2-12) restos de aminoácidos entre el extremo C de un dominio CH3 (por ejemplo, un CH3 natural o un CH3 mutado) y el extremo N de un dominio CH1 o un dominio CL (por ejemplo, Ck).

- Una "región de inmunoglobulinas natural" o "dominio de inmunoglobulinas natural" se refiere a una región o dominio de inmunoglobulina de ocurrencia natural (por ejemplo, VL, VH, bisagra, CL, CH1, CH2, CH3 o CH4 de ocurrencia natural) de diversas clases o subclases de inmunoglobulinas (incluyendo, por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE e IgM) y de diversas especies (incluyendo, por ejemplo, ser humano, oveja, ratón, rata y otros mamíferos). Las regiones CH1 humanas naturales se determinan en SEQ ID NO: 114, 186-192 y 194, la región Ck humana natural en SEQ ID NO: 112, las regiones Chumanas naturales en SEQ ID NO: 113 y 224-226, los dominios CH2 humanos naturales en SEQ ID NO: 115, 195-201 y 203, los dominios CH3 humanos naturales en SEQ ID NO: 116, 204-210 y 212, y los dominios CH4 humanos naturales en SEQ ID NO: 213 y 214.

- Una "región de inmunoglobulinas alterada", "dominio de inmunoglobulinas alterado", "dominio de inmunoglobulinas mutado", o similares, se refiere a una región de inmunoglobulinas con una identidad de secuencias con una región o dominio de inmunoglobulinas natural (por ejemplo, VL, VH, bisagra, CL, CH1, CH2, CH3 o CH4 natural) de al menos el 75% (por ejemplo, el 80%, el 82%, el 84%, el 86%, el 88%, el 90%, el 91%, el 92%, el 93%, el 94%, el 95%, el 96%, el 97%, el 98%, el 99% o el 99,5%). Por ejemplo, una "región CH1 de inmunoglobulinas alterada" o "región CH1 alterada" se refiere a una región CH1 con una identidad de secuencias con una región CH1 de inmunoglobulinas natural (por ejemplo, CH1 humana) de al menos el 75% (por ejemplo, el 80%, el 82%, el 84%, el 86%, el 88%, el 90%, el 91%, el 92%, el 93%, el 94%, el 95%, el 96%, el 97%, el 98%, el 99% o el 99,5%). De forma similar, un "dominio CH2 de inmunoglobulinas alterado" o "dominio CH2 alterado" se refiere a un dominio CH2 con una identidad de secuencias con una región CH2 de inmunoglobulinas natural (por ejemplo, CH2 humano) de al menos el 75% (por ejemplo, el 80%, el 82%, el 84%, el 86%, el 88%, el 90%, el 91%, el 92%, el 93%, el 94%, el 95%, el 96%, el 97%, el 98%, el 99% o el 99,5%).

"Identidad de secuencias", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere al porcentaje de restos de

aminoácidos en una secuencia que son idénticos a los restos de aminoácidos en otra secuencia de polipéptidos de referencia después de alinear las secuencias y de introducir huecos, si fuera necesario, para conseguir el porcentaje máximo de identidad de secuencias, y sin considerar ninguna sustitución conservadora como parte de la identidad de secuencias. Los valores porcentuales de identidad de secuencias son generados por el software NCBI BLAST2.0 tal como se define en Altschul y col. (1997) "Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs", *Nucleic Acids Res.* 25: 3389-3402, con los parámetros fijados a valores por omisión.

En algunas realizaciones, un dominio de inmunoglobulinas alterado contiene sólo sustituciones conservadoras de aminoácidos de un dominio de inmunoglobulinas natural. En algunas otras realizaciones, un dominio de inmunoglobulinas alterado contiene sólo sustituciones no conservadoras de aminoácidos de un dominio de inmunoglobulinas natural. En otras realizaciones más, un dominio de inmunoglobulinas alterado contiene sustituciones conservadoras y no conservadoras de aminoácidos.

Una "sustitución conservadora" se reconoce en la técnica como una sustitución de un aminoácido por otro aminoácido que tiene propiedades similares. Las sustituciones conservadoras de ejemplo son bien conocidas en la técnica (véase, por ejemplo, el documento WO-97/09.433, página 10, publicado el 13 de marzo de 1997; Lehninger, *Biochemistry*, Segunda edición; Worth Publishers, Inc. N Y: N Y (1975), pág. 71-77; Lewin, Genes I V, Oxford University Press, N Y y Cell Press, Cambridge, MA (1990), pág. 8). En algunas realizaciones, una sustitución conservadora incluye una sustitución de leucina por serina.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "derivado" se refiere a la modificación de uno o más restos de aminoácidos de un péptido por medios químicos o biológicos, con o sin una enzima, por ejemplo, por glucosilación, alquilación, acilación, formación de ésteres o formación de amidas. En general, un "derivado" difiere de un "análogo" en que un polipéptido de origen puede ser el material de partida para generar un "derivado", mientras que el polipéptido de origen puede no usarse necesariamente como material de partida para generar un "análogo". Un derivado puede tener diferentes propiedades químicas, biológicas o físicas del polipéptido de origen. Por ejemplo, un derivado puede ser más hidrófilo o puede tener una reactividad alterada (por ejemplo, un CDR que tiene un cambio de aminoácidos que altera su afinidad por una diana) en comparación con el polipéptido de origen.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, salvo que se indique de otra forma, una posición de un resto de aminoácidos en una región variable de una molécula de inmunoglobulinas se numera de acuerdo con la convención de numeración de Kabat (Kabat, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5ª ed. Bethesda, MD: Public Health Service, National Institutes of Health (1991)), y una posición de un resto de aminoácidos en una región constante de una molécula de inmunoglobulinas se numera de acuerdo con la nomenclatura EU (Ward y col., 1995 *Therap. Immunol.* 2: 77-94).

Un "receptor" es una molécula de proteínas presente en la membrana plasmática o en el citoplasma de una célula a la que puede unirse una molécula de señal (es decir, un ligando, por ejemplo, una hormona, un neurotransmisor, una toxina, una citocina). La unión de la molécula de señal al receptor provoca un cambio conformacional del receptor, que comúnmente inicia una respuesta celular. Sin embargo, algunos ligandos simplemente bloquean los receptores sin inducir ninguna respuesta (por ejemplo, antagonistas). Algunas proteínas receptoras son proteínas de membrana periféricas. Muchos receptores de hormonas y neurotransmisores son proteínas de membrana que están integradas en la bicapa de fosfolípidos de las membranas celulares, y otra clase principal de receptores son las proteínas intracelulares tales como las de receptores de hormonas peptídicas esteroideas e intracinas.

"Trastorno o enfermedad asociado a linfocitos B" o "enfermedad o trastorno asociado con actividad aberrante de linfocitos B" se refiere a una enfermedad o trastorno asociado con (por ejemplo, que provoca o se deriva de) la actividad aberrante de linfocitos B o una actividad que se desvía del curso normal, apropiado o esperado. Por ejemplo, un trastorno o enfermedad asociado a linfocitos B puede incluir una proliferación inapropiada de linfocitos B que presentan ADN dañado o defectuoso u otros componentes celulares. La actividad aberrante de linfocitos B puede incluir proliferación celular caracterizada por niveles inapropiadamente altos de división de linfocitos B, niveles inapropiadamente bajos de apoptosis de linfocitos B, o ambos. Estas enfermedades pueden tener, por ejemplo, proliferaciones anómalas locales únicas o múltiples de linfocitos B, grupos de linfocitos B o tejidos, ya sean cancerosos o no cancerosos, benignos o malignos. Un trastorno o enfermedad asociado a linfocitos B puede incluir también producción de anticuerpos aberrantes, tal como producción de autoanticuerpos, o sobreproducción de anticuerpos más deseables que producen en niveles normales. En la presente memoria descriptiva se contempla también que la actividad aberrante de linfocitos B puede tener lugar en determinadas subpoblaciones de linfocitos B y no en otras subpoblaciones, o puede incluir estimulación inapropiada de linfocitos T, tal como por presentación de antígenos inapropiada ante linfocitos T o por otras vías de linfocitos B. Los ejemplos de trastornos o

enfermedades asociados con los linfocitos B incluyen una malignidad por linfocitos B o cáncer por linfocitos B (por ejemplo, linfoma de linfocitos B, leucemia de linfocitos B o mieloma de linfocitos B), una enfermedad caracterizada por la autoproducción de anticuerpos (por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias) o inflamación o una enfermedad caracterizada por estimulación inapropiada de linfocitos T causada por presentación de antígenos inapropiada de linfocitos B ante linfocitos T o causada por otras vías que implican a los linfocitos B.

"Tratamiento", "tratar" o "mejorar" se refiere a un tratamiento terapéutico o un tratamiento profiláctico/preventivo. Un tratamiento es terapéutico si mejora al menos un síntoma de la enfermedad en una persona que recibe el tratamiento o si un tratamiento puede retrasar el empeoramiento de una enfermedad progresiva en una persona, o prevenir la instauración de enfermedades asociadas adicionales.

Una "cantidad (o dosis) terapéuticamente efectiva" o "cantidad (o dosis) efectiva" de una molécula o compuesto de unión específico se refiere a aquella cantidad del compuesto suficiente para producir una mejoría de uno o más síntomas de la enfermedad sometida a tratamiento de una forma estadísticamente significativa. Cuando se refiere a un ingrediente activo individual, administrado en solitario, una dosis terapéuticamente efectiva se refiere a ese ingrediente en solitario. Cuando se refiere a una combinación, una dosis terapéuticamente efectiva se refiere a cantidades combinadas de los ingredientes activos que producen el efecto terapéutico, ya se administren en serie o de forma simultánea (en la misma formulación o de forma concurrente en formulaciones separadas).

El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades y composiciones moleculares que no producen reacciones alérgicas u otras reacciones adversas importantes cuando se administran a través de vías bien conocidas en la técnica.

Un "paciente necesitado" se refiere a un paciente en riesgo de, o que sufre, una enfermedad, trastorno o dolencia a la que puede aplicarse un tratamiento o una mejoría con un heterodímero de polipéptidos o una composición de los mismos proporcionados en la presente memoria descriptiva.

El término "proteína de fusión derivada de inmunoglobulinas", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a una proteína de fusión que comprende al menos una región de inmunoglobulinas, tal como un dominio VL, VH, CL, CH1, CH2, CH3 y CH4. La región de inmunoglobulinas puede ser una región de inmunoglobulinas natural o una región de inmunoglobulinas alterada. Las proteínas de fusión de ejemplo derivadas de inmunoglobulinas incluyen fragmento de anticuerpos de cadena única variable (scFv) (véase, por ejemplo, Huston y col. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-83, 1988), proteínas SMIP™ (véase publicaciones de patente de EE.UU. nº 2003/0.133.939, 2003/0.118.592 y 2005/0.136.049), proteínas PIMS (véase solicitud PCT publicación nº WO-2009/023.386), y proteínas de unión multifuncional (tales como proteínas SCORPION™ y Xceptor) (véase solicitud PCT publicación nº WO-2007/146.968, solicitud de patente de EE.UU. publicación nº 2006/0.051.844 y patente de EE.UU. nº 7.166.707).

A lo largo de la presente descripción se proporcionan definiciones adicionales.

Heterodímeros de polipéptidos

En un aspecto, la presente descripción proporciona un heterodímero de polipéptidos formado por la asociación de dos polipéptidos de cadena única diferentes. El primer polipéptido de cadena única (SCP-I) comprende, consiste esencialmente en o consiste en de uno a cuatro dominios de unión que se unen específicamente a entre una y cuatro dianas, una bisagra (H-I), un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas (HD-I) y una parte de región Fc (FRP-I), mientras que el segundo polipéptido de cadena única (SCP-II) comprende, consiste esencialmente en o consiste en de cero a cuatro dominios de unión que se unen específicamente a entre cero y cuatro dianas, una bisagra (H-II), un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas (HD-II) y una parte de región Fc (FRP-II), siempre que el heterodímero de polipéptidos comprenda al menos dos dominios de unión que se unen específicamente a una o más dianas, por ejemplo, al menos dos dianas diferentes. H-I y H-II pueden tener la misma secuencia, pero pueden ser diferentes. HD-I puede comprender una región CH1 de inmunoglobulinas, y HD-II puede comprender una región CL de inmunoglobulinas. Alternativamente, HD-I puede comprender una región CL de inmunoglobulinas y HD-II pueden comprender una región CH1 de inmunoglobulinas. FRP-I y FRP-II pueden tener la misma secuencia, pero pueden ser diferentes. Los componentes individuales de los heterodímeros de polipéptidos de la presente descripción se describen en detalle en la presente memoria descriptiva.

Dominios de unión

Tal como se indica anteriormente, el heterodímero de polipéptidos de la presente descripción comprende dos polipéptidos de cadena única: Un polipéptido de cadena única comprende de uno a cuatro dominios de unión que se unen específicamente a entre una y cuatro dianas, y el otro polipéptido de cadena única del heterodímero de polipéptidos comprende de cero a cuatro dominios de unión que se unen a entre cero y cuatro dianas. El número total de dominios de unión del heterodímero de polipéptidos está comprendido entre aproximadamente dos y ocho, y el número total de dianas diferentes a las que se unen los dos dominios de unión está comprendido entre aproximadamente uno y ocho, por ejemplo, de dos a ocho, de dos a cuatro, de dos a tres o dos dianas.

Si un polipéptido de cadena única de un heterodímero de polipéptidos comprende un único dominio de unión, el dominio de unión puede estar situado en el extremo amino o carboxilo en la parte de región Fc del polipéptido de cadena única. Por ejemplo, un polipéptido de cadena única que comprende dos dominios de unión puede tener un dominio de unión situado en el extremo amino y el otro en el extremo carboxilo en la parte de región Fc del polipéptido de cadena única, o los dos dominios de unión pueden estar en el extremo amino o en el extremo carboxilo en la parte de región Fc. En otro ejemplo, un polipéptido de cadena única puede comprender tres dominios de unión donde (a) dos dominios de unión están en el extremo amino en diferentes proteínas de cadena única y el tercer dominio de unión está en el extremo carboxilo en la parte de región Fc en SCP-I o en SCP-II, (b) dos dominios de unión están en el extremo carboxilo en diferentes proteínas de cadena única y el tercer dominio de unión está en el extremo amino en la parte de región Fc en SCP-I o en SCP-II. En un ejemplo adicional más, un heterodímero de polipéptidos puede comprender cuatro dominios de unión, donde dos dominios de unión están situados en el extremo amino en la parte de región Fc en diferentes cadenas y los otros dos dominios de unión están situados en el extremo carboxilo en la parte de región Fc en diferentes cadenas. Alternativamente, en cualquiera de estas realizaciones, dos dominios de unión pueden estar unidos entre sí en tándem y situados en SCP-I o en SCP-II o en ambos, dependiendo del número de dominios de unión presente; se usa el apilamiento en tándem cuando en SCP-I y SCP-II están presentes de cinco a ocho dominios de unión combinados.

La unión de una diana por medio de un dominio de unión modula la interacción entre la diana (por ejemplo, un receptor o un ligando) y otra molécula. En algunas realizaciones, la unión de una diana (por ejemplo, un receptor) por medio de un dominio de unión estimula ciertas funciones de la diana (por ejemplo, transducción de señal) o acerca entre sí dianas diferentes para producir un efecto biológico (por ejemplo, dirección de linfocitos T a un tumor que a su vez activa los linfocitos T). En algunas otras realizaciones, la unión de una diana por medio de un dominio de unión bloquea la interacción entre la diana y otra molécula y así interfiere, reduce o elimina ciertas funciones de la diana.

Una molécula diana, que está unida específicamente por un dominio de unión contenido en un heterodímero de polipéptidos de la presente descripción, puede encontrarse en o en asociación con una célula de interés ("célula diana"). Entre las células diana de ejemplo se incluyen células cancerosas, células asociadas con una enfermedad o trastorno autoinmunitarios o con una enfermedad o trastorno inflamatorios, linfocitos B y linfocitos T. Una molécula diana no puede asociarse tampoco con una célula. Entre las moléculas diana de ejemplo no asociadas con una célula se incluyen proteínas solubles, proteínas secretadas, proteínas depositadas y proteínas (de matriz) estructurales extracelulares.

En algunas realizaciones, los dominios de unión de heterodímeros de polipéptidos de la presente descripción se unen específicamente a dianas seleccionadas de entre dianas de linfocitos T, antígenos tumorales, dianas de linfocitos B, citocinas o quimiocinas proinflamatorias, citocinas o factores de crecimiento pro-oncogénos, agentes angiogénos, receptores Fc, receptor de transferrina, receptor tirosina-cinasas (RTK), T NFSFR o cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, los heterodímeros de polipéptidos de la presente descripción se unen específicamente a una diana de linfocitos T y una diana tumoral.

En algunas realizaciones, un dominio de unión de un heterodímero de polipéptidos de la presente descripción se une específicamente a una diana de linfocitos T, tal como un complejo TCR o un componente del mismo (por ejemplo, TCR α , TCR β , CD3 γ , CD3 δ y CD3 ϵ), CD28, PD-1, HVEM, BTLA, CD80, CD86, GITR y TGFBR1.

En algunas realizaciones, un dominio de unión de heterodímero de polipéptidos de la presente descripción se une específicamente a un complejo TCR o un componente del mismo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un dominio de unión se une específicamente a una cadena CD3 humana individual (por ejemplo, cadena CD3 γ humana, cadena CD3 δ humana y cadena CD3 ϵ humana) o una combinación de dos o más de las cadenas CD3 humanas individuales (por ejemplo, un complejo de CD3 γ humana y CD3 ϵ humana o un complejo de CD3 δ humana y CD3 ϵ humana). En algunas realizaciones, un dominio de unión se une específicamente a una cadena CD3 ϵ humana. En algunas otras realizaciones, un dominio de unión se une específicamente a una o más de TCR α humana, TCR β humana o un

heterodímero formado a partir de TCR α humana y TCR β humana. En algunas otras realizaciones, un dominio de unión de la presente descripción se une a un complejo formado a partir de una o más cadenas CD3 humanas con una o más cadenas TCR humanas, tal como un complejo formado a partir de una cadena CD3 γ humana, una cadena CD3 δ humana o una cadena CD3 ϵ humana con una cadena TCR α humana o una cadena TCR β humana.

5 En cualquiera de estas realizaciones, un heterodímero de polipéptidos de la presente descripción puede unirse también a una diana tumoral.

En algunas realizaciones, uno o más dominios de unión de un heterodímero de polipéptidos de la presente descripción se unen específicamente a una diana tumoral, lo que incluye RON, c-Met, CEACAM-6, PSMA, EpCAM, CEA, PC TA-1, STEAP-1, PS CA, AL CAM (CD166), EphA2, CD 151, CA -125, MUC-1, MAGE-1, TR OP2, IGF1R, CD44v6, CD151, TGFBR2, GHRHR, GHR, IL-6R, gp130, TNFR2, OSMR β , Patched-1, Frizzled, Robo1, IT β T, CD80, CD81, CD86, CCR5, HER-3, HER-4, EGFR, CEA, MUC2, MUC3, MUC4, MUC5_{AC}, MUC5_B, MUC7, β hCG, Lewis-Y, CD33, CD 30, gangliósido GD3, 9-O-acetil-GD3, GM2, Globo H, fucosil GM1, Polysialin, GD2, carbohidrasa IX (MN/CA IX) CD44v6, Sonic Hedgehog (Shh), Wnt-1, antígeno de células plasmáticas, IgE (ligada a membrana), proteoglicano de sulfato de condroitina asociado a melanoma (MCSF), CCR8, precursor de TNF-alfa, STEAP-2, mesotelina, antígeno A33, antígeno de células madre de próstata (PSCA), Ly-6; desmogleína 4, neoepítipo de E-cadherina, receptor de acetilcolina fetal, CD25, marcador de CA19-9, marcador de CA-125 y receptor de sustancia inhibidora de Mueller (MIS) tipo II, sTn (antígeno Tn sialilado; TAG-72), FAP (antígeno de activación de fibroblastos), endosialina, EGFRvIII, LG, SAS, CD63, B7-H3 o cualquier combinación de los mismos.

20 En algunas realizaciones, uno o más dominios de unión de un heterodímero de polipéptidos de la presente descripción se unen específicamente a una diana de linfocitos B, tal como CD19, CD20, CD21, CD22, CD30, CD33, CD37, CD38, CD70, CD79b, HLA-DR o cualquier combinación de los mismos.

25 En algunas realizaciones, uno o más dominios de unión de un heterodímero de polipéptidos de la presente descripción se unen específicamente a una citocina o quimiocina proinflamatoria, tal como TNF α , IL-6, hiper-IL-6, IL-2, IL-1, IL-8, IP-10, IFN γ , IFN α , RANKL, FASL, TGF β , IL7, IL10, IL17A/F, TWEAK, CSF2, IGF1, IGF2 o BLYS/APRIL o cualquier combinación de los mismos.

30 En algunas realizaciones, uno o más dominios de unión de un heterodímero de polipéptidos de la presente descripción se unen específicamente a una citocina o un factor de crecimiento pro-oncogénico, tales como HGF, MSP, EGF (incluyendo epirregulina, h erregulina, β -regulina, n eurregulina), HIF-1 α , VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TNF α , IL-6, hiper-IL-6, IL-8, Wnt, SHH, TGF β , PDGF o cualquier combinación de los mismos.

35 En algunas realizaciones, uno o más dominios de unión de un heterodímero de polipéptidos de la presente descripción se unen específicamente a un agente angiogénico, tal como PDGFR, VEGFR1-4, NRP 1, angiopoyetina 2, c-Met o cualquier combinación de los mismos.

40 En algunas realizaciones, uno o más dominios de unión de un heterodímero de polipéptidos de la presente descripción se unen específicamente a un receptor Fc, tal como CD64, CD32A, CD32B, CD16, FcRn o cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, un dominio de unión de un heterodímero de polipéptidos de la presente descripción se une específicamente a un receptor de transferrina, tal como CD71.

45 En algunas realizaciones, uno o más dominios de unión de un heterodímero de polipéptidos de la presente descripción se unen específicamente a un receptor tirosina-cinasa, tal como EGFR, EGFRvIII, ErbB2, ErbB3, ErbB4, IGF1R, EphA2, c-Met, RON o cualquier combinación de los mismos.

50 En algunas realizaciones, uno o más dominios de unión de un heterodímero de polipéptidos de la presente descripción se unen específicamente a TNFSFR, tal como TNFR1, TNFR2, TWEAKR, TACI, BAFF-R, BCMA, FAS, OX40, GITR, 4-1-BB, LTbetaR, HVEM, RANK o cualquier combinación de los mismos.

55 En algunas realizaciones, uno o más dominios de unión de un heterodímero de polipéptidos de la presente descripción se unen específicamente a hiper-IL-6, IL-10, LIGHT, CD40, PDL1, PDL2 o cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, uno o más dominios de unión de un heterodímero de polipéptidos de la presente descripción son un agonista de una de las siguientes moléculas: IL-10, HLA-G, HGF, IL-35, PD-1, BTLA, TNFR1,

TNFR2, DR4, DR5, TWEAKR, FAS o cualquier combinación de los mismos.

Un dominio de unión puede ser cualquier péptido que se une específicamente a una diana de interés. Entre las fuentes de dominios de unión se incluyen regiones variables de anticuerpos de diversas especies (que pueden formarse como anticuerpos, sFv, scFv, Fab, o dominio VH soluble o anticuerpos de dominio), que incluyen al ser humano, roedores, aves y ovinos. Entre las fuentes adicionales de dominios de unión se incluyen regiones variables de anticuerpos de otras especies, tales como camélidos (de camellos, dromedarios o llamas; Ghahroudi y col. (1997) FEBS Letters 414(3): 521-526; Vincke y col. (2009) Journal of Biological Chemistry (2009) 284: 3273-3284; Hamers-Casterman y col. (1993) Nature, 363: 446 y Nguyen y col. (1998) J. Mol. Biol, 275: 413), tiburones nodriza (Roux y col. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 95: 11804), quimera manchada (Nguyen y col. (2002) Immunogenetics, 54: 39) o lamprea (Herrin y col. (2008) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 105: 2040-2045 y Alder y col. (2008) Nature Immunology 9: 319-327). Estos anticuerpos pueden formar aparentemente regiones de unión a antígeno que usan sólo una región variable de cadena pesada, es decir, estos anticuerpos funcionales son homodímeros sólo de cadenas pesadas (referidos como "anticuerpos de cadena pesada") (Jespers y col. (2004) Nature Biotechnology 22: 1161-1165; Cortez-Retamozo y col. (2004) Cancer Research 64: 2853-2857; Baral y col. (2006) Nature Medicine 12: 580-584, y Barthelemy y col. (2008) Journal of Biological Chemistry 283: 3639-3654).

Entre los anticuerpos anti-CD3 de ejemplo a partir de los cuales puede obtenerse el dominio de unión de la presente descripción se incluyen anticuerpo monoclonal Cris-7 (Reinherz, E. L. y col. (eds.), Leukocyte typing II, Springer Verlag, Nueva York, (1986)), anticuerpo monoclonal BC3 (Anasetti y col. (1990) J. Exp. Med. 172: 1691), OKT3 (Ortho multicenter Transplant Study Group (1985) N. Engl. J. Med. 313: 337) y derivados de los mismos tales como OKT3 ala-ala (Herald y col. (2003) J. Clin. Invest. 11: 409), visilizumab (Carpenter y col. (2002) Blood 99: 2712), y 145-anticuerpo monoclonal 2C11 (Hirsch y col. (1988) J. Immunol. 140: 3766). Un anticuerpo anti-TCR de ejemplo es el anticuerpo monoclonal H57 (Lavasaní y col. (2007) Scandinavian Journal of Immunology 65: 39-47).

Una fuente alternativa de dominios de unión de la presente descripción incluye secuencias que codifican bibliotecas de péptidos aleatorias o secuencias que codifican una diversidad diseñada de aminoácidos en regiones de bucle de supercántigos no de anticuerpos alternativos, tales como dominios de fibrinógeno (véase, por ejemplo, Weisel y col. (1985) Science 230: 1388), dominios Kunitz (véase, por ejemplo, patente de E.E.UU. nº 6.423.498), proteínas de repetición de anquirina (Binz y col. (2003) Journal of Molecular Biology 332: 489-503 y Binz y col. (2004) Nature Biotechnology 22(5): 575-582), dominios de unión de fibronectina (Richards y col. (2003) Journal of Molecular Biology 326: 1475-1488; Parker y col. (2005) Protein Engineering Design and Selection 18(9): 435-444 y Hackel y col. (2008) Journal of Molecular Biology 381: 1238-1252), miniproteínas nodales de cisteína (Vita y col. (1995) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 92: 6404-6408; Martin y col. (2002) Nature Biotechnology 21: 71-76 y Huang y col. (2005) Structure 13: 755-768), dominios de repetición de tetratricopéptidos (Main y col. (2003) Structure 11: 497-508 y Cortajarena y col. (2008) ACS Chemical Biology 3: 161-166), dominios de repetición ricos en leucina (Stumpp y col. (2003) Journal of Molecular Biology 332: 471-487), dominios de lipocalina (véase, por ejemplo, el documento WO-2006/095.164, Beste y col. (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 96: 1898-1903 y Schonfeld y col. (2009) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 106: 8198-8203), dominios de tipo V (véase, por ejemplo, solicitud de patente de E.E.UU. publicación nº 2007/0065431), dominios de lectina de tipo C (Zelensky y Gready (2005) FEBS J. 272: 6179; Beavil y col. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 89: 753-757 y Sato y col. (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 100: 7779-7784), mAb² o FCABTM (véase, por ejemplo, solicitudes de patente PCT publicación nº WO-2007/098.934; WO-2006/0726.20), o similares (Nord y col. (1995) Protein Engineering 8(6): 601-608; Nord y col. (1997) Nature Biotechnology 15: 772-777; Nord y col. (2001) European Journal of Biochemistry 268(15): 4269-4277 y Binz y col. (2005) Nature Biotechnology 23: 1257-1268).

Los dominios de unión de la presente descripción pueden generarse tal como se describe en la presente memoria descriptiva o mediante una diversidad de procedimientos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, patentes de E.E.UU. nº 6.291.161 y 6.291.158). Por ejemplo, los dominios de unión de la presente descripción pueden identificarse mediante cribado de una biblioteca de fagos Fab de fragmentos Fab que se unen específicamente a una diana de interés (véase Hoet y col. (2005) Nature Biotechnol. 23: 344). Además, pueden usarse estrategias tradicionales para desarrollo de hibridomas usando una diana de interés como inmunógeno en sistemas convenientes (por ejemplo, ratones, HUMAB RATÓN®, TC RATÓNTM, KM-RATÓN®, llamas, pollos, ratas, hámsteres, conejos, etc.) para desarrollar los dominios de unión de la presente descripción.

En algunas realizaciones, un heterodímero de polipéptidos comprende un dominio de unión CD86, tal como un ectodominio CTLA4, un ectodominio CD28 o un dominio de unión de región variable de inmunoglobulinas (tal como un scFv) específico para CD86 (por ejemplo, de los anticuerpos monoclonales 3D1 o FUN1). En algunas realizaciones se usa menos de un ectodominio entero. Por ejemplo, pueden usarse dominios dentro del ectodominio

CTLA4 que se unen a CD86 y evitan la unión de CD86 a CD28. El dominio de unión CD86 puede bloquear la unión de CD86 a CD28 y de este modo regular por disminución la activación de linfocitos T.

5 En algunas realizaciones, un heterodímero de polipéptidos comprende un agonista IL-10, tal como IL-10, mono-IL-10, o una región funcional de los mismos. "MonoIL-10" se refiere a una molécula IL-10 que tiene un conector corto (GGGSGG, SEQ ID NO: 760) que separa los dos subdominios de la molécula (dominios de extremo amino y carboxilo) de manera que estos subdominios pueden formar un dímero intramolecular.

10 En algunas realizaciones, un heterodímero de polipéptidos comprende un agonista HLA, tal como una muteína HLA-G5, HLA-G1, HLA-G o una región funcional de las mismas; un ectodominio de una muteína HLA-G5, HLA-G1 o HLA-G; o un dominio de unión de región variable de inmunoglobulinas (tal como scFv) específico para ILT2, ILT4 o KIR2DL4.

15 En algunas realizaciones, un heterodímero de polipéptidos comprende un agonista HGF, tal como HGF o un subdominio del mismo.

20 En algunas realizaciones, un heterodímero de polipéptidos comprende un agonista IL35, tal como un dominio de unión de región variable de inmunoglobulinas (tal como scFv) específico para IL35R o IL35, o una región funcional del mismo.

En algunas realizaciones, un heterodímero de polipéptidos comprende un antagonista LIGHT, tal como un dominio de unión de región variable de inmunoglobulinas (tal como scFv) específico para LIGHT, o un ectodominio HVEM o una región funcional de los mismos.

25 En algunas realizaciones, un heterodímero de polipéptidos comprende un agonista PD-1, tal como un dominio de unión de región variable de inmunoglobulinas (tal como scFv) específico para PD-1, o un ligando de PD-1 (por ejemplo PD-L1 o PD-L2) o una región funcional de los mismos.

30 En algunas realizaciones, un heterodímero de polipéptidos comprende un agonista BTLA, tal como un dominio de unión de región variable de tipo inmunoglobulina (tal como scFv) específico para BTLA, o un ectodominio HVEM o una región funcional de los mismos.

35 En algunas realizaciones, un heterodímero de polipéptidos comprende un antagonista GITRL, tal como un dominio de unión de región variable de tipo inmunoglobulina (tal como scFv) específico para GITRL, o un ectodominio GTR, GTR soluble o una región funcional de los mismos.

En algunas realizaciones, un heterodímero de polipéptidos comprende un antagonista CD40, tal como un dominio de unión de región variable de tipo inmunoglobulina (tal como scFv) específico para CD40.

40 En algunas realizaciones, un dominio de unión es un fragmento de Fv de cadena única (scFv) que comprende regiones VH y VL específicas para una diana de interés. En algunas realizaciones, los dominios VH y VL son humanos. Las regiones VH de ejemplo incluyen la región VH de scFv 2E12 (anti-CD28) tal como se determina en SEQ ID NO: 106, la región VH de scFv P2C2 (anti-CD79b) tal como se determina en SEQ ID NO: 184, la región VH de scFv 5D5 (anti-c-Met) tal como se determina en SEQ ID NO: 258, la región VH de scFv A2 (anti-hiper-IL-6) tal como se determina en SEQ ID NO: 80, la región VH de scFv 3D1 (anti-CD86) tal como se determina en SEQ ID NO: 92, la región VH de scFv MET021 (anti-c-Met) tal como se determina en SEQ ID NO: 100, la región VH de scFv G19-4 (anti-CD3) tal como se determina en SEQ ID NO: 103, la región VH de scFv HD37 (anti-CD19) tal como se determina en SEQ ID NO: 117, la región VH de scFv M0042 (anti-HLA-DR) tal como se determina en SEQ ID NO: 121, la región VH de scFv BMA031 (anti-TCR) tal como se determina en SEQ ID NO: 828, la región VH de scFv OKT3-M (anti-CD3) tal como se determina en SEQ ID NO: 831, y la región VH de scFv HuM291 (anti-CD3) tal como se determina en SEQ ID NO: 835. Las secuencias de nucleótidos que codifican las regiones VH de los scFv A2 (anti-hiper-IL-6) y 3D1 (anti-CD86) se determinan en SEQ ID NO: 79 y 91, respectivamente.

55 Los dominios VL de ejemplo son la región VL de scFv 2E12 (anti-CD28) tal como se determina en SEQ ID NO: 107, la región VL de scFv P2C2 (anti-CD79b) tal como se determina en SEQ ID NO: 182, la región VL de scFv 5D5 (anti-c-Met) tal como se determina en SEQ ID NO: 259, la región VL de scFv A2 (anti-hiper IL-6) tal como se determina en SEQ ID NO: 84, la región VL de scFv 3D1 (anti-CD86) tal como se determina en SEQ ID NO: 96, la región VL de scFv MET021 (anti-c-Met) tal como se determina en SEQ ID NO: 101, la región VL de scFv G19-4 (anti-CD3) tal como se determina en SEQ ID NO: 104, la región VL de scFv HD37 (anti-CD19) tal como se determina en SEQ ID

NO: 119, la región VL de scFv M0042 (anti-HLA-DR) tal como se determina en SEQ ID NO: 122, la región VL de scFv BMA031 (anti-TCR) tal como se determina en SEQ ID NO: 829, la región VL de scFv OKT3-M (anti-CD3) tal como se determina en SEQ ID NO: 833, y la región VL de scFv HuM291 (anti-CD3) tal como se determina en SEQ ID NO: 836. Las secuencias de nucleótidos que codifican las regiones VL de las scFv A2 (anti-hiper-IL-6) y 3D1 (anti-CD86) se determinan en SEQ ID NO: 83 y 95, respectivamente.

En algunas realizaciones, un dominio de unión es un fragmento de Fv de cadena única (scFv) que comprende dominios VH y VL específicos para un complejo TCR o un componente del mismo. En algunas realizaciones, los dominios VH y VL son dominios VH y VL humanos o humanizados. Los dominios VH de ejemplo incluyen dominios VH BC3 (anti-CD3), VH OKT3 (anti-CD3), VH H57 (anti-TCR) y VH 2C11 (anti-CD3) tal como se determina en SEQ ID NO: 301, 303, 313 y 317, respectivamente. Algunos ejemplos adicionales de dominios VH incluyen dominios VH Cris-7 (anti-CD3), tales como los establecidos en SEQ ID NO: 327 y 331-333. Los dominios VL de ejemplo son dominios BC3 (anti-CD3) VL, OKT3 (anti-CD3) VL, H57 (anti-TCR) VL y 2C11 (anti-CD3) VL dominios tal como se determina en SEQ ID NO: 302, 304, 315 y 318, respectivamente. Algunos dominios VL adicionales de ejemplo incluyen dominios VL Cris-7 (anti-CD3), tales como los establecidos en SEQ ID NO: 328, 329 y 330.

En algunas realizaciones, un dominio de unión comprende o es una secuencia que es idéntica en al menos el 90%, al menos el 91%, al menos el 92%, al menos el 93%, al menos el 94%, al menos el 95%, al menos el 96%, al menos el 97%, al menos el 98%, al menos el 99%, al menos el 99,5% o el 100% a una secuencia de aminoácidos de una región variable de cadena ligera (VL) o a una región variable de cadena pesada (VH), o ambos, donde cada CDR comprende cero cambios o como máximo uno, dos, o tres cambios, con respecto a un anticuerpo monoclonal o un fragmento o derivado del mismo que se une específicamente a una diana de interés (por ejemplo, c-Met, RON, CD28, CD79b, CD3ε, TCRα, TCRβ, hiper-IL-6, CD86, CD19, y HLA-DR) y dicho mutante o derivado se une todavía a su diana.

En algunas realizaciones, una región VH o VL de dominio de unión de la presente descripción puede obtenerse de o basarse en una VH o VL de un anticuerpo monoclonal conocido y contiene una o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) inserciones, una o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) deleciones, una o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) sustituciones de aminoácidos (por ejemplo, sustituciones conservadoras de aminoácidos o sustituciones no conservadoras de aminoácidos), o una combinación de los cambios indicados anteriormente, cuando se compara con la VH o VL de un anticuerpo monoclonal conocido. Las inserciones, deleciones o sustituciones pueden estar en cualquier lugar de la región VH, incluido el extremo amino o carboxilo o los dos extremos de esta región, siempre que cada CDR comprenda cero cambios o como máximo uno, dos o tres cambios y siempre que un dominio de unión que contiene la región VH o VL modificada siga unido específicamente a su diana con una afinidad aproximadamente igual al dominio de unión natural.

Los dominios VH y VL pueden disponerse en cualquier orientación (es decir, desde el extremo amino al extremo carboxilo, VH-VL o VL-VH) y pueden unirse mediante una secuencia de aminoácidos (por ejemplo, con una longitud de aproximadamente cinco a aproximadamente 35 aminoácidos) capaz de proporcionar un área de separación de manera que los dos subdominios de unión pueden interaccionar para formar un dominio de unión funcional. En algunas realizaciones, una secuencia de aminoácidos que se une a los dominios VH y VL (también referida en la presente memoria descriptiva como "conector") incluye los pertenecientes a la familia (Gly_nSer), tal como (Gly₃Ser)_n(Gly₄Ser)₁, (Gly₃Ser)₁(Gly₄Ser)_n, (Gly₃Ser)_n(Gly₄Ser)_n, o (Gly₄Ser)_n, donde n es un número entero de 1 a 5. En algunas realizaciones, el conector es GGGGSGGGGS GGGGS (SEQ ID NO: 183) o GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 108). Un conector adicional de ejemplo es GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 739). En algunas realizaciones, estos conectores basados en (Gly_nSer) se usan para unir los dominios VH y VL en un dominio de unión, pero no se usan para unir un dominio de unión a un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas o a una parte de región Fc.

Los dominios de unión de ejemplo específicos para CD28 incluyen scFv 2E12 tal como se determina en SEQ ID NO: 109, los dominios de unión específicos para CD79b incluyen scFv P2C2 tal como se determina en SEQ ID NO: 185; los dominios de unión específicos para c-Met incluyen scFv 5D5 tal como se determina en SEQ ID NO: 257; los dominios de unión específicos para RON incluyen scFv 4C04 tal como se determina en SEQ ID NO: 261 y scFv 11H09 tal como se determina en SEQ ID NO: 265; los dominios de unión específicos para hiper-IL-6 incluyen scFv A2 tal como se determina en SEQ ID NO: 86; los dominios de unión específicos para CD86 incluyen scFv 3D1 tal como se determina en SEQ ID NO: 98; los dominios de unión específicos para HLA-DR incluyen scFv M0042 tal como se determina en SEQ ID NO: 120; los dominios de unión específicos para CD3 incluyen scFv G19-4 tal como se determina en SEQ ID NO: 102, scFv OKT3-M tal como se determina en SEQ ID NO: 834 y scFv HuM291 tal

como se determina en SEQ ID NO: 837; el dominio de unión específico para CD19 incluye scFv H37 tal como se determina en SEQ ID NO: 105; y los dominios de unión específicos para c-Met incluyen scFv MET021 tal como se determina en SEQ ID NO: 120 (con la cadena ligera CDR1, CDR2, CDR3 y la cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 tal como se determina en SEQ ID NO: 296-298 y 464-466, respectivamente). Las secuencias de nucleótidos que codifican las scFv A2 (anti-hiper-IL6) y 3D1 (anti-CD86) se determinan en SEQ ID NO: 85 y 97, respectivamente. Los dominios de unión de ejemplo que se unen a un complejo TCR o un componente del mismo incluyen scFv BMA031 tal como se determina en SEQ ID NO: 830 y otras scFv tal como se determina en SEQ ID NO: 310, 311, 312, 319 y 334-340.

10 Los dominios de unión de ejemplo adicionales incluyen un ectodominio PDL2 tal como se determina en SEQ ID NO: 88 y mono-IL-10 tal como se determina en SEQ ID NO: 90. Las secuencias de nucleótidos que codifican el ectodominio PDL2 y mono-IL-10 se determinan en SEQ ID NO: 87 y 89, respectivamente.

La cadena ligera aminoácido secuencia de scFv 4C04 (anti-RON) se determina en SEQ ID NO: 602, y sus CDR1, CDR2 y CDR3 se determinan en SEQ ID NO: 604-606, respectivamente. La secuencia de aminoácidos de cadena pesada de scFv 4C04 (anti-RON) se determina en SEQ ID NO: 603, y sus CDR1, CDR2 y CDR3 se determinan en SEQ ID NO: 607-609, respectivamente.

La secuencia de aminoácidos de cadena ligera de scFv 11H09 (anti-RON) se determina en SEQ ID NO: 610, y sus CDR1, CDR2 y CDR3 se determinan en SEQ ID NO: 612-614, respectivamente. La secuencia de aminoácidos de cadena pesada de scFv 11H09 (anti-RON) se determina en SEQ ID NO: 611, y sus CDR1, CDR2 y CDR3 se determinan en SEQ ID NO: 615-617, respectivamente.

Un dominio de unión puede estar situado en el extremo amino o el extremo carboxilo en la parte de región Fc de un polipéptido de cadena única de la presente descripción. En algunas realizaciones, el dominio de unión está situado en el extremo amino de un polipéptido de cadena única. En algunas otras realizaciones, el dominio de unión está situado en el extremo carboxilo de un polipéptido de cadena única. En algunas otras realizaciones, un dominio de unión está situado en el extremo amino y en el extremo carboxilo de un polipéptido de cadena única.

30 Dominios de heterodimerización

Tal como se indica anteriormente, un heterodímero de polipéptidos de la presente descripción comprende un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas en cada cadena de polipéptidos. Los dominios de heterodimerización de inmunoglobulinas en los dos polipéptidos de cadena única de un heterodímero de polipéptidos son diferentes entre sí y así pueden modificarse diferencialmente para facilitar la heterodimerización de las dos cadenas y reducir al mínimo la homodimerización de la cadena. Tal como se muestra en los ejemplos, los dominios de heterodimerización de inmunoglobulinas proporcionados en la presente memoria descriptiva permiten una heterodimerización eficiente entre diferentes polipéptidos y facilitar la purificación de los heterodímeros de polipéptidos resultantes.

Tal como se proporcionan en la presente memoria descriptiva, los dominios de heterodimerización de inmunoglobulinas útiles para promover la heterodimerización de dos polipéptidos de cadena única diferentes (por ejemplo, una corta y otra larga) de acuerdo con la presente descripción incluyen dominios CH1 y CL de inmunoglobulinas, por ejemplo, dominios CH1 y CL humanos. En algunas realizaciones, un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas es una región CH1 natural, tal como una región CH1 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE o IgM natural. En realizaciones adicionales, un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas es una región CH1 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE o IgM humana natural tal como se determina en SEQ ID NO: 114, 186-192 y 194, respectivamente. En algunas realizaciones, un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas es una región CH1 IgG1 humana natural tal como se determina en SEQ ID NO: 114.

En realizaciones adicionales, un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas es una región CH1 de inmunoglobulinas alterada, tal como una región CH1 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE o IgM alterada. En algunas realizaciones, un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas es una región CH1 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE o IgM humana alterada. En otras realizaciones adicionales, un resto de cisteína de una región CH1 natural (por ejemplo, CH1 humana) implicado en la formación de un enlace de disulfuro con un dominio CL de inmunoglobulinas natural (por ejemplo, CL humana) es suprimido o sustituido en la región CH1 de inmunoglobulinas alterada de manera que un enlace de disulfuro no se forma entre la región CH1 alterada y el dominio CL natural.

En algunas realizaciones, un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas es un dominio CL natural, tal como un dominio Ck natural o un dominio Cλ natural. En realizaciones particulares, un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas es un dominio Ck natural o Cλ humano tal como se determina en SEQ ID NO: 112 y 113, respectivamente. En realizaciones adicionales, un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas es un dominio CL de inmunoglobulinas alterado, tal como un dominio Ck o Cλ alterado, por ejemplo, un dominio Ck o Cλ humano alterado.

En algunas realizaciones, un resto de cisteína de un dominio CL natural (por ejemplo, CL humano) implicado en la formación de un enlace de disulfuro con una región CH1 de inmunoglobulinas natural (por ejemplo, CH1 humano) es suprimido o sustituido en el dominio CL de inmunoglobulinas alterado. Dichos dominios CL alterados pueden comprender además una delección de aminoácidos en sus extremos amino. Un dominio Ck de ejemplo se determina en SEQ ID NO: 141, donde la primera arginina y la última cisteína del dominio Ck humano natural se suprimen. En algunas realizaciones, sólo se suprime la última cisteína del dominio Ck humano natural en el dominio Ck alterado dado que la primera arginina suprimida del dominio Ck humano natural puede ser proporcionada por un conector que tiene una arginina en su extremo carboxilo y se une al extremo amino del dominio Ck alterado con otro dominio (por ejemplo, una parte de región Fc). Se determina un dominio Cλ de ejemplo en SEQ ID NO: 140, donde la primera arginina de un dominio Cλ humano natural se suprime y la cisteína implicada en la formación de un enlace de disulfuro con una cisteína en una región CH1 es sustituida por una serina.

En realizaciones adicionales, un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas es un dominio Ck alterado que contiene una o más sustituciones de aminoácidos, en comparación con un dominio Ck natural, en las posiciones que pueden estar implicadas en la formación de la red de enlaces de hidrógeno entre cadenas en una interfaz Ck-Ck. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas es un dominio Ck humano alterado que tiene uno o más aminoácidos en las posiciones N29, N30, Q52, V55, T56, S68 o T70 que son sustituidos por un aminoácido diferente. La numeración de los aminoácidos se basa en sus posiciones en la secuencia Ck humana alterada tal como se determina en SEQ ID NO: 141. En algunas realizaciones, un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas es un dominio Ck humano alterado que tiene uno, dos, tres o cuatro sustituciones de aminoácidos en las posiciones N29, N30, V55 o T70. El aminoácido usado como sustituto en las posiciones indicadas anteriormente puede ser una alanina, o un resto de aminoácidos con una fracción de cadena lateral en volumen tal como arginina, triptófano, tirosina, glutamato, glutamina o lisina. Los restos de aminoácidos adicionales que pueden usarse para sustituir restos de aminoácidos de la secuencia Ck humana natural en las posiciones indicadas anteriormente (por ejemplo, N30) incluyen aspartato, metionina, serina y fenilalanina. Los dominios Ck humanos alterados de ejemplo se determinan en SEQ ID NO: 142-178. Los dominios Ck humanos alterados son los que facilitan la heterodimerización con una región CH1, pero reducen al mínimo la homodimerización con otro dominio Ck. Los dominios Ck humanos alterados representativos se determinan en SEQ ID NO: 160 (N29W V55A T70A), 161 (N29Y V55A T70A), 202 (T70E N29A N30A V55A), 167 (N30R V55A T70A), 168 (N30K V55A T70A), 170 (N30E V55A T70A), 172 (V55R N29A N30A), 175 (N29W N30Y V55A T70E), 176 (N29Y N30Y V55A T70E), 177 (N30E V55A T70E), 178 (N30Y V55A T70E), 838 (N30D V55A T70E), 839 (N30M V55A T70E), 840 (N30S V55A T70E) y 841 (N30F V55A T70E).

En algunas realizaciones, además de o como alternativa a las mutaciones en dominios Ck descritos en la presente memoria descriptiva, los dominios de heterodimerización de inmunoglobulinas (es decir, dominios CH1 y CL de inmunoglobulinas) de un heterodímero de polipéptidos tienen mutaciones de manera que los dominios de heterodimerización de inmunoglobulinas resultantes forman puentes salinos (es decir, interacciones iónicas) entre los restos de aminoácidos en los sitios mutados. Por ejemplo, los dominios de heterodimerización de inmunoglobulinas de un heterodímero de polipéptidos pueden ser un dominio CH1 mutado en combinación con un dominio Ck mutado. En el dominio CH1 mutado, la valina en la posición 68 (V68) del dominio CH1 humano natural es sustituida por un resto de aminoácidos que tiene una carga negativa (por ejemplo, aspartato o glutamato), mientras que la leucina en la posición 29 (L29) de un dominio Ck humano mutado donde se han suprimido la primera arginina y la última cisteína es sustituida por un resto de aminoácidos que tiene una carga positiva (por ejemplo, lisina, arginina o histidina). La interacción entre cargas entre el resto de aminoácidos que tiene una carga negativa del dominio CH1 mutado resultante y el resto de aminoácidos que tiene una carga positiva del dominio Ck mutado resultante forma un puente salino, que estabiliza la interfaz heterodimérica entre los dominios CH1 y Ck mutados. Alternativamente, V68 del CH1 natural puede sustituirse por un resto de aminoácidos que tiene una carga positiva, mientras que L29 de un dominio Ck humano mutado donde se han suprimido la primera arginina y la última cisteína puede sustituirse por un resto de aminoácidos que tiene una carga negativa. Las secuencias CH1 mutadas de ejemplo donde V68 está sustituida por un aminoácido con una carga negativa o positiva se determinan en SEQ ID NO: 844 y 845. Las secuencias Ck mutadas de ejemplo en las que L29 está sustituida por un aminoácido con una

carga negativa o positiva se determinan en SEQ ID NO: 842 y 843.

Las posiciones distintas de V68 de dominio CH1 humano y L29 de dominio Ck humano pueden sustituirse por aminoácidos que tienen cargas opuestas para producir interacciones iónicas entre los aminoácidos además o como alternativa a las mutaciones en V68 de dominio CH1 y L29 de dominio Ck. Dichas posiciones pueden identificarse por cualquier procedimiento adecuado, lo que incluye mutagenia aleatoria, análisis de la estructura cristalina del par CH1-Ck para identificar restos de aminoácidos en la interfaz CH1-Ck, e identificar además posiciones adecuadas entre los restos de aminoácidos en la interfaz CH1-Ck usando un conjunto de criterios (por ejemplo, propensión a intervenir en interacciones iónicas, proximidad a un resto acompañante potencial, etc.).

En algunas realizaciones, los heterodímeros de polipéptidos de la presente descripción contienen sólo un par de dominios de heterodimerización de inmunoglobulinas. Por ejemplo, una primera cadena de un heterodímero de polipéptidos puede comprender una región CH1 como un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas, mientras que una segunda cadena puede comprender un dominio CL (por ejemplo, Ck o Cλ) como un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas. Alternativamente, una primera cadena puede comprender una región CL (por ejemplo, Ck o Cλ) como un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas, mientras que una segunda cadena puede comprender una región CH1 como un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas. Tal como se expone en la presente memoria descriptiva, los dominios de heterodimerización de inmunoglobulinas de las cadenas primera y segunda son capaces de asociarse para formar un heterodímero de polipéptidos de la presente descripción.

En algunas otras realizaciones, los heterodímeros de polipéptidos de la presente descripción pueden tener dos pares de dominios de heterodimerización de inmunoglobulinas. Por ejemplo, una primera cadena de un heterodímero de polipéptidos puede comprender dos regiones CH1, mientras que una segunda cadena puede tener dos dominios CL que se asocian con las dos regiones CH1 en la primera cadena. Alternativamente, una primera cadena puede comprender dos dominios CL, mientras que una segunda cadena puede tener dos regiones CH1 que se asocian con los dos dominios CL en la primera cadena. En algunas realizaciones, una primera cadena de polipéptidos comprende una región CH1 y un dominio CL, mientras que una segunda cadena de polipéptidos comprende un dominio CL y una región CH1 que se asocian con la región CH1 y el dominio CL, respectivamente, de la primera cadena de polipéptidos.

En las realizaciones donde un heterodímero de polipéptidos comprende sólo un par de heterodimerización (es decir, un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas en cada cadena), el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas de cada cadena puede estar situado en el extremo amino en la parte de región Fc de esa cadena. Alternativamente, el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas en cada cadena puede estar situado en el extremo carboxilo de la parte de región Fc de esa cadena.

En las realizaciones donde un heterodímero de polipéptidos comprende dos pares de heterodimerización (es decir, dos dominios de heterodimerización de inmunoglobulinas en cada cadena), los dos dominios de heterodimerización de inmunoglobulinas en cada cadena pueden estar situados en el extremo amino de la parte de región Fc de esa cadena. Alternativamente, los dos dominios de heterodimerización de inmunoglobulinas en cada cadena pueden estar situados en el extremo carboxilo de la parte de región Fc de esa cadena. En realizaciones adicionales, un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas en cada cadena puede estar situado en el extremo amino de la parte de región Fc de esa cadena, mientras que el otro dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas de cada cadena puede estar situado en el extremo carboxilo de la parte de región Fc de esa cadena. En otras palabras, en estas realizaciones, la parte de región Fc está interpuesta entre los dos dominios de heterodimerización de inmunoglobulinas de cada cadena.

Parte de la región Fc

Tal como se indica en la presente memoria descriptiva, los heterodímeros de polipéptidos de la presente descripción comprenden una parte del dominio constante de la región Fc (también referida como una parte de región Fc) en cada cadena de polipéptidos. La inclusión de una parte de región Fc ralentiza el aclaramiento de los heterodímeros de la circulación después de la administración a un sujeto. Por mutaciones u otras alteraciones, la parte de región Fc permite además una modulación relativamente sencilla de las funciones de efector de polipéptido heterodímero (por ejemplo, A DCC, A DCP, CDC, fijación del complemento y unión a receptores Fc), que pueden aumentarse o disminuirse dependiendo de la enfermedad sujeta a tratamiento, tal como se conoce en la técnica y se describe en la presente memoria descriptiva. En algunas realizaciones, una parte de región Fc de heterodímeros de polipéptidos de la presente descripción será capaz de mediar en una o más de estas funciones de efector.

Una parte de región Fc presente en los polipéptidos de cadena única que forman parte de los heterodímeros de polipéptidos de la presente descripción puede comprender un dominio CH2, un dominio CH3, un dominio CH4 o cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, una parte de región Fc puede comprender un dominio CH2, un dominio CH3, dominios CH2 y CH3, dominios CH3 y CH4, dos dominios CH3, un dominio CH4 o dos dominios CH4.

Un dominio CH2 que puede formar una parte de región Fc de un polipéptido de cadena única de un heterodímero de la presente descripción puede ser un dominio CH2 de inmunoglobulinas natural o un dominio CH2 de inmunoglobulinas alterado de los mismos a partir de ciertas clases o subclases de inmunoglobulinas (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 o IgD) y de varias especies (lo que incluye ser humano, ratón, rata y otros mamíferos).

En algunas realizaciones, un dominio CH2 es un dominio CH2 de inmunoglobulinas humano natural, tal como dominios CH2 naturales de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 o IgD humanas, tal como se determina en SEQ ID NO: 115, 199-201 y 195-197, respectivamente. En algunas realizaciones, el dominio CH2 es un dominio CH2 IgG1 humano natural tal como se determina en SEQ ID NO: 115.

En algunas realizaciones, un dominio CH2 es una región CH2 de inmunoglobulinas alterada (por ejemplo, un dominio CH2 IgG1 humano alterado) que comprende una sustitución de aminoácidos en la asparagina de la posición 297 (por ejemplo, de asparagina a alanina). Dicha sustitución de aminoácidos reduce o elimina la glucosilación en este punto y anula la unión de Fc eficiente a FcγR y C1q. La secuencia de un dominio CH2 IgG1 humano alterado con una sustitución de Asn a Ala en la posición 297 se determina en SEQ ID NO: 324.

En algunas realizaciones, un dominio CH2 es una región CH2 de inmunoglobulinas alterada (por ejemplo, un dominio CH2 IgG1 humano alterado) que comprende al menos una sustitución o delección en las posiciones 234 a 238. Por ejemplo, una región CH2 de inmunoglobulinas pueden comprender una sustitución en la posición 234, 235, 236, 237 ó 238, las posiciones 234 y 235, las posiciones 234 y 236, las posiciones 234 y 237, las posiciones 234 y 238, las posiciones 234-236, las posiciones 234, 235 y 237, las posiciones 234, 236 y 238, las posiciones 234, 235, 237 y 238, las posiciones 236-238, o cualquier otra combinación de dos, tres, cuatro o cinco aminoácidos en las posiciones 234-238. Además o alternativamente, una región CH2 alterada puede comprender una o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro o cinco) delecciones de aminoácidos en las posiciones 234-238, por ejemplo, en una de la posición 236 o la posición 237 mientras que la otra posición está sustituida. La o las mutaciones indicadas anteriormente reducen o eliminan la actividad de citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) o la capacidad de unión a receptores Fc de un heterodímero de polipéptidos que comprende el dominio CH2 alterado. En algunas realizaciones, los restos de aminoácidos en una o más de las posiciones 234-238 se han sustituido por uno o más restos de alanina. En realizaciones adicionales, sólo uno de los restos de aminoácidos en las posiciones 234-238 ha sido suprimido mientras que uno o más de los aminoácidos restantes en las posiciones 234-238 pueden sustituirse por otro aminoácido (por ejemplo, alanina o serina).

En algunas otras realizaciones, un dominio CH2 es una región CH2 de inmunoglobulinas alterada (por ejemplo, un dominio CH2 IgG1 humano alterado) que comprende una o más sustituciones de aminoácidos en las posiciones 253, 310, 318, 320, 322 y 331. Por ejemplo, una región CH2 de inmunoglobulinas puede comprender una sustitución en la posición 253, 310, 318, 320, 322 ó 331, las posiciones 318 y 320, las posiciones 318 y 322, las posiciones 318, 320 y 322, o cualquier otra combinación de dos, tres, cuatro, cinco o seis aminoácidos en las posiciones 253, 310, 318, 320, 322 y 331. La o las mutaciones indicadas anteriormente reducen o eliminan la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) de un heterodímero de polipéptidos que comprende el dominio CH2 alterado.

En algunas otras realizaciones, además de la sustitución de aminoácidos en la posición 297, una región CH2 alterada (por ejemplo, un dominio CH2 IgG1 humano alterado) puede comprender además una o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro o cinco) sustituciones adicionales en las posiciones 234-238. Por ejemplo, una región CH2 de inmunoglobulinas puede comprender una sustitución en las posiciones 234 y 297, las posiciones 234, 235 y 297, las posiciones 234, 236 y 297, las posiciones 234-236 y 297, las posiciones 234, 235, 237 y 297, las posiciones 234, 236, 238 y 297, las posiciones 234, 235, 237, 238 y 297, las posiciones 236-238 y 297, o cualquier combinación de dos, tres, cuatro o cinco aminoácidos en las posiciones 234-238 además de la posición 297. Además o alternativamente, una región CH2 alterada puede comprender una o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro o cinco) delecciones de aminoácidos en las posiciones 234-238, por ejemplo en la posición 236 o posición 237. La o las mutaciones adicionales reducen o eliminan la actividad de citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) o la capacidad de unión a receptores Fc de un heterodímero de polipéptidos que comprende el dominio CH2 alterado. En algunas realizaciones, los restos de aminoácidos en una o más de posiciones 234-238 se

han sustituido por uno o más restos de alanina. En realizaciones adicionales, sólo uno de los restos de aminoácidos en las posiciones 234-238 ha sido suprimido mientras uno o más de los aminoácidos restantes en las posiciones 234-238 pueden sustituirse por otro aminoácido (por ejemplo, alanina o serina).

- 5 En algunas realizaciones, además de una o más (por ejemplo, 2, 3, 4 ó 5) sustituciones de aminoácidos en las posiciones 234-238, una región CH2 mutada (por ejemplo, un dominio CH2 IgG1 humano alterado) en una proteína de fusión de la presente descripción puede contener una o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 ó 6) sustituciones de aminoácidos adicionales (por ejemplo, sustituidos por alanina) en una o más posiciones implicadas en la fijación del complemento (por ejemplo, en las posiciones I253, H310, E318, K320, K322 o P331). Los ejemplos de regiones CH2
- 10 de inmunoglobulinas mutadas incluyen IgG1, IgG2, IgG4 humanas y regiones CH2 IgG2a de ratón con sustituciones de alanina en las posiciones 234, 235, 237 (si existe), 318, 320 y 322. Una región CH2 de inmunoglobulinas mutada de ejemplo es la región CH2 IgHG2c de ratón con sustituciones de alanina en L234, L235, G237, E318, K320 y K322 (SEQ ID NO: 314).
- 15 En otras realizaciones adicionales, además de la sustitución de aminoácidos en la posición 297 y la o las deleciones o sustituciones adicionales en las posiciones 234-238, una región CH2 alterada (por ejemplo, un dominio CH2 IgG1 humano alterado) puede comprender además una o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) sustituciones adicionales en las posiciones 253, 310, 318, 320, 322 y 331. Por ejemplo, una región CH2 de inmunoglobulinas puede comprender (1) una sustitución en la posición 297, (2) una o más sustituciones o deleciones o una
- 20 combinación de las mismas en las posiciones 234-238, y una o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 ó 6) sustituciones de aminoácidos en las posiciones I253, H310, E318, K320, K322 y P331, por ejemplo una, dos, tres sustituciones en las posiciones E318, K320 y K322. Los aminoácidos en las posiciones indicadas anteriormente pueden estar sustituidos por alanina o serina.
- 25 En algunas realizaciones, un polipéptido de una región CH2 de inmunoglobulinas comprende: (i) una sustitución de aminoácidos en las asparaginas de la posición 297 y una sustitución de aminoácidos en la posición 234, 235, 236 ó 237; (ii) una sustitución de aminoácidos en la asparagina de la posición 297 y sustituciones de aminoácidos en dos de las posiciones 234-237; (iii) una sustitución de aminoácidos en la asparagina de la posición 297 y sustituciones de aminoácidos en tres de las posiciones 234-237; (iv) una sustitución de aminoácidos en la asparagina de la posición
- 30 297, sustituciones de aminoácidos en las posiciones 234, 235 y 237, y una deleción de aminoácidos en la posición 236; (v) sustituciones de aminoácidos en tres de las posiciones 234-237 y sustituciones de aminoácidos en las posiciones 318, 320 y 322; o (vi) sustituciones de aminoácidos en tres de las posiciones 234-237, una deleción de aminoácidos en la posición 236, y sustituciones de aminoácidos en las posiciones 318, 320 y 322.
- 35 Las regiones CH2 de inmunoglobulinas alteradas de ejemplo con sustituciones de aminoácidos en la asparagina de la posición 297 incluyen: región CH2 IgG1 humana con sustituciones de alanina en L234, L235, G237 y N297 y una deleción en G236 (SEQ ID NO: 325), región CH2 IgG2 humana con sustituciones de alanina en V234, G236, y N297 (SEQ ID NO: 326), región CH2 IgG4 humana con sustituciones de alanina en F234, L235, G237 y N297 y una deleción de G236 (SEQ ID NO: 322), región CH2 IgG4 humana con sustituciones de alanina en F234 y N297 (SEQ
- 40 ID NO: 343), región CH2 IgG4 humana con sustituciones de alanina en L235 y N297 (SEQ ID NO: 344), región CH2 IgG4 humana con sustituciones de alanina en G236 y N297 (SEQ ID NO: 345) y región CH2 IgG4 humana con sustituciones de alanina en G237 y N297 (SEQ ID NO: 346).
- En algunas realizaciones, además de las sustituciones de aminoácidos descritas anteriormente, una región CH2
- 45 alterada (por ejemplo, un dominio CH2 IgG1 humano alterado) puede contener una o más sustituciones de aminoácidos adicionales en una o más posiciones distintas de las posiciones indicadas anteriormente. Dichas sustituciones de aminoácidos pueden ser sustituciones conservadoras o no conservadoras de aminoácidos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, P233 puede cambiarse por E233 en una región CH2 IgG2 alterada (véase, por ejemplo, SEQ ID NO: 326). Además o alternativamente, en algunas realizaciones, la región CH2 alterada puede
- 50 contener una o más inserciones o deleciones de aminoácidos, o ambas. La o las inserciones, deleciones o sustituciones pueden producirse en cualquier lugar en una región CH2 de inmunoglobulinas, tal como en el extremo N o C de una región CH2 de inmunoglobulinas natural resultante de la unión de la región CH2 con otra región (por ejemplo, un dominio de unión o un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas) por medio de una bisagra.
- 55 En algunas realizaciones, una región CH2 alterada en un heterodímero de polipéptidos de la presente descripción comprende o es una secuencia que es idéntica en al menos el 90%, al menos el 91%, al menos el 92%, al menos el 93%, al menos el 94%, al menos el 95%, al menos el 96%, al menos el 97%, al menos el 98%, al menos el 99% a una región CH2 de inmunoglobulina natural, tal como la región CH2 IgG1, IgG2 o IgG4 humanas naturales o IgG2a de ratón (por ejemplo, IGHG2c).

Una región CH2 de inmunoglobulinas alterada en un heterodímero de polipéptidos de la presente descripción puede obtenerse a partir de una región CH2 de varios isotipos de inmunoglobulinas, tales como IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 e IgD, de diversas especies (incluyendo ser humano, ratón, rata y otros mamíferos). En algunas realizaciones, una región CH2 de inmunoglobulinas alterada en una proteína de fusión de la presente descripción puede obtenerse a partir de una región CH2 IgG1, IgG2 o IgG4 humanas o IgG2a de ratón (por ejemplo,IGHG2c), cuyas secuencias se determinan en SEQ ID NO: 115, 199, 201 y 320.

En algunas realizaciones, un dominio CH2 alterado es un dominio CH2 IgG1 humano con sustituciones de alanina en las posiciones 235, 318, 320 y 322 (es decir, un dominio CH2 IgG1 humano con sustituciones L235A, E318A, K320A y K322A) (SEQ ID NO: 595), y opcionalmente una mutación N297 (por ejemplo, por alanina). En algunas otras realizaciones, un dominio CH2 alterado es un dominio CH2 IgG1 humano con sustituciones de alanina en las posiciones 234, 235, 237, 318, 320 y 322 (es decir, un dominio CH2 IgG1 humano con sustituciones L234A, L235A, G237A, E318A, K320A y K322A) (SEQ ID NO: 596), y opcionalmente una mutación N297 (por ejemplo, por alanina).

En algunas realizaciones, un dominio CH2 alterado es un dominio CH2 IgG1 humano alterado con mutaciones que de acuerdo con lo conocido en la técnica potencian actividades inmunológicas tales como ADCC, ADCP, CDC, fijación del complemento, unión a receptores Fc o cualquier combinación de los mismos.

El dominio CH3 que puede formar una parte de región Fc de un polipéptido de cadena única de un heterodímero de la presente descripción puede ser un dominio CH3 de inmunoglobulinas natural o un dominio CH3 de inmunoglobulinas alterado de los mismos de ciertas clases o subclases de inmunoglobulinas (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, IgM) de diversas especies (incluyendo ser humano, ratón, rata y otros mamíferos). En algunas realizaciones, un dominio CH3 es un dominio CH3 de inmunoglobulinas humano natural, tal como dominios CH3 naturales de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE o IgM humanas tal como se determina en SEQ ID NO: 116, 208-210, 204-207 y 212, respectivamente. En algunas realizaciones, el dominio CH3 es un dominio CH3 IgG1 humano natural tal como se determina en SEQ ID NO: 116. En algunas realizaciones, un dominio CH3 es un dominio CH3 de inmunoglobulinas humano alterado, tal como un dominio CH3 alterado basado en o derivado de un dominio CH3 natural de anticuerpos IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE o IgM humanos. Por ejemplo, un dominio CH3 alterado puede ser un dominio CH3 humano de IgG1 con una o dos mutaciones en las posiciones H433 y N434 (las posiciones están numeradas de acuerdo con la numeración EU). Las mutaciones en dichas posiciones pueden estar implicadas en la fijación del complemento. En algunas otras realizaciones, un dominio CH3 alterado puede ser un dominio CH3 humano de IgG1 pero con una o dos sustituciones de aminoácidos en la posición F405 o Y407. Los aminoácidos en dichas posiciones intervienen en la interacción con otro dominio CH3. En algunas realizaciones, un dominio CH3 alterado puede ser un dominio CH3 IgG1 humano alterado con su última lisina suprimida. La secuencia de este dominio CH3 alterado se determina en SEQ ID NO: 761.

En algunas realizaciones, un heterodímero de polipéptidos comprende un par de CH3 que comprende las denominadas mutaciones de tipo "botón en ojal" (véase Marvin y Zhu, Acta Pharmacologica Sinica 26: 649-58, 2005; Ridgway y col. Protein Engineering 9: 617-21, 1966). Más específicamente, las mutaciones pueden introducirse en cada uno de los dos dominios CH3 de manera que la complementariedad estérica requerida para la asociación CH3/CH3 obliga a estos dos dominios CH3 a emparejarse entre sí. Por ejemplo, un dominio CH3 en un polipéptido de cadena única de un heterodímero de polipéptidos puede contener una mutación T366W (una mutación de tipo "botón", que sustituye un pequeño aminoácido por uno grande) y un dominio CH3 en el otro polipéptido de cadena única del heterodímero de polipéptidos puede contener una mutación Y407A (una mutación de tipo "ojal", que sustituye un aminoácido grande por uno pequeño). Otras mutaciones de ejemplo de tipo "botón en ojal" incluyen (1) una mutación T366Y en un dominio CH3 y a Y407T en el otro dominio CH3, y (2) una mutación T366W en un dominio CH3 y mutaciones T366S, L368A y Y407V en el otro dominio CH3.

El dominio CH4 que puede formar una parte de región Fc de un polipéptido de cadena única de un heterodímero de la presente descripción puede ser un dominio CH4 de inmunoglobulinas natural o un dominio CH4 de inmunoglobulinas alterado de los mismos a partir de moléculas IgE o IgM. En algunas realizaciones, el dominio CH4 es un dominio CH4 de inmunoglobulinas natural, tal como dominios CH4 naturales de moléculas IgE e IgM humanas tal como se determina en SEQ ID NO: 213 y 214, respectivamente. En algunas realizaciones, un dominio CH4 es un dominio CH4 de inmunoglobulinas humano alterado, tal como un dominio CH4 alterado basado en o derivado de un dominio CH4 de moléculas IgE o IgM humanas, que tienen mutaciones que aumentan o disminuyen una actividad inmunológica que se sabe asociada con una región Fc de IgE o IgM Fc.

En algunas realizaciones, una parte del dominio constante de la región Fc en heterodímeros de la presente descripción comprende una combinación de dominios CH2, CH3 o CH4 (es decir, más de un subdominio constante seleccionado de entre CH2, CH3 y CH4). Por ejemplo, la parte de región Fc puede comprender dominios CH2 y CH3 o dominios CH3 y CH4. En algunas otras realizaciones, la parte de región Fc puede comprender dos dominios CH3 y no CH2 o dominios CH4 (es decir, sólo dos o más CH3). Los múltiples subdominios constantes que forman parte de la región Fc pueden basarse en o derivarse de la misma molécula de inmunoglobulinas, o la misma clase o subclase de moléculas de inmunoglobulinas. En algunas realizaciones, la parte de región Fc es una CH2CH3 IgG (por ejemplo, CH2CH3 IgG1 CH2CH3, IgG2 CH2CH3 e IgG4) y puede ser una CH2CH3 humana (por ejemplo, IgG1, IgG2 e IgG4 humanas). Por ejemplo, en algunas realizaciones, la parte de región Fc comprende (1) dominios CH2 y CH3 IgG1 humanos naturales, (2) CH2 IgG1 humano con sustitución de N297A (es decir, CH2(N297A)) y CH3 IgG1 humano natural, o (3) CH2 IgG1 humano (N297A) y un CH3 IgG1 humano alterado con la última lisina suprimida.

Alternativamente, los múltiples subdominios constantes pueden basarse en o derivarse de diferentes moléculas de inmunoglobulinas, o diferentes clases o subclases de moléculas de inmunoglobulinas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una parte de región Fc comprende un dominio CH3 IgM humano y un dominio CH3 IgG1 humano. Los múltiples subdominios constantes que forman parte de la región Fc pueden estar unidos directamente entre sí o pueden estar unidos entre sí por medio de uno o más (por ejemplo, aproximadamente 2-10) aminoácidos.

Las partes de región Fc de ejemplo se determinan en SEQ ID NO: 305-309, 321, 323, 341, 342 y 762.

En algunas realizaciones, las partes de la región Fc de los dos polipéptidos de cadena única de un heterodímero de polipéptidos son idénticas entre sí. En algunas otras realizaciones, la parte de región Fc de un polipéptido de cadena única de un heterodímero de polipéptidos es diferente de la parte de región Fc del otro polipéptido de cadena única del heterodímero. Por ejemplo, una parte de la región Fc puede contener un dominio CH3 con una mutación de tipo "botón", mientras que la otra parte de la región Fc puede contener un dominio CH3 con una mutación de tipo "ojal".

Bisagra

Una región bisagra contenida en un polipéptido de cadena única de un heterodímero de polipéptidos de acuerdo con la presente descripción puede estar situada (a) inmediatamente en el extremo amino de una parte de región Fc (por ejemplo, dependiendo del isotipo, el extremo amino de un dominio CH2 donde la parte de región Fc es una CH2CH3, o el extremo amino de un dominio CH3 donde la parte de región Fc es una CH3CH4), (b) interpuesta entre y en conexión con un dominio de unión (por ejemplo, scFv) y un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas, (c) interpuesta entre y en conexión con un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas y una parte de región Fc (por ejemplo, donde la parte de región Fc es un CH2CH3 o un CH3CH4, dependiendo del isotipo o isotipos), (d) interpuesta entre y en conexión con una parte de región Fc y un dominio de unión, (e) en el extremo amino del polipéptido de cadena única, o (f) en el extremo carboxilo del polipéptido de cadena única. El polipéptido de cadena única que comprende una región bisagra tal como se describe en la presente memoria descriptiva será capaz de asociarse con un polipéptido de fusión de cadena única diferente para formar un heterodímero de polipéptidos proporcionado en la presente memoria descriptiva, y el heterodímero de polipéptidos formado contendrá un dominio de unión que conserva su especificidad de diana o su afinidad de unión específica a la diana.

En algunas realizaciones, una bisagra presente en un polipéptido de cadena única que forma un heterodímero de polipéptidos con otro polipéptido de cadena única puede ser una región bisagra de inmunoglobulinas, tal como una región bisagra de inmunoglobulinas natural o una región bisagra de inmunoglobulinas alterada del mismo.

En algunas realizaciones, una bisagra es una región bisagra de inmunoglobulinas humana natural (por ejemplo, regiones bisagra de inmunoglobulinas humanas tal como se determina en SEQ ID NO: 215-221). En algunas otras realizaciones, puede añadirse uno o más restos de aminoácidos en el extremo amino o carboxilo de una región bisagra de inmunoglobulinas natural como parte de un diseño de construcción de proteínas de fusión. Por ejemplo, los restos de aminoácidos de unión adicionales en la bisagra en el extremo amino pueden ser "RT", "RSS", "TG" o "T", o en la bisagra en el extremo carboxilo pueden ser "SG", o puede combinarse una delección de bisagra con una adición, tal como ΔP con "SG" añadido en el extremo carboxilo.

En algunas realizaciones, una bisagra es una bisagra de inmunoglobulinas alterada donde uno o más restos de cisteínas en una región bisagra de inmunoglobulinas natural están sustituidos por uno o más restos de aminoácidos (por ejemplo, serina o alanina). Por ejemplo, una bisagra puede ser una bisagra de inmunoglobulinas alterada basada en o derivada de una bisagra IgG1 natural tal como se determina en SEQ ID NO: 667, que desde el extremo amino al extremo carboxilo comprende la región bisagra superior (EPKSCDKTHT, SEQ ID NO: 227) y la región

- bisagra central (CPPCP, SEQ ID NO: 228). Las bisagras de inmunoglobulinas alteradas de ejemplo incluyen una región bisagra de IgG1 humana que tiene uno, dos o tres restos de cisteínas encontrados en una bisagra IgG1 natural sustituida por uno, dos o tres restos de aminoácidos diferentes (por ejemplo, serina o alanina). Una bisagra de inmunoglobulinas alterada puede tener además una prolina sustituida por otro aminoácido (por ejemplo, serina o alanina). Por ejemplo, la bisagra IgG1 humana alterada descrita anteriormente puede tener además una prolina situada en el extremo carboxilo en las tres cisteínas de región bisagra IgG1 natural sustituidas por otro resto de aminoácidos (por ejemplo, serina, alanina). En una realización, las prolinas de la región bisagra central no están sustituidas. Las bisagras de inmunoglobulinas alteradas de ejemplo se determinan en SEQ ID NO: 229-240, 255, 664-677 y 748-759. Un ejemplo de una bisagra IgG1 alterada es una bisagra IgG1 humana alterada donde la primera cisteína está sustituida por serina. La secuencia de esta bisagra IgG1 alterada se determina en SEQ ID NO: 664, y es referida como "bisagra SCC-P de IgG1 humana" o "bisagra SCC-P". En algunas realizaciones, puede añadirse uno o más restos de aminoácidos (por ejemplo, "RT", "RSS" o "T") en el extremo amino o carboxilo de una región bisagra de inmunoglobulinas mutada como parte de un diseño de construcción de proteínas de fusión.
- 15 En algunas realizaciones, un polipéptido de bisagra comprende o es una secuencia que es al menos el 80%, al menos el 81%, al menos el 82%, al menos el 83%, al menos el 84%, al menos el 85%, al menos el 86%, al menos el 87%, al menos el 88%, al menos el 89%, al menos el 90%, al menos el 91%, al menos el 92%, al menos el 93%, al menos el 94%, al menos el 95%, al menos el 96%, al menos el 97%, al menos el 98%, al menos el 99% idéntica a una región bisagra de inmunoglobulinas natural, tal como una bisagra IgG1 humana natural, una bisagra IgG2 humana natural o una bisagra IgG4 humana natural.

En realizaciones adicionales, una bisagra presente en un polipéptido de cadena única que forma un heterodímero de polipéptidos con otro polipéptido de cadena única puede ser una bisagra que no se basa en o se deriva de una bisagra de inmunoglobulinas (es decir, no es una bisagra de inmunoglobulinas natural o una bisagra de inmunoglobulinas alterada). Estos tipos de bisagras no basadas en inmunoglobulinas pueden usarse en o cerca del extremo carboxilo (por ejemplo, situadas en el extremo carboxilo de las partes de la región Fc) de los polipéptidos de cadena única que forman los heterodímeros de polipéptidos. Los ejemplos para dichas bisagras incluyen péptidos de aproximadamente cinco a aproximadamente 150 aminoácidos de la región de interdominio o tallo de moléculas CD o lectinas C de tipo II, por ejemplo, péptidos de aproximadamente ocho a 25 aminoácidos y péptidos de aproximadamente siete a 18 aminoácidos, y derivados de los mismos.

La "región de tallo o interdominio" de una molécula CD o una lectina C de tipo II se refiere a la parte del dominio extracelular de la molécula CD o la lectina C de tipo II que está situada en el dominio de tipo lectina de tipo C (CTLD; por ejemplo, similar a CTLD de receptores de células citotóxicas naturales) y el dominio de transmembrana. Por ejemplo, en la molécula CD94 humana (GenBank nº de acceso AAC50291.1, PRI 30 de noviembre de 1995), el dominio extracelular corresponde a restos de aminoácidos 34-179, mientras que el CTLD corresponde a restos de aminoácidos 61-176. En consecuencia, la región de tallo o interdominio de la molécula CD94 humana incluye restos de aminoácidos 34-60, que se encuentran entre la membrana y el CTLD (véase Boyington y col., *Immunity* 10: 75, 1999; para descripciones de otras regiones de tallo, véase también Beavil y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 753, 1992; y Figdor y col. *Nature Rev. Immunol.* 2: 77, 2002). Estas moléculas CD o lectinas C de tipo II pueden tener también de seis a 10 aminoácidos de unión entre la región de tallo y la región de transmembrana o el CTLD. En otro ejemplo, la proteína NKG2A humana de 233 aminoácidos (GenBank nº de acceso P26715.1, PRI 15 de junio de 2010) tiene un dominio de transmembrana formado por los aminoácidos 71-93 y un dominio extracelular formado por los aminoácidos 94-233. El CTLD está formado por los aminoácidos 119-231, y la región de tallo comprende los aminoácidos 99-116, que están flanqueados por uniones de cinco y dos aminoácidos. Otras moléculas CD y lectinas C de tipo II, así como sus dominios de unión a ligandos extracelulares, regiones de tallo o interdominio, y CTLD son conocidas en la técnica (véase, por ejemplo, GenBank nº de acceso. NP 001993.2; AAH07037.1, PRI 15 de julio 2006; NP 001773.1, PRI 20 de junio de 2010; AAL65234.1, PRI 17 de enero de 2002 y CAA04925.1, PRI 14 de noviembre de 2006, para las secuencias de CD23, CD69, CD72, NKG2A y NKG2D humanas y sus descripciones, respectivamente).

Un "derivado" de una región de tallo o interdominio, o un fragmento del mismo, de una molécula CD o lectina C de tipo II incluye una secuencia de aproximadamente ocho a aproximadamente 150 aminoácidos donde uno, dos o tres aminoácidos de la región de tallo de una molécula CD o lectina C de tipo II natural tiene una delección, inserción, sustitución o cualquier combinación de las mismas, por ejemplo, el uno o más cambios son sustituciones o la una o más mutaciones incluyen sólo una delección. En realizaciones adicionales, un derivado de una región de tallo o interdominio es más resistente a la escisión proteolítica que la secuencia de región de tallo o interdominio natural, tal como las derivadas de aproximadamente ocho a aproximadamente 20 aminoácidos de NKG2A, NKG2D, CD 23, CD64, CD72 o CD94.

En algunas realizaciones, las bisagras de regiones de tallo o interdominio tienen de siete a 18 aminoácidos y pueden formar una estructura espiral enrollada de hélice α . En algunas realizaciones, las bisagras de regiones de tallo o interdominio contienen 0, 1, 2, 3 ó 4 cisteínas. Las bisagras de regiones de tallo o interdominio de ejemplo son fragmentos de péptidos de las regiones de tallo o interdominio, por ejemplo de diez a 150 fragmentos de aminoácidos de las regiones de tallo de CD69, CD72, CD94, NKG2A y NKG2D, tal como se determina en SEQ ID NO: 241-244, 716 y 601. Las bisagras de regiones de tallo o interdominio adicionales de ejemplo incluyen las determinadas en SEQ ID NO: 78, 734-737, 742-747, y 766-790.

10 Las bisagras alternativas que pueden usarse en polipéptidos de cadena única de heterodímeros de polipéptidos proceden de partes de receptores de superficie celular (regiones interdominio) que conectan dominios de tipo V de inmunoglobulinas o dominios de tipo C de inmunoglobulinas. Las regiones entre dominios de tipo V de Ig donde el receptor de superficie celular contiene múltiples dominios de tipo V de Ig en tándem y entre dominios de tipo C de Ig donde el receptor de superficie celular contiene múltiples regiones de tipo C de Ig en tándem también se contemplan como bisagras útiles en los polipéptidos de cadena única de heterodímeros de polipéptidos. En algunas realizaciones, las secuencias bisagra formadas por regiones interdominio de receptores de superficie celular pueden contener además un motivo añadido o de ocurrencia natural, tal como una secuencia bisagra central de IgG que confiere uno o más enlaces de disulfuro para estabilizar la formación del heterodímero de polipéptidos. Los ejemplos de bisagras incluyen regiones interdominio entre las regiones de tipo V de Ig y las regiones de tipo C de Ig de CD2, CD4, CD22, CD33, CD48, CD58, CD66, CD80, CD86, CD150, CD166 y CD244.

En algunas realizaciones, las secuencias bisagra tienen aproximadamente de 5 a 150 aminoácidos, de 5 a 10 aminoácidos, de 10 a 20 aminoácidos, de 20 a 30 aminoácidos, de 30 a 40 aminoácidos, de 40 a 50 aminoácidos, de 50 a 60 aminoácidos, de 5 a 60 aminoácidos, de 5 a 40 aminoácidos, de 8 a 20 aminoácidos o de 10 a 15 aminoácidos. La bisagra puede ser principalmente flexible, pero también puede proporcionar características más rígidas o puede contener principalmente una estructura helicoidal mínima de α y β láminas. Las longitudes o las secuencias de las bisagras pueden influir en las afinidades de unión de los dominios de unión a las que están conectadas las bisagras directa o indirectamente (por medio de otra región o dominio, tal como un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas) así como una o más actividades de las partes de la región Fc a las que están conectadas las bisagras directa o indirectamente (véase Ejemplos 9 y 10).

En algunas realizaciones, las secuencias bisagra son estables en plasma y suero y son resistentes a la escisión proteolítica. La primera lisina en la región bisagra superior de IgG1 puede estar mutada para reducir al mínimo la escisión proteolítica, por ejemplo, la lisina puede sustituirse por metionina, treonina, alanina o glicina, o estar suprimida (véase, por ejemplo, SEQ ID NO: 379-434, que pueden incluir aminoácidos de unión en el extremo amino tales como RT).

En algunas realizaciones, las secuencias bisagra pueden un motivo añadido o de ocurrencia natural tal como una estructura central de bisagras de inmunoglobulinas CPPCP (SEQ ID NO: 228) que confiere la capacidad de formar un enlace de disulfuro o múltiples enlaces de disulfuro para estabilizar el extremo carboxilo de una molécula. En otras realizaciones, las secuencias bisagra pueden contener uno o más sitios de glucosilación.

Las bisagras de ejemplo, que incluyen bisagras de inmunoglobulinas alteradas, se determinan en SEQ ID NO: 379-434, 618-749 y 763-791.

45 En algunas realizaciones, un polipéptido de cadena única de un heterodímero de polipéptidos de acuerdo con la presente descripción comprende más de una bisagra. Por ejemplo, un polipéptido de cadena única que tiene dos dominios de unión, uno de ellos en el extremo amino y el otro en el extremo carboxilo, puede tener dos bisagras. Una bisagra puede estar conectada directa o indirectamente (por ejemplo, por medio de un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas) con el dominio de unión en o cerca del extremo amino, y la otra bisagra puede estar conectada (por ejemplo, conectada directamente) con el otro dominio de unión en o cerca del extremo carboxilo. En algunas realizaciones, incluso si un polipéptido de cadena única tiene sólo un dominio de unión, puede tener más de una bisagra, por ejemplo, en su extremo amino o en su extremo carboxilo. Dicha bisagra puede interaccionar con una bisagra correspondiente en la otra cadena del heterodímero, por ejemplo, formando uno o más enlaces de disulfuro entre cadenas, para facilitar o potenciar la heterodimerización de las dos cadenas. Una bisagra (H-I) de una SCP-I de un heterodímero de polipéptidos "corresponde a" una bisagra (H-II) de una SCP-II del heterodímero cuando H-I y H-II se sitúan en el mismo extremo de la parte de región Fc de su polipéptido de cadena única respectivo. Por ejemplo, un heterodímero de polipéptidos puede comprender los dos polipéptidos de cadena única siguientes: un primer polipéptido de cadena del extremo amino al extremo carboxilo comprende un primer

dominio de unión, CH1, bisagra, CH2 y CH3, y un segundo polipéptido de cadena del extremo amino al extremo carboxilo comprende una CK, primera bisagra, CH2, CH3, segunda bisagra y un segundo dominio de unión. La bisagra en la primera cadena se vería como "correspondiente" a la primera bisagra de la segunda cadena dado que las dos están en el extremo amino en las partes de la región Fc a la que están conectadas.

5 En algunas realizaciones donde un polipéptido de cadena única de un heterodímero de polipéptidos comprende un dominio de unión en o cerca de su extremo carboxilo, puede estar presente una bisagra para unir el dominio de unión con otra parte del polipéptido de cadena única (por ejemplo, una parte de región Fc o un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas). En una realización, dicha bisagra es una bisagra no de inmunoglobulinas (es decir, una bisagra no basada en o derivada de una bisagra de inmunoglobulinas natural) y puede ser una región de tallo de una molécula CD o lectina C de tipo II, una región de interdominio que conecta dominios de tipo V de Ig o dominios de tipo C de Ig de un receptor de superficie celular, o un derivado o variante funcional de los mismos. Las bisagras del extremo carboxilo de ejemplo, referidas a veces como bisagras "de extremo trasero", incluyen las determinadas en SEQ ID NO: 78, 734-737, 742-747 y 766-790.

15 En algunas realizaciones, una bisagra de un polipéptido de cadena única de un heterodímero de polipéptidos es idéntica a una bisagra correspondiente del otro polipéptido de cadena única del heterodímero. En algunas otras realizaciones, una bisagra de una cadena es diferente de la de la otra cadena (en longitud o secuencia). Las bisagras diferentes en las diferentes cadenas permiten una manipulación distinta de las afinidades de unión de los dominios de unión a los que están conectadas las bisagras, de manera que el heterodímero puede unirse preferentemente a la diana de un dominio de unión sobre la diana del otro dominio de unión. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un heterodímero de polipéptidos tiene un dominio de unión CD3 o TCR en una cadena y un dominio de unión de antígeno tumoral en otra cadena. Al tener dos bisagras diferentes en las dos cadenas se permite que el heterodímero se una primero al antígeno tumoral, y después a la molécula CD3 o TCR. Así, el heterodímero puede reclutar linfocitos T CD3⁺ en las células tumorales que llevan el antígeno tumoral, lo que a su vez puede dañar o destruir las células tumorales.

Otros componentes o modificaciones

30 En algunas realizaciones, un polipéptido de cadena única que forma un heterodímero con otro polipéptido de cadena única puede contener uno o más dominios o regiones adicionales. Dichas regiones adicionales pueden ser una secuencia de lantera (también referida como "péptido de señal") en el extremo amino para la secreción de un polipéptido de cadena única expresado. Los péptidos delanteros de ejemplo de la presente descripción incluyen secuencias delanteras naturales u otras, tal como las determinadas en SEQ ID NO: 110 y 111.

35 Las regiones adicionales pueden ser también secuencias en el extremo carboxilo para identificar o purificar polipéptidos de cadena única (por ejemplo, etiquetas de epítopos para detección o purificación, tal como una etiqueta de histidina, biotina, un epítopo FLAG® o cualquier combinación de los mismos).

40 Las regiones opcionales adicionales pueden ser restos de aminoácidos adicionales (referidos como "aminoácidos de unión" o "restos de aminoácidos de unión") que tienen una longitud de 1 a aproximadamente 10 aminoácidos (por ejemplo, de aproximadamente 2 a 5 aminoácidos), que pueden derivarse del uso de sistemas de expresión específicos o diseño de construcciones para los polipéptidos de cadena única de la presente descripción. Dichos restos de aminoácidos adicionales (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro o cinco aminoácidos adicionales) pueden estar presentes en el extremo amino o carboxilo o entre varias regiones o dominios de un polipéptido de cadena única, tal como entre un dominio de unión y un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas, entre un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas y una bisagra, entre una bisagra y una parte de región Fc, entre dominios de una parte de región Fc (por ejemplo, entre dominios CH2 y CH3 o entre dos dominios CH3), entre un dominio de unión y una bisagra, entre una parte de región Fc y un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas, o entre un dominio variable y un conector. Los aminoácidos de unión en terminal amino a una bisagra de ejemplo incluyen RDQ (SEQ ID NO: 598), RT, SS, SASS (SEQ ID NO: 599) y SSS (SEQ ID NO: 600). Los aminoácidos de unión de ejemplo en el terminal carboxilo a una bisagra incluyen aminoácidos SG. Los aminoácidos de unión de ejemplo adicionales incluyen SR.

55 En algunas realizaciones, los aminoácidos de unión están presentes entre una parte de región Fc que comprende dominios CH2 y CH3 y un dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas (CH1 o CL). Estos aminoácidos de unión se refieren también como "conector entre CH3 y CH1 o CL" si están presentes entre el extremo C de CH3 y el extremo N de CH1 o CL. Dicho conector puede tener aproximadamente 2-12 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, la parte de región Fc comprende dominios CH2 y CH3 IgG1 humanos donde el resto de lisina en el

extremo C de CH3 IgG1 humano es tá s uprimido. Los conectores de ejemplo entre CH3 y CH1 incluyen los determinados por SEQ ID NO: 847-849. Los conectores de ejemplo entre CH3 y Cκ incluyen los determinados en SEQ ID NO: 850-852 (donde el extremo carboxilo arginina en los conectores puede verse alternativamente como la primera arginina de Cκ). En algunas realizaciones, la presencia de dichos conectores o pares de conectores (por ejemplo, SEQ ID NO: 847 como conector CH3-CH1 en un polipéptido de cadena única de un heterodímero y SEQ ID NO: 850 como conector CH3-Cκ en el otro polipéptido de cadena única del heterodímero; SEQ ID NO: 848 como conector CH3-CH1 y SEQ ID NO: 851 como conector CH3-Cκ; y SEQ ID NO: 849 como conector CH3-CH1 y SEQ ID NO: 852 como conector CH3-Cκ) mejora la producción de heterodímero en comparación con la presencia de un conector de referencia tal como se determina en SEQ ID NO: 846 (donde la última lisina de CH3 se incluye como parte del conector) en los dos polipéptidos de cadena única de un heterodímero.

En algunas realizaciones, una región Fc de inmunoglobulinas (por ejemplo, regiones CH2, CH3 y/o CH4) de un heterodímero de polipéptidos de la presente descripción puede tener un patrón de glucosilación alterado con respecto a una secuencia de referencia de inmunoglobulinas. Por ejemplo, puede emplearse cualquiera de una variedad de técnicas genéticas para modificar uno o más restos de aminoácidos en particular que forman un sitio de glucosilación (véase Co y col. (1993) Mol. Immunol. 30: 1361; Jacquemon y col. (2006) J. Thromb. Haemost. 4: 1047; Schuster y col. (2005) Cancer Res. 65: 7934; Warnock y col. (2005) Biotechnol. Bioeng. 92: 831), tal como N297 del dominio CH2 (numeración EU). Alternativamente, las células hospedadoras que producen heterodímeros de polipéptidos de la presente descripción pueden diseñarse para producir un patrón de glucosilación alterado. Un procedimiento conocido en la técnica, por ejemplo, proporciona glucosilación alterada en forma de variantes bisecadas no fucosiladas que aumentan el valor de ADCC. Las variantes proceden de la expresión en una célula hospedadora que contiene una enzima modificadora de oligosacáridos. Alternativamente, se contempla que la tecnología POTELLIGENT® de BioWa/Kyowa Hakko reduce el contenido de fucosa de moléculas glucosiladas de acuerdo con la presente descripción. En un procedimiento conocido, se proporciona una célula hospedadora CHO para producción de inmunoglobulinas que modifica el patrón de glucosilación de la región Fc de inmunoglobulinas, a través de la producción de GDP-fucosa.

Alternativamente, se usan técnicas químicas para modificar el patrón de glucosilación de heterodímeros de polipéptidos de la presente descripción. Por ejemplo, una variedad de inhibidores de glucosidasa y/o manosidasa proporciona uno o más de los efectos deseados de la mayor actividad ADCC, el aumento de la unión a receptores Fc y la alteración del patrón de glucosilación. En algunas realizaciones, las células que expresan heterodímeros de polipéptidos de la presente descripción se desarrollan en un medio de cultivo que comprende un modificador de hidratos de carbono a una concentración que aumenta el valor de ADCC de moléculas de inmunoglucoproteínas producidas por dicha célula hospedadora, donde dicho modificador de hidratos de carbono está a una concentración de menos de 800 μM. En una realización, las células que expresan estos heterodímeros de polipéptidos se cultivan en un medio de cultivo que comprende castanospermina o kifunensina, por ejemplo, castanospermina a una concentración de 100-800 μM, tal como 100 μM, 200 μM, 300 μM, 400 μM, 500 μM, 600 μM, 700 μM o 800 μM. Los procedimientos para modificar la glucosilación con un modificador de hidratos de carbono tal como castanospermina se proporcionan en la patente de EE.UU. n° 7.846.434 o la publicación PCT n° WO-2008/052.030.

Disposiciones estructurales y heterodímeros de ejemplo

Para formar un heterodímero de polipéptidos de acuerdo con la presente invención, se diseñan dos polipéptidos de cadena única de manera que el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas del primer polipéptido de cadena única se alinea adecuadamente e interacciona con el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas del segundo polipéptido de cadena única. En algunas realizaciones, el heterodímero puede comprender un segundo par de dominios de heterodimerización de inmunoglobulinas para facilitar o mejorar la heterodimerización de las dos cadenas. En algunas realizaciones, además de la interacción entre los dos dominios de heterodimerización de inmunoglobulinas, una parte de región Fc (por ejemplo, un dominio CH3) en la primera cadena puede interactuar con una región Fc en la segunda cadena para potenciar la heterodimerización (por ejemplo, por medio de la interacción entre dos dominios CH3 naturales o entre un par de dominios CH3 con mutaciones de tipo "botón en ojal"). Por otra parte, en algunas realizaciones, la bisagra en la primera cadena (por ejemplo, una bisagra IgG1 humana alterada con dos restos de cisteínas tal como se determina en SEQ ID NO: 664) puede interactuar con la bisagra en la segunda cadena (por ejemplo, la misma bisagra IgG1 humana alterada tal como se determina en SEQ ID NO: 664) para formar, por ejemplo, enlaces de disulfuro, que pueden reforzar adicionalmente la interacción entre los polipéptidos de cadena única primero y segundo para formar un heterodímero de polipéptidos de la presente descripción. Además, en algunas realizaciones, las cadenas primera y segunda pueden comprender un segundo par de bisagras (por ejemplo, en los extremos carboxilo de las dos cadenas) con el fin de potenciar adicionalmente las interacciones entre las dos cadenas.

En algunas realizaciones, un heterodímero de polipéptidos de la presente descripción comprende dos dominios de unión (BD1 y BD2), donde los dominios de unión se unen a dos moléculas diana diferentes. En algunas realizaciones, los dos dominios de unión (BD1 y BD2) están en SCP-I con el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas (HD-I) y la parte de región Fc (FRP-1) dispuesta entre BD1 y BD2. En algunas otras realizaciones, el primer dominio de unión (BD1) está en SCP-I y el segundo dominio de unión (BD2) está en SCP-II. En algunas realizaciones, BD1 y BD2 están en el extremo amino en la parte de región Fc de SCP-I y SCP-II, respectivamente. En algunas otras realizaciones, BD1 está en el extremo amino en la parte de región Fc de SCP-I y BD2 está en el extremo carboxilo en la parte de región Fc de SCP-II. En algunas otras realizaciones, BD1 está en el extremo carboxilo en la parte de región Fc de SCP-I y BD2 está en el extremo amino en la parte de región Fc de SCP-II. En algunas otras realizaciones, BD1 y BD2 están en el extremo carboxilo en la parte de región Fc de SCP-I y SCP-II, respectivamente.

En algunas realizaciones, un heterodímero de polipéptidos comprende tres dominios de unión (BD1, BD2 y BD3), donde los dominios de unión se unen a dos o tres moléculas diana diferentes. Por ejemplo, BD1, BD2 y BD3 se unen cada uno a una diana diferente, o BD1 y BD2 se unen a una primera diana mientras que BD3 se une a una segunda diana, o BD1 y BD3 se unen a una primera diana mientras BD2 se une a una segunda diana, o BD2 y BD3 se unen a una primera diana mientras BD1 se une a una segunda diana. En algunas realizaciones, el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas y la parte de región Fc están dispuestos entre BD1 y BD2 en SCP-I, y BD3 está en el extremo amino en la parte de región Fc de SCP-II. En realizaciones adicionales, el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas y la parte de región Fc están dispuestos entre BD1 y BD2 en SCP-II, y BD3 está en el extremo carboxilo en la parte de región Fc de SCP-I.

En algunas realizaciones, un heterodímero de polipéptidos comprende cuatro dominios de unión (BD1, BD2, BD3 y BD4), donde los dominios de unión se unen a entre dos y cuatro moléculas diana diferentes. En algunas realizaciones, el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas y parte de la región Fc del SCP-I están dispuestos entre BD1 y BD2, y el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas y parte de la región Fc de SCP-II están dispuestos entre BD3 y BD4.

En algunas realizaciones, un heterodímero de polipéptidos comprende cinco dominios de unión (BD1, BD2, BD3, BD4 y BD5), donde los dominios de unión se unen a entre dos y cuatro moléculas diana diferentes. En algunas realizaciones, SCP-I comprende tres dominios de unión (BD1, BD2 y BD3), y SCP-II comprende dos dominios de unión (BD4 y BD5). En realizaciones adicionales, BD1 y BD2 pueden estar, por ejemplo, ligadas en tándem entre sí (directamente o por medio de un conector peptídico de aproximadamente dos a ocho aminoácidos) en el extremo amino (o carboxilo) de SCP-I con BD3 situado en el extremo carboxilo (o amino) de SCP-I o SCP-II, donde BD4 y BD5 están en SCP-II si BD3 está en SCP-I, o BD4 o BD5 están en SCP-I si BD3 está en SCP-II.

En otras realizaciones adicionales, el heterodímero de polipéptidos comprende seis dominios de unión (BD1-BD6). En algunas realizaciones, SCP-I y SCP-II comprenden cada uno tres dominios de unión (por ejemplo, BD1-BD3 en SCP-I, y BD4-BD6 en SCP-II). En dichas realizaciones, por ejemplo, BD1 y BD2 pueden estar unidas en tándem y situadas en el extremo amino (o carboxilo) de SCP-I, y BD3 puede estar situado en el extremo carboxilo (o amino) de SCP-I. De forma similar, BD4 y BD5 pueden unirse en tándem y estar situados en el extremo amino (o carboxilo) de SCP-II, y BD6 puede estar situado en el extremo carboxilo (o amino) de SCP-II. En algunas otras realizaciones, el primer polipéptido de cadena única (SCP-I) comprende cuatro dominios de unión (BD1-BD4) y el segundo polipéptido de cadena única (SCP-II) comprende dos dominios de unión (BD5 y BD6). En dichas realizaciones, BD1 y BD2 pueden estar unidos en tándem y situados en o cerca del extremo amino de SCP-I, BD3 y BD4 pueden estar unidos en tándem y situados en o cerca del extremo carboxilo de SCP-I, y BD5 y BD6 pueden estar situados en o cerca de los extremos amino y carboxilo de SCP-II, respectivamente.

En algunas realizaciones, el heterodímero de polipéptidos comprende siete dominios de unión (BD1-BD7). En dichas realizaciones, SCP-I puede comprender cuatro dominios de unión (BD1-BD4), y SCP-II puede comprender los otros tres dominios de unión (BD5-BD7). Por ejemplo, BD1 y BD2 pueden estar unidos en tándem y situados en o cerca del extremo amino de SCP-I, y BD3 y BD4 pueden estar unidos en tándem y situados en o cerca del extremo carboxilo de SCP-II. BD5 y BD6 pueden estar unidos en tándem y situados en o cerca del extremo amino (o carboxilo) de SCP-II, y BD7 pueden estar situados en o cerca del extremo carboxilo (o amino) de SCP-II.

En algunas realizaciones, el heterodímero de polipéptidos comprende ocho dominios de unión (BD1-BD8). En dichas realizaciones, los polipéptidos de cadena única primero y segundo pueden comprender cada uno cuatro dominios de unión. En cada cadena, dos dominios de unión pueden estar situados en o cerca del extremo amino, y los otros dos

dominios de unión estar situados en o cerca del extremo carboxilo.

Para simplificar la descripción de cómo pueden disponerse diversos componentes para formar polipéptidos de cadena única primero y segundo que forman heterodímeros de polipéptidos de la presente descripción, a continuación se proporcionan las disposiciones en las realizaciones de ejemplo (1) a (5) donde sólo se incluyen dos dominios de unión en cada heterodímero.

En la realización (1), un heterodímero de polipéptidos comprende los dos siguientes polipéptidos de cadena única: desde el extremo amino al extremo carboxilo, un primer polipéptido de cadena única que comprende un primer dominio de unión, una región CH1, una bisagra y una parte de región Fc; y un segundo polipéptido de cadena única que comprende un segundo dominio de unión, una región CL (por ejemplo, C_k, C_l), una bisagra y una parte de región Fc.

En la realización (2), un heterodímero de polipéptidos comprende los dos siguientes polipéptidos de cadena única: desde el extremo amino al extremo carboxilo, un primer polipéptido de cadena única que comprende un primer dominio de unión, una bisagra, una parte de región Fc y una región CH1; y un segundo polipéptido de cadena única que comprende un segundo dominio de unión, una bisagra, una parte de región Fc y una región CL.

En la realización (3), un heterodímero de polipéptidos comprende los dos siguientes polipéptidos de cadena única: desde el extremo amino al extremo carboxilo, un primer polipéptido de cadena única que comprende un primer dominio de unión, una región CH1, una bisagra, una parte de región Fc y una segunda región CH1; y un segundo polipéptido de cadena única que comprende un segundo dominio de unión, una región CL, una bisagra, una parte de región Fc y una segunda región CL.

En la realización (4), un heterodímero de polipéptidos comprende los dos siguientes polipéptidos de cadena única: desde el extremo amino al extremo carboxilo, un primer polipéptido de cadena única que comprende un primer dominio de unión, una región CH1, una segunda región CH1, una bisagra y una parte de región Fc; y un segundo polipéptido de cadena única que comprende un segundo dominio de unión, una región CL, una segunda región CL, una bisagra y una parte de región Fc.

En la realización (5), un heterodímero de polipéptidos comprende los dos siguientes polipéptidos de cadena única: desde el extremo amino al extremo carboxilo, un primer polipéptido de cadena única que comprende un primer dominio de unión, una bisagra, una parte de región Fc, una región CH1 y una segunda región CH1; y un segundo polipéptido de cadena única que comprende un segundo dominio de unión, una bisagra, una parte de región Fc, una región CL y una segunda región CL.

En la realización (6), un heterodímero de polipéptidos comprende los dos siguientes polipéptidos de cadena única: desde el extremo amino al extremo carboxilo, un primer polipéptido de cadena única que comprende una región CH1, una bisagra, una parte de región Fc, una segunda bisagra y un primer dominio de unión; y un segundo polipéptido de cadena única que comprende una región CL, una bisagra, una parte de región Fc, una segunda bisagra y un segundo dominio de unión.

En la realización (7), se forma un heterodímero de polipéptidos a partir de los dos siguientes polipéptidos de cadena única: desde el extremo amino al extremo carboxilo, un primer polipéptido de cadena única que comprende una bisagra, una parte de región Fc, una región CH1, una segunda bisagra y un primer dominio de unión; y un segundo polipéptido de cadena única que comprende una bisagra, una parte de región Fc, una región CL, una segunda bisagra y un segundo dominio de unión.

En la realización (8), un heterodímero de polipéptidos comprende los dos siguientes polipéptidos de cadena única: desde el extremo amino al extremo carboxilo, un primer polipéptido de cadena única que comprende una región CH1, una bisagra, una parte de región Fc, una segunda región CH1, una segunda bisagra y un primer dominio de unión; y un segundo polipéptido de cadena única que comprende una región CL, una bisagra, una parte de región Fc, una segunda región CL, una segunda bisagra y un segundo dominio de unión.

En la realización (9), un heterodímero de polipéptidos comprende los dos siguientes polipéptidos de cadena única: desde el extremo amino al extremo carboxilo, un primer polipéptido de cadena única que comprende una región CH1, una segunda región CH1, una bisagra, una parte de región Fc, una segunda bisagra y un primer dominio de unión; y un segundo polipéptido de cadena única que comprende una región CL, una segunda región CL, una bisagra, una parte de región Fc, una segunda bisagra y un segundo dominio de unión.

comprende una bisagra, una parte de región Fc, una región CL, una segunda bisagra y un segundo dominio de unión.

5 En la realización (41), un heterodímero de polipéptidos comprende los dos siguientes polipéptidos de cadena única: del extremo amino al extremo carboxilo, un primer polipéptido de cadena única que comprende una bisagra, una parte de región Fc, una región CH1, una segunda bisagra y un primer dominio de unión; y el segundo polipéptido de cadena única que comprende un segundo dominio de unión, una bisagra, una parte de región Fc y una región CL.

10 En la realización (42), un heterodímero de polipéptidos comprende los dos siguientes polipéptidos de cadena única: del extremo amino al extremo carboxilo, un primer polipéptido de cadena única que comprende un primer dominio de unión, una bisagra, una parte de región Fc, una región CH1 y una segunda bisagra; y un segundo polipéptido de cadena única que comprende un segundo dominio de unión, una bisagra, una parte de región Fc, una región CL y una segunda bisagra.

15 En la realización (43), un heterodímero de polipéptidos comprende los dos siguientes polipéptidos de cadena única: del extremo amino al extremo carboxilo, un primer polipéptido de cadena única que comprende un primer dominio de unión, una región CH1, una bisagra una parte de región Fc, una región CL, una segunda bisagra y un segundo dominio de unión; y el segundo polipéptido de cadena única que comprende una región CL, una bisagra, una parte de región Fc y una región CH1.

20 En la realización (44), un heterodímero de polipéptidos comprende los dos siguientes polipéptidos de cadena única: del extremo amino al extremo carboxilo, un primer polipéptido de cadena única que comprende una región CH1, una bisagra, una parte de región Fc y una región CL; y un segundo polipéptido de cadena única que comprende un primer dominio de unión, una región CL, una bisagra, una región Fc, una región CH1, una segunda bisagra y un segundo dominio de unión.

25 En la realización (45), un heterodímero de polipéptidos comprende los dos siguientes polipéptidos de cadena única: del extremo amino al extremo carboxilo, un primer polipéptido de cadena única que comprende un primer dominio de unión, una región CH1, una bisagra, una parte de región Fc y una región CL; y un segundo polipéptido de cadena única que comprende una región CL, una bisagra, una parte de región Fc, una región CH1, una segunda bisagra y un segundo dominio de unión.

30 En la realización (46), un heterodímero de polipéptidos comprende los dos siguientes polipéptidos de cadena única: del extremo amino al extremo carboxilo, un primer polipéptido de cadena única que comprende una región CH1, una bisagra, una parte de región Fc, a CL, una segunda bisagra y un primer dominio de unión; y un segundo polipéptido de cadena única que comprende un segundo dominio de unión, una región CL, una bisagra, una parte de región Fc y una región CH1.

35 En la realización (47), un heterodímero de polipéptidos comprende los dos siguientes polipéptidos de cadena única: del extremo amino al extremo carboxilo, un primer polipéptido de cadena única que comprende un primer dominio de unión, una región CH1, una bisagra, una parte de región Fc, una segunda región CH1, una segunda bisagra y un segundo dominio de unión; y un segundo polipéptido de cadena única que comprende una región CL, una bisagra, una parte de región Fc y una segunda región CL.

45 En la realización (48), un heterodímero de polipéptidos comprende los dos siguientes polipéptidos de cadena única: del extremo amino al extremo carboxilo, un primer polipéptido de cadena única que comprende una región CH1, una bisagra, una parte de región Fc y una segunda región CH1; y un segundo polipéptido de cadena única que comprende un primer dominio de unión, una región CL, una bisagra, una parte de región Fc, una segunda región CL, una segunda bisagra y un segundo dominio de unión.

50 En la realización (49), un heterodímero de polipéptidos comprende los dos siguientes polipéptidos de cadena única: del extremo amino al extremo carboxilo, un primer polipéptido de cadena única que comprende un primer dominio de unión, una región CH1, una bisagra, una parte de región Fc y una segunda región CH1; y un segundo polipéptido de cadena única que comprende una región CL, una bisagra, una parte de región Fc, una segunda región CL, una segunda bisagra y un segundo dominio de unión.

55 En la realización (50), un heterodímero de polipéptidos comprende los dos siguientes polipéptidos de cadena única: del extremo amino al extremo carboxilo, un primer polipéptido de cadena única que comprende una región CH1, una bisagra, una parte de región Fc, una región CH1, una segunda bisagra y un primer dominio de unión; y un segundo

polipéptido de cadena única que comprende un segundo dominio de unión, una región CL, una bisagra, una parte de región Fc y una segunda región CL.

A continuación se proporcionan también las realizaciones de ejemplo (51) a (60) donde se incluyen tres o cuatro dominios de unión en cada heterodímero. Pueden incluirse dominios de unión adicionales para preparar heterodímeros de polipéptidos que comprenden de cinco a ocho dominios de unión de acuerdo con la presente descripción a la vista de la descripción general proporcionada en la presente memoria descriptiva.

En la realización (51), un heterodímero de polipéptidos comprende los dos siguientes polipéptidos de cadena única: del extremo amino al extremo carboxilo, un primer polipéptido de cadena única que comprende un primer dominio de unión, una región CH1, una bisagra, una parte de región Fc, una segunda bisagra y un segundo dominio de unión; y un segundo polipéptido de cadena única que comprende un tercer dominio de unión, una región CL, una bisagra y una parte de región Fc.

En la realización (52), un heterodímero de polipéptidos comprende los dos siguientes polipéptidos de cadena única: del extremo amino al extremo carboxilo, un primer polipéptido de cadena única que comprende un primer dominio de unión, una región CH1, una bisagra, una parte de región Fc, una segunda bisagra y un segundo dominio de unión; y un segundo polipéptido de cadena única que comprende una región CL, una bisagra, una parte de región Fc, una segunda bisagra y un tercer dominio de unión.

En la realización (53), un heterodímero de polipéptidos comprende los dos siguientes polipéptidos de cadena única: del extremo amino al extremo carboxilo, un primer polipéptido de cadena única que comprende un primer dominio de unión, una región CL, una bisagra, una parte de región Fc, una segunda bisagra y un segundo dominio de unión; y el segundo polipéptido de cadena única que comprende un tercer dominio de unión, una región CH1, una bisagra y una parte de región Fc.

En la realización (54), un heterodímero de polipéptidos comprende los dos siguientes polipéptidos de cadena única: del extremo amino al extremo carboxilo, un primer polipéptido de cadena única que comprende un primer dominio de unión, una región CL, una bisagra, una parte de región Fc, una segunda bisagra y un segundo dominio de unión; y un segundo polipéptido de cadena única que comprende una región CH1, una bisagra, una parte de región Fc, una segunda bisagra y un tercer dominio de unión.

En la realización (55), un heterodímero de polipéptidos comprende los dos siguientes polipéptidos de cadena única: del extremo amino al extremo carboxilo, un primer polipéptido de cadena única que comprende un primer dominio de unión, una bisagra, una parte de región Fc, una región CH1, una segunda bisagra y un segundo dominio de unión; y el segundo polipéptido de cadena única que comprende un tercer dominio de unión, una bisagra, una parte de región Fc y una región CL.

En la realización (56), un heterodímero de polipéptidos comprende los dos siguientes polipéptidos de cadena única: del extremo amino al extremo carboxilo, un primer polipéptido de cadena única que comprende un primer dominio de unión, una bisagra, una parte de región Fc, una región CH1, una segunda bisagra y un segundo dominio de unión; y un segundo polipéptido de cadena única que comprende una bisagra, una parte de región Fc, una región CL, una segunda bisagra y un tercer dominio de unión.

En la realización (57), un heterodímero de polipéptidos comprende los dos siguientes polipéptidos de cadena única: del extremo amino al extremo carboxilo, un primer polipéptido de cadena única que comprende un primer dominio de unión, una bisagra, una parte de región Fc, una región CL, una segunda bisagra y un segundo dominio de unión; y un segundo polipéptido de cadena única que comprende un tercer dominio de unión, una bisagra, una parte de región Fc y una región CH1.

En la realización (58), un heterodímero de polipéptidos comprende los dos siguientes polipéptidos de cadena única: del extremo amino al extremo carboxilo, un primer polipéptido de cadena única que comprende un primer dominio de unión, una bisagra, una parte de región Fc, una región CL, una segunda bisagra y un segundo dominio de unión; y un segundo polipéptido de cadena única que comprende una bisagra, una parte de región Fc, una región CH1, una segunda bisagra y un tercer dominio de unión.

En la realización (59), un heterodímero de polipéptidos comprende los dos siguientes polipéptidos de cadena única: del extremo amino al extremo carboxilo: un primer dominio de unión, una región CH1, una bisagra, una parte de región Fc, una segunda bisagra y un segundo dominio de unión; y un segundo polipéptido de cadena única que

comprende un tercer dominio de unión, una región CL, una bisagra, una parte de región Fc, una segunda bisagra y un cuarto dominio de unión.

5 En la realización (60), un heterodímero de polipéptidos comprende los dos siguientes polipéptidos de cadena única: del extremo amino al extremo carboxilo, un primer polipéptido de cadena única que comprende un primer dominio de unión, una bisagra, una parte de región Fc, una región CH1, una segunda bisagra y un segundo dominio de unión; y un segundo polipéptido de cadena única que comprende un tercer dominio de unión, una bisagra, una parte de región Fc, una región CL, una segunda bisagra y un cuarto dominio de unión.

10 En las realizaciones (1) a (32), un heterodímero de polipéptidos de la presente descripción comprende los dos siguientes polipéptidos de cadena única: un primer polipéptido de cadena única que comprende un primer dominio de unión (BD1) que se une específicamente a una diana de linfocitos T (por ejemplo, un complejo TCR o un componente de los mismos, que incluye TCR α , TCR β , CD3 γ , CD3 δ y CD3 ϵ), una bisagra que es una bisagra de IgG1 SCC-P, una parte de región Fc que es un CH2CH3 IgG1 humano natural o alterado y una región CL que es
15 región Ck humana natural o alterada con sustituciones N30Y V55A T70E (YAE); y un segundo polipéptido de cadena única que comprende dominio de unión (BD2) que se une específicamente a una diana de linfocitos B (por ejemplo, CD19, CD79b, HLA-DR, CD37, CD20) o un antígeno tumoral o canceroso (por ejemplo, RON, c-Met, EpCAM, CEACAM-6, PSMA), una bisagra que es también una bisagra de IgG1 SCC-P, una parte de región Fc que es un CH2CH3 IgG1 humano natural o alterado y una región CH1 que es una región CH1 humana.

20 En realizaciones adicionales, un heterodímero de polipéptidos de las realizaciones (1) a (32) puede comprender además un tercer dominio de unión (BD3) que es idéntico a BD1 o BD2, y está unido a un polipéptido de cadena única por medio de una segunda bisagra (por ejemplo, conector H75 o H68 tal como se determina en SEQ ID NO: 742 y 78, respectivamente). En otras realizaciones adicionales, un heterodímero de polipéptidos de las realizaciones
25 (1) a (32) puede comprender además terceros y cuartos dominios de unión (BD3) y (BD4) que son cada uno idéntico o diferente de BD1 o BD2 y que están unidos al polipéptido o a los polipéptidos de cadena única por medio de una segunda bisagra (por ejemplo, conector H75 o H68 tal como se determina en SEQ ID NO: 742 y 78).

En algunas realizaciones, los heterodímeros de polipéptidos de la presente descripción pueden diseñarse para tener
30 dominios de unión con diferentes afinidades a tipos celulares específicos diana. Por ejemplo, puede ser conveniente un heterodímero de polipéptidos con un dominio de unión para un complejo TCR o un componente de los mismos y otro dominio de unión para un antígeno tumoral (o una diana de linfocitos B) para unirse preferentemente a células tumorales que tienen el antígeno tumoral (o linfocitos B que llevan la diana de linfocitos B) con una afinidad superior de manera que el heterodímero de polipéptidos se unirá primero a las células tumorales (o los linfocitos B) y después reclutará linfocitos T por medio de su dominio de unión TCR/CD3 al sitio o las células tumorales. Las afinidades de
35 unión diferenciales pueden conseguirse, por ejemplo, eligiendo un dominio de unión para una diana con una afinidad de unión superior que el otro dominio de unión tiene para su diana o incluyendo múltiples dominios de unión para una diana en un heterodímero de polipéptidos y un único dominio de unión o menos dominios de unión para la segunda diana u otras. Además, el uso de bisagras diferentes (por ejemplo, el uso de bisagras de diferentes
40 longitudes) puede afectar a la unión de un dominio más que otro o al uso de diferentes bisagras para diferentes dominios de unión con el fin de alterar la actividad de unión de los dominios de unión.

En algunas realizaciones, puede ser necesario localizar múltiples dominios de unión a una distancia apropiada entre sí de manera que sus interacciones con sus dianas produzcan un efecto conveniente. Por ejemplo, en algunas
45 realizaciones, un heterodímero de polipéptidos que comprende un dominio de unión para un complejo TCR o un componente de los mismos en un polipéptido de cadena única y otro dominio de unión para un antígeno tumoral o una diana de linfocitos B en un segundo polipéptido de cadena única puede tener los dos dominios de unión en los extremos amino o carboxilo de sus cadenas correspondientes de manera que están en proximidad física entre sí en el heterodímero de polipéptidos.

50 Los heterodímeros de ejemplo pueden formarse a partir de pares de polipéptido de cadena única descritos en la presente memoria descriptiva. Si los números de identificación de secuencias anotados en la presente memoria descriptiva contienen secuencias de péptidos de señal (por ejemplo, los 20 primeros aminoácidos), dichas secuencias de péptidos de señal no forman parte de los polipéptidos de cadena única maduros que forman los
55 heterodímeros de polipéptidos de ejemplo y así deberían considerarse excluidos.

Se determinan polipéptidos de cadena única de ejemplo en SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 29-32, 53-72, 74, 810-826, 859-864 y 874-882.

Pueden formarse heterodímeros de ejemplo a partir de los siguientes pares de polipéptidos de cadena única: SEQ ID NO: 2 y 4, SEQ ID NO: 6 y 8, SEQ ID NO: 10 y 12, SEQ ID NO: 14 y 16, SEQ ID NO: 18 y 20, SEQ ID NO: 20 y 22, SEQ ID NO: 20 y 24, SEQ ID NO: 30 y 32, SEQ ID NO: 29 y 31, SEQ ID NO: 29 y 32, SEQ ID NO: 30 y 72, SEQ ID NO: 53 y 72, SEQ ID NO: 54 y 72, SEQ ID NO: 55 y 72, SEQ ID NO: 70 y 72, SEQ ID NO: 71 y 72, SEQ ID NO: 63 y 56, SEQ ID NO: 64 y 57, SEQ ID NO: 65 y 60, SEQ ID NO: 66 y 58, SEQ ID NO: 67 y 59, SEQ ID NO: 68 y 61, SEQ ID NO: 69 y 62, SEQ ID NO: 54 y 81, SEQ ID NO: 54 y 812, SEQ ID NO: 54 y 813, SEQ ID NO: 814 y 818, SEQ ID NO: 815 y 818, SEQ ID NO: 816 y 818, SEQ ID NO: 817 y 818, SEQ ID NO: 814 y 820, SEQ ID NO: 814 y 821, SEQ ID NO: 54 y 819, SEQ ID NO: 814 y 826, SEQ ID NO: 814 y 822, SEQ ID NO: 814 y 823, SEQ ID NO: 814 y 824, SEQ ID NO: 859 y 862, SEQ ID NO: 860 y 863, SEQ ID NO: 861 y 864, SEQ ID NO: 874 y 825, SEQ ID NO: 875 y 879, SEQ ID NO: 876 y 880, SEQ ID NO: 877 y 881, o SEQ ID NO: 878 y 882.

Ácidos nucleicos, vectores, células hospedadoras y procedimientos para preparar heterodímeros

En un aspecto relacionado, la presente descripción proporciona también moléculas de ácidos nucleicos aisladas (usadas indistintamente con "polinucleótido") que codifican polipéptidos de cadena única proporcionados en la presente memoria descriptiva. Las moléculas de ácidos nucleicos de ejemplo (con o sin una secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de péptidos de señal) se determinan en SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25-28, 33-52 y 792-808.

La presente descripción proporciona también vectores que comprenden secuencia de ácidos nucleicos que codifica polipéptidos de cadena única proporcionados en la presente memoria descriptiva. Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, "vector" se refiere a una molécula de ácido nucleico capaz de transportar otro ácido nucleico al que se ha unido. Los vectores de ejemplo incluyen plásmidos, cromosomas artificiales de levadura y genomas víricos. Algunos vectores pueden replicarse de forma autónoma en una célula hospedadora, mientras que otros vectores pueden integrarse en el genoma de una célula hospedadora y con ellos se replican con el genoma hospedador.

En algunas realizaciones, los vectores pueden ser vectores de expresión recombinantes. "Vectores de expresión recombinantes" o "vectores de expresión" se refieren a vectores que contienen secuencias de ácidos nucleicos que están unidas operativamente a una secuencia de control de expresión (por ejemplo, un promotor) y así son capaces de dirigir la expresión de dichas secuencias.

Las secuencias de promotores útiles en los vectores de expresión proporcionados en la presente memoria descriptiva pueden seleccionarse de entre cualquier gen deseado que usa vectores CAT (cloranfenicol-transferasa) u otros vectores con marcadores seleccionables. Los promotores eucariotas incluyen CMV inmediato temprano, HSV timidina-cinasa, SV40 tempranos y tardíos, LTR de retrovirus y metalotioneína-I de ratón. En algunas realizaciones, los promotores son promotores inducibles.

En algunas realizaciones, un vector es un vector de expresión que comprende una secuencia de ácidos nucleicos que codifica un primer polipéptido de cadena única de un heterodímero de polipéptidos proporcionados en la presente memoria descriptiva. En algunas otras realizaciones, un vector es un vector de expresión que comprende una secuencia de ácidos nucleicos que codifica un segundo polipéptido de cadena única de un heterodímero de polipéptidos proporcionados en la presente memoria descriptiva.

En algunas realizaciones, un vector es un vector de expresión que comprende secuencias de ácidos nucleicos que codifican los polipéptidos de cadena única primero y segundo de un heterodímero de polipéptidos. El promotor para la secuencia de ácidos nucleicos que codifica el primer polipéptido de cadena única puede ser el mismo que el promotor para el ácido nucleico que codifica el segundo polipéptido de cadena única. Alternativamente, el promotor para la secuencia de ácidos nucleicos que codifica el primer polipéptido de cadena única puede ser diferente del promotor para el ácido nucleico que codifica el segundo polipéptido de cadena única de manera que el nivel de expresión de los polipéptidos de cadena única primero y segundo puede modularse de forma diferencial para conseguir una heterodimerización máxima de los polipéptidos de cadena única primero y segundo. En algunas realizaciones, uno o los dos promotores para el ácido nucleico que codifica los polipéptidos de cadena única primero y segundo son promotores inducibles.

La presente descripción proporciona también una célula hospedadora transformada o transfectada con, o que contiene por otros medios, cualquiera de los ácidos nucleicos o vectores proporcionados en la presente memoria descriptiva. Las células hospedadoras de ejemplo incluyen células VERO, células HeLa, líneas celulares de ovario de hámster chino (CHO) (incluyendo células CHO modificadas capaces de modificar el patrón de glucosilación de

moléculas de unión multivalentes expresadas, véase la solicitud de patente de E.E.UU. publicación nº 2003/0.115.614), células COS (tales como COS-7), W138, BHK, He pG2, 3T3, RIN, MDCK, A 549, PC12, K 562, células HEK293, células HepG2, células N, células 3T3, células de *Spodoptera frugiperda* (por ejemplo, células Sf9), células de *Saccharomyces cerevisiae*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhimurium*, o miembros de la familia *Streptomyces*.

En algunas realizaciones, una célula hospedadora comprende un primer vector de expresión que contiene un ácido nucleico que codifica un primer polipéptido de cadena única y un segundo vector de expresión que contiene un ácido nucleico que codifica un segundo polipéptido de cadena única.

En algunas otras realizaciones, una célula hospedadora comprende un vector de expresión que contiene un ácido nucleico que codifica los dos polipéptidos de cadena única primero y segundo.

La descripción incluye también un procedimiento para producir heterodímeros de polipéptidos descrito en la presente memoria descriptiva. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende el cultivo de una célula hospedadora que comprende ácidos nucleicos que codifican los polipéptidos de cadena única primero y segundo en condiciones adecuadas para expresar los polipéptidos, y aislamiento o purificación opcionales de los heterodímeros formados a partir de los polipéptidos de cadena única primero y segundo desde el cultivo. El ácido nucleico que codifica el primer polipéptido de cadena única y el ácido nucleico que codifica el segundo polipéptido de cadena única pueden estar presentes en un único vector de expresión en la célula hospedadora o en dos vectores de expresión diferentes en las células hospedadoras. En el último caso, la relación entre los dos vectores de expresión puede controlarse para elevar al máximo la heterodimerización de los polipéptidos de cadena única primero y segundo.

La presente descripción proporciona heterodímeros de polipéptidos purificados tal como se describe en la presente memoria descriptiva. El término "purificado", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a una composición, aislable de otros componentes, donde el heterodímero de polipéptidos está enriquecido en cualquier grado con respecto a su estado al canzable de forma natural. En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona heterodímeros de polipéptidos purificados sustancialmente tal como se describe en la presente memoria descriptiva. "Purificados sustancialmente" se refiere a una composición de heterodímeros de polipéptidos donde el heterodímero de polipéptidos forma el principal componente de la composición, tal como constituir al menos aproximadamente el 50%, tal como al menos aproximadamente el 60%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95%, aproximadamente el 99%, de los polipéptidos, en peso, en la composición.

Las técnicas de purificación de proteínas son bien conocidas para los expertos en la materia. Estas técnicas implican, en un nivel, el fraccionamiento en crudo de las fracciones de polipéptidos y de no polipéptidos. Con frecuencia se desea una purificación adicional que utiliza técnicas cromatográficas y electroforéticas para conseguir una purificación parcial o completa (o purificación hasta homogeneidad). Los procedimientos analíticos adecuados en particular para la preparación de una proteína de fusión pura son cromatografía de intercambio iónico, cromatografía por exclusión de tamaños; electroforesis en gel de poliacrilamida y enfoque isoeléctrico. Los procedimientos particularmente eficaces de purificación de péptidos son cromatografía líquida de proteínas rápida y HPLC.

A la luz de la presente invención, los expertos en la materia conocen varios procedimientos para cuantificar el grado de purificación. Entre ellos se incluye, por ejemplo, la evaluación de la cantidad de heterodímeros de polipéptidos en una fracción por análisis SDS/PAGE y HPLC tal como se ilustra en los ejemplos proporcionados en la presente memoria descriptiva.

El procedimiento para preparar heterodímeros de polipéptidos proporcionados en la presente memoria descriptiva es ventajoso con respecto a un procedimiento para expresar y purificar primero por separado polipéptidos de cadena única individuales y después incubar polipéptidos de cadena única individuales purificados en conjunto para formar heterodímeros de polipéptidos. Por ejemplo, algunos polipéptidos de cadena única (por ejemplo, algunos polipéptidos que contienen sólo regiones CH1 como sus dominios de heterodimerización de inmunoglobulinas) son inestables cuando se expresan en solitario. Además, la expresión y purificación separada de polipéptidos de cadena única individuales seguida por la combinación de los polipéptidos de cadena única individuales purificados más etapas que la coexpresión de los polipéptidos de cadena única seguida por la purificación de los heterodímeros de polipéptidos resultantes y generalmente menos eficientes.

Composiciones y procedimientos para usar heterodímeros

Además de heterodímeros de polipéptidos, la presente descripción proporciona también composiciones farmacéuticas y formas de dosis unitarias que comprenden los heterodímeros de polipéptidos así como procedimientos para usar los heterodímeros de polipéptidos, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosis unitarias.

Las composiciones de heterodímeros de polipéptidos de la presente descripción comprenden generalmente un heterodímero de polipéptidos proporcionado en la presente memoria descriptiva en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, que incluye vehículos y diluyentes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéuticos aceptables serán no tóxicos para los receptores en las dosis y las concentraciones empleadas. Son bien conocidos en la técnica farmacéutica y se describen, por ejemplo, en Rowe y col., Handbook of Pharmaceutical Excipients: A Comprehensive Guide to Uses, Properties, and Safety, 5th Ed., 2006.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables para uso terapéutico son también bien conocidos en la técnica farmacéutica, y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A.R. Gennaro (Ed.) 1985). Los vehículos farmacéuticamente aceptables de ejemplo incluyen suero salino estéril y suero salino con tampón de fosfato a pH fisiológico. En la composición farmacéutica pueden proporcionarse conservantes, estabilizadores, colorantes y similares. Además, también pueden usarse antioxidantes y agentes en suspensión.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener también diluyentes tales como tampones, antioxidantes tales como ácido ascórbico, polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 restos), proteínas, aminoácidos, hidratos de carbono (por ejemplo, glucosa, sacarosa, dextrinas), agentes de quelación (por ejemplo, EDTA), glutatión y otros estabilizantes y excipientes. El suero salino de tampón neutro o el suero salino mezclado con albúmina sérica no específica son diluyentes de ejemplo. Por ejemplo, el producto puede formularse como un liofilizado usando soluciones de excipientes apropiadas (por ejemplo, sacarosa) como diluyentes.

La presente descripción proporciona también un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno asociado con, por ejemplo, un exceso de transducción de señal mediada por receptores, que comprende la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad efectiva de un heterodímero de polipéptidos que comprende un dominio de unión que se une específicamente a un receptor, tal como un receptor tirosina-cinasa, que incluye EGFR, EGFRvIII, ErbB2, ErbB3, ErbB4, IGF1R, c-Met, RON y EphA2.

Las enfermedades o trastornos de ejemplo asociados con un exceso de transducción de señal mediada por receptor en exceso incluyen cáncer (por ejemplo, malignidad sólida y malignidad hematológica), enfermedades o dolencias autoinmunitarias o inflamatorias, sepsis resultante de infección bacteriana e infección vírica.

En un aspecto, la presente descripción proporciona un procedimiento para dirigir la activación de linfocitos T, que comprende la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad efectiva de un heterodímero de polipéptidos que comprende un dominio de unión que se une específicamente a TCR α , TCR β , CD3 γ , CD3 δ , CD3 ϵ o una combinación de los mismos, y un segundo dominio de unión que se une específicamente a una diana diferente, por ejemplo, un antígeno específico de tumor u otro antígeno de elección como un sitio o una célula donde se desea la activación de linfocitos T.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un procedimiento para inhibir el crecimiento, la metástasis o el crecimiento metastásico de una malignidad (por ejemplo, una malignidad sólida o una malignidad hematológica), que comprende la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad efectiva de un heterodímero de polipéptidos proporcionados en la presente memoria descriptiva o una composición de los mismos.

Una amplia variedad de cánceres, que incluyen malignidad sólida y malignidad hematológica, son abordables para las composiciones y procedimientos divulgados en la presente memoria descriptiva. Los tipos de cáncer que pueden ser tratados incluyen, pero no se limitan a: adenocarcinoma de mama, próstata, páncreas, colon y recto; todas las formas de carcinoma broncogénico del pulmón (incluyendo carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma microcítico pulmonar y carcinoma pulmonar no microcítico); mieloides; melanoma; hepatoma; neuroblastoma; papiloma; apudoma; coristoma; branquioma; síndrome carcinoide maligno; cardiopatía carcinoide; y carcinoma (por ejemplo, Walker, células basales, basoescamoso, Brown-Pearce, ductal, tumor de Ehrlich, Krebs 2, células de Merkel, mucinoso, pulmonar no microcítico, células en avena, papilar, escirro, bronquiolar, broncogénico, de células escamosas y de células transicionales). Los tipos adicionales de cánceres que pueden tratarse incluyen: trastornos histiocíticos; leucemia; histiocitosis maligna; enfermedad de Hodgkin; pequeño inmunoproliferativo; linfoma no hodgkiniano; plasmacitoma; reticuloendoteliosis; melanoma; condroblastoma; condroma; condrosarcoma;

- más de las siguientes tirosina-cinasas de receptor: c-Met, RON, EGFR, EGFRvIII, Her2, ErbB3, ErbB4 e IgF1R, EphA2. En algunas realizaciones, los heterodímeros pueden comprender además uno o más dominios de unión que se unen específicamente a uno o más de los siguientes agentes antiangiogénicos: PDGFR, VEGFR1-4 y angiopoyetina 2. En algunas realizaciones, los heterodímeros anteriores pueden comprender además uno o más dominios de unión que se unen específicamente a uno o más de los siguientes receptores Fc para aumentar el direccionamiento de la función de efector citotóxica: CD64, CD32A y CD16. En algunas realizaciones, los heterodímeros anteriores pueden comprender además un dominio de unión que se une específicamente al receptor de transferrina (CD71) para permitir la degradación de los receptores.
- 10 En algunas otras realizaciones, los heterodímeros de polipéptidos útiles para inhibir el crecimiento, la metástasis o el crecimiento metastásico de una malignidad comprenden dominios de unión que son agonistas de dos o más de los siguientes TNFSFR: TNFR1, TNFR2, DR4, DR5, TWEAKR y FAS.
- En algunas otras realizaciones, los heterodímeros de polipéptidos útiles para inhibir el crecimiento, la metástasis o el crecimiento metastásico de una malignidad comprenden dominios de unión que se unen específicamente a dos o más de las siguientes citocinas prooncogénicas o factores de crecimiento: HGF, MSP, EGF (incluyendo epirregulina, herrregulina, β -regulina, neuregulina), HIF-1 α , VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TNF α , IL-6, hiper-IL-6, IL-8, Wnt, sHH, TGF β o PDGF.
- 15 En algunas realizaciones, los heterodímeros de polipéptidos útiles para inhibir el crecimiento de una malignidad sólida o metástasis o crecimiento metastásico de una malignidad sólida incluyen aquellos que se unen específicamente, por ejemplo, a EGFR, ErbB3, ErbB4, c-Met, RON, EphA2, IGF1R, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, CD44v6, CD151, EpCAM, CEACAM6, TGFBR2, GHRHR, GHR, IL-6R, gp130, TNFR2, PD1, TWEAK-R, OSMR β , Patched-1, Frizzled o Robo1.
- 20 Los heterodímeros de polipéptidos útiles para inhibir la metástasis o el crecimiento metastásico de una malignidad hematológica incluyen aquellos que se unen específicamente, por ejemplo, a EGFR, ErbB3, c-Met, RON, EphA2, IGF1R, TGFBR2, IL-6R, gp130, TNFR2, PD1, OSMR β , LT β R, CD19, CD80, CD81 o CD86.
- 25 En otro aspecto, la presente descripción proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad, trastorno o dolencia autoinmunitaria o inflamatoria, que comprende la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad efectiva de un heterodímero de polipéptidos proporcionados en la presente memoria descriptiva o una composición de los mismos.
- 30 Las enfermedades, trastornos o dolencias autoinmunitarias o inflamatorias de ejemplo que pueden ser tratados por las proteínas de fusión y las composiciones y formas de dosis unitarias de las mismas incluyen, y no se limitan a, enfermedad inflamatoria intestinal (por ejemplo, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), diabetes mellitus (por ejemplo, diabetes tipo I), dermatomiositis, polimiositis, anemia perniciosa, cirrosis biliar primaria, encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA), enfermedad de Addison, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF), hepatitis autoinmunitaria, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (SGB), enfermedad de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, nefritis por lupus, lupus neuropsiquiátrico, esclerosis múltiple (EM), miastenia grave, pénfigo vulgar, asma, artritis psoriásica, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, arteritis temporal (también conocida como "arteritis de células gigantes"), anemia hemolítica autoinmunitaria, pénfigoide ampolloso, vasculitis, enfermedad celiaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, endometriosis, hidradenitis supurativa, cistitis intersticial, morfea, esclerodermia, narcolepsia, neuromiotonía, vitíligo y enfermedad autoinmunitaria del oído interno.
- Los heterodímeros de polipéptidos de ejemplo útiles para tratar una enfermedad, trastorno o dolencia autoinmunitaria o inflamatoria pueden comprender uno o más dominios de unión que se unen específicamente a CD28, y uno, dos o tres de los dominios de unión adicionales siguientes: un dominio de unión que comprende el ectodominio PDL2, un dominio de unión que comprende mono-IL-10 y un dominio de unión que se une específicamente a CD86. Por ejemplo, un heterodímero de polipéptidos puede comprender un dominio de unión que se une específicamente a CD28 y de uno a tres dominios de unión que se unen específicamente a CD86.
- 50 Los heterodímeros de polipéptidos de ejemplo útiles adicionales para tratar una enfermedad, trastorno o dolencia autoinmunitaria o inflamatoria pueden comprender uno o más dominios de unión que se unen específicamente a CD28 y uno o más dominios de unión que son un agonista de IL-10 (por ejemplo, mono-IL-10), un agonista de HLA-G, un agonista de HGF, un agonista de IL-35, un agonista de PD-1, un agonista de BTLA, un antagonista LIGHT, un antagonista GITRL o un antagonista CD40. Alternativamente, los heterodímeros de polipéptidos pueden comprender
- 55

dos o más dominios de unión seleccionados de entre un agonista IL-10 (por ejemplo, mono-IL-10), un agonista HLA-G, un agonista HGF, un agonista IL-35, un agonista PD-1, un agonista BTLA, un antagonista LIGHT, un antagonista GITRL o un antagonista CD40.

5 Los heterodímeros de polipéptidos de ejemplo útiles adicionales para tratar una enfermedad, trastorno o dolencia autoinmunitarios o inflamatorios pueden comprender uno o más dominios de unión que se unen específicamente a CD32B y uno o más dominios de unión que son un agonista IL-10 (por ejemplo, mono-IL-10), un agonista HLA-G, un agonista HGF, un agonista IL-35, un agonista PD-1, un agonista BTLA, un antagonista LIGHT, un antagonista GITRL o un antagonista CD40.

10

Los heterodímeros de polipéptidos de ejemplo útiles adicionales para tratar una enfermedad, trastorno o dolencia autoinmunitarios o inflamatorios pueden comprender dominios de unión que se unen específicamente a uno o más de los siguientes TNFSFR: TNFR1, TNFR2, HVEM, LT β R, TWEAKR, TACI, BAFF-R, BCMA o FAS.

15 Los heterodímeros de polipéptidos de ejemplo útiles adicionales para tratar una enfermedad, trastorno o dolencia autoinmunitarios o inflamatorios pueden comprender dominios de unión que se unen específicamente a dos o más de las siguientes citocinas/quimiocinas proinflamatorias, tales como TNF α , IL-6, IL-2, IL-1, IL-8, IP-10, IFN γ , IFN α , RANKL, FASL, TGF β , IL7, IL10, IL17A/F, TWEAK, CSF2, IGF1, IGF2 o BLYS/APRIL.

20 Los heterodímeros de polipéptidos útiles para tratar una enfermedad, trastorno o dolencia autoinmunitarios o inflamatorios incluyen aquellos que se unen específicamente a, por ejemplo, TGFB2, IL-6R, gp130, TNFR1, TNFR2, PD1, HVEM, OX40, CD40, CD137, TWEAK-R, LT β R, LIFR β , OSMR β , CD3, TCR α , TCR β , CD19, CD28, CD80, CD81, CD86, TLR7, TLR9 o cualquier combinación de los mismos.

25 En otro aspecto, la presente descripción proporciona un procedimiento para tratar un trastorno o enfermedad asociado a linfocitos B que comprende la administración a un paciente que lo necesita de (por ejemplo, un paciente que tiene o se sospecha que tiene un trastorno o enfermedad asociado a linfocitos B) una cantidad efectiva de un heterodímero de polipéptidos proporcionado en la presente memoria descriptiva, tales como los que se unen específicamente a una diana de linfocitos B.

30

Los heterodímeros de polipéptidos útiles en el tratamiento de un trastorno o enfermedad asociado a linfocitos B pueden comprender dominios de unión que se unen específicamente a una o más dianas de linfocitos B, tales como CD79b, CD19, HLA-DR, CD20, CD21, CD22, CD30, CD33, CD37, CD38 o CD70. Los heterodímeros de polipéptidos pueden comprender además un dominio de unión que se une específicamente a una diana de linfocitos T, tal como

35 un complejo TCR o un componente de los mismos, que incluye TCR α , TCR β , CD3 γ , CD3 δ o CD3 ϵ .

Los heterodímeros de polipéptidos útiles en el tratamiento de un trastorno o enfermedad asociado a linfocitos B pueden comprender un dominio de unión que se une específicamente a una diana de linfocitos B, tal como CD79b, CD19, HLA-DR, CD20, CD21, CD22, CD30, CD33, CD37, CD38 y CD70, y un dominio de unión que se une específicamente a CD64, CD32A, o CD16 para aumentar el direccionamiento de la función efectora citotóxica.

40

Los heterodímeros de polipéptidos o composiciones de los mismos de la presente descripción pueden administrarse por vía oral, tópica, transdérmica, par enteral, por aerosol en inhalación, vía vaginal, rectal o por inyección intracraneal o cualquier combinación de los mismos. En una realización, los heterodímeros de polipéptidos o composiciones de los mismos se administran parenteralmente. El término "parenteral", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, incluye inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, intramusculares, intracisternales o técnicas de infusión. Se contempla también la administración por inyección intravenosa, intradérmica, intramuscular, intramamaria, intraperitoneal, intratecal, retrobulbar, intrapulmonar y/o implantación quirúrgica en un sitio en particular. Por ejemplo, la invención incluye la administración de heterodímeros de

50

polipéptidos o composiciones de los mismos por inyección intravenosa.

La dosis farmacéuticamente eficaz depende del tipo de enfermedad, la composición usada, la vía de administración, el tipo de sujeto tratado, las características físicas del sujeto específico en consideración para tratamiento, la medicación concurrente y otros factores que reconocerán los expertos en la materia de la medicina. Por ejemplo,

55

puede administrarse una cantidad entre 0,01 mg/kg y 1.000 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 0,1 a 1 mg/kg, aproximadamente 1 a 10 mg/kg, aproximadamente 10-50 mg/kg, aproximadamente 50-100 mg/kg, aproximadamente 100-500 mg/kg, o aproximadamente 500-1.000 mg/kg) de peso corporal (que puede administrarse como una dosis única, diaria, semanal, mensual o en cualquier intervalo apropiado) de ingrediente activo dependiendo de la potencia de un heterodímero de polipéptidos de la presente descripción.

También se contempla la administración de heterodímeros de polipéptidos o composiciones de los mismos en combinación con un segundo agente. Un segundo agente puede ser aceptado en la técnica como tratamiento estándar para un estado de enfermedad o trastorno en particular, tal como en cáncer, inflamación, autoinmunidad e infección. Los segundos agentes de ejemplo contemplados incluyen heterodímeros de polipéptidos que se unen a dianas diferentes de las de aquellas a las que se unen los heterodímeros de polipéptidos primarios, anticuerpos policlonales, anticuerpos monoclonales, proteínas de fusión derivadas de inmunoglobulinas, agentes quimioterapéuticos, radiación ionizante, esteroides, NSAID, agentes antiinfecciosos, u otros agentes activos y auxiliares o cualquier combinación de los mismos.

10 En algunas realizaciones, un heterodímero de polipéptidos y un segundo agente actúan de forma sinérgica. En otras palabras, estos dos compuestos interactúan de manera que el efecto combinado de los compuestos es mayor que la suma de los efectos individuales de cada compuesto cuando se administra en solitario (véase, por ejemplo, Berenbaum, *Pharmacol. Rev.* 41: 93, 1989).

15 En algunas otras realizaciones, un heterodímero de polipéptidos y un segundo agente actúan de forma aditiva. En otras palabras, estos dos compuestos interactúan de manera que el efecto combinado de los compuestos es el mismo que la suma de los efectos individuales de cada compuesto cuando se administra en solitario.

20 Los segundos agentes útiles en combinación con heterodímeros de polipéptidos o composiciones de los mismos proporcionados en la presente memoria descriptiva pueden ser esteroides, NSAID, inhibidores mTOR (por ejemplo, rapamicina (sirolimus), temsirolimus, de forolimus, everolimus, zotarolimus, curcumina, ácido farnesiltiosalicílico), inhibidores de la calcineurina (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus), antimetabolitos (por ejemplo, ácido micofenólico, micofenolato mofetilo), anticuerpos policlonales (por ejemplo, anti-timocito globulina), anticuerpos monoclonales (por ejemplo, daclizumab, basiliximab) y proteínas de fusión CTLA4-Ig (por ejemplo, abatacept o belatacept).

Los segundos agentes útiles para inhibir el crecimiento de una malignidad sólida, inhibir la metástasis o el crecimiento metastásico de una malignidad sólida, o tratar o mejorar una malignidad hematológica incluyen agentes quimioterapéuticos, radiación ionizante, y otros fármacos anticancerosos. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos contemplados como agentes terapéuticos adicionales incluyen agentes de alquilación, tales como mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán y clorambucilo); agentes quimioterapéuticos bifuncionales (por ejemplo, bendamustina); nitrosoureas (por ejemplo, carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), y semustina (metil-CCNU)); etileniminas y metil-melaminas (por ejemplo, trietilenmelamina (TEM), trietilentiofosforamida (tiotepa), y hexametilmelamina (HMM, altretamina)); sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfán); y triacinas (por ejemplo, dacarbina (DTIC)); antimetabolitos, tales como análogos de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato, trimetrexato y pemetrexed (antifolato multidiana)); análogos de la pirimidina (tales como 5-fluorouracilo (5-FU), fluorodeoxiuridina, gemcitabina, citosina arabinósido (AraC, citarabina), 5-azacitidina y 2,2'-difluorodeoxicidina); y análogos de purina (por ejemplo, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, azatioprina, 2'-deoxicoformicina (pentostatina), eritrohidroxinoniladeina (EHNA), fosfato de fludarabina, 2-clorodeoxiadenosina (cladribina, 2-CdA)); inhibidores de topoisomerasa de tipo I tales como camptotecina (CPT), topotecán e irinotecán; productos naturales, tales como epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido y tenipósido); y alcaloides vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina, y vinorelbina); antibióticos antitumorales tales como actinomicina D, doxorubicina y bleomicina; radiosensibilizadores tales como 5-bromodesoxiuridina, 5-yododesoxiuridina y bromodesoxicidina; complejos de coordinación de platino tales como cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; ureas sustituidas, tales como hidroxiurea; y derivados de metilhidracina tales como N-metilhidracina (MIH) y procarbina.

En algunas realizaciones, los segundos agentes útiles para inhibir el crecimiento, metástasis o crecimiento metastásico de una malignidad incluyen heterodímeros de polipéptidos de acuerdo con la presente descripción que se unen a células cancerosas diana distintas de la diana a la que se une el primer heterodímero de polipéptidos. En algunas otras realizaciones, los segundos agentes útiles para dichos tratamientos incluyen anticuerpos policlonales, anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión derivadas de inmunoglobulinas que se unen a células cancerosas diana. Las células cancerosas diana de ejemplo se proporcionan anteriormente en el contexto de la descripción de dianas de heterodímeros de polipéptidos útiles para el tratamiento indicado anteriormente.

Los agentes terapéuticos adicionales contemplados por la presente descripción para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias se refieren como agentes inmunosupresores, que actúan para suprimir o enmascarar el sistema inmunitario de la persona sometida a tratamiento. Los agentes de inmunosupresión incluyen, por ejemplo, fármacos

antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), analgésicos, glucocorticoides, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) para el tratamiento de artritis o modificadores de la respuesta biológica. Las composiciones de la descripción de DMARD son también útiles en el tratamiento de otras muchas enfermedades autoinmunitarias aparte de la artritis reumatoide.

- 5 Los NSAID de ejemplo se eligen entre el grupo que consiste en ibuprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, inhibidores de Cox-2 tales como Vioxx y Celebrex, y sialilatos. Los analgésicos de ejemplo se eligen entre el grupo que consiste en paracetamol, oxicodona, tramadol de clorhidrato de propoxifeno. Los glucocorticoides de ejemplo se eligen entre el grupo que consiste en cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona o
- 10 prednisona. Los modificadores de la respuesta biológica de ejemplo incluyen moléculas dirigidas contra marcadores de la superficie celular (por ejemplo, CD4, CD5, etc.), inhibidores de citocinas, tales como los antagonistas de TNF (por ejemplo etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira) e infliximab (Remicade)), inhibidores de las quimiocinas e inhibidores de moléculas de adhesión. Los modificadores de la respuesta biológica incluyen anticuerpos monoclonales así como formas recombinantes de moléculas. Los DMARD de ejemplo incluyen azatioprina,
- 15 ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato, penicilamina, leflunomida, sulfasalacina, hidroxicloroquina, Gold (oral (auranofm) e intramuscular) y minociclina.

Los segundos agentes útiles adicionales para tratar una enfermedad, trastorno o dolencia autoinmunitarios o inflamatorios pueden ser un anticuerpo policlonal o monoclonal, una proteína de fusión derivada de inmunoglobulinas (por ejemplo, proteínas de fusión scFv, SMIP™, PIMS, SCORPION™) o un heterodímero de polipéptidos de acuerdo con la presente descripción que se unen específicamente a una diana asociada con dicha enfermedad, trastorno o dolencia. Los ejemplos de dichas dianas se proporcionan anteriormente en el contexto de las dianas de heterodímeros de polipéptidos de la presente descripción útiles en el tratamiento mencionado anteriormente.

25 Se contempla que la composición de moléculas de unión y el segundo agente activo pueden suministrarse simultáneamente en la misma formulación. Alternativamente, los segundos agentes pueden administrarse en una formulación separada pero de forma concurrente (es decir, se suministran en menos de una hora entre sí).

30 En algunas realizaciones, el segundo agente activo puede administrarse antes de la administración de un heterodímero de polipéptidos o una composición de los mismos. Administración previa se refiere a la administración del segundo agente activo al menos una hora antes del tratamiento con el heterodímero de polipéptidos o la composición de los mismos. Se contempla además que el agente activo puede administrarse después de la administración de la composición de moléculas de unión. Administración posterior significa escribir la

35 administración al menos una hora después de la administración del heterodímero de polipéptidos o la composición de los mismos.

La presente descripción contempla una unidad de dosificación que comprende una composición farmacéutica de la presente descripción. Dichas unidades de dosificación incluyen, por ejemplo, un vial o jeringa monodosis o

40 multidosis, que incluye un vial o jeringa de dos compartimentos, uno que comprende la composición farmacéutica de la presente descripción en forma liofilizada y el otro un diluyente para reconstitución. Una unidad de dosificación multidosis también puede ser, por ejemplo, una bolsa o tubo para conexión a un dispositivo de infusión intravenosa.

La presente descripción también contempla un kit que comprende una composición farmacéutica de la presente descripción en dosis unidad, o multidosis, un envase, por ejemplo, un vial, y un conjunto de instrucciones para administrar la composición a pacientes que sufren un trastorno tal como un trastorno descrito anteriormente.

45

EJEMPLOS

50 EJEMPLO 1

HETERODÍMERO DE POLIPÉPTIDOS BIVALENTE CON DOS PARES DE DOMINIOS DE HETERODIMERIZACIÓN

55 Se preparó el heterodímero de polipéptidos X0172 por coexpresión de los polipéptidos de cadena única X0130 (2E12 CH1 CH2 CH3 Ck) y X0168 (Ck CH2 CH3 CH1 H68 2E12). El polipéptido de cadena única X0130 comprende, desde el extremo amino al carboxilo: scFv 2E12 (anti-CD28), CH1 IgG1 humano, bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y Ck humano alterado (sin la primera Arg o la última Cys). Las secuencias de ácidos nucleicos y aminoácidos de X130 se determinan en SEQ ID NO: 1 y 2, respectivamente. El polipéptido de

cadena única X0168 comprende, desde el extremo amino al carboxilo: Ck humano alterado (sin la primera Arg o la última Cys), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano, CH1 IgG1 humano, conector H68 y scFv 2E12 (anti-CD28). Las secuencias de ácidos nucleicos y aminoácidos de X0168 se determinan en SEQ ID NO: 3 y 4, respectivamente. La secuencia de aminoácidos del conector H68 se determina en SEQ ID NO: 78.

5

Como comparación, se preparó el heterodímero de polipéptidos X0124 por coexpresión de los polipéptidos de cadena única X0112 (2E12 CH1 CH2 CH3) y X0113 (Ck CH2 CH3). El polipéptido de cadena única X0112 comprende, desde el extremo amino al carboxilo: scFv 2E12 (anti-CD28), CH1 IgG1 humano, bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano y CH3 IgG1 humano. Las secuencias de ácidos nucleicos y aminoácidos de X0112 se determinan en SEQ ID NO: 5 y 6, respectivamente. El polipéptido de cadena única X0113 comprende, desde el extremo amino al carboxilo: Ck humano alterado (sin la primera Arg o la última Cys), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano y CH3 IgG1 humano. La secuencia de ácidos nucleicos y aminoácidos de X0113 se determinan en SEQ ID NO: 7 y 8, respectivamente.

15 Expresión

El día antes de la transfección, se suspendieron células HEK293 a una concentración celular de $0,5 \times 10^6$ células/ml en medio de expresión Freestyle 293 (Gibco). Para una transfección grande, se usaron 250 ml de células, pero para una transfección pequeña se usaron 60 ml de células. El día de la transfección, se mezclaron 320 μ L de reactivo 293fectin (Invitrogen) con 8 ml de medio. Al mismo tiempo, se mezclaron también 250 μ g de ADN para cada una de las dos cadenas con 8 ml de medio y se incubó durante 5 minutos. Después de 15 minutos de incubación, se añadió la mezcla de ADN-293fectin a los 250 ml de células 293 y se devolvió al agitador a 37°C y se agitó a una velocidad de 120 RPM. Para la transfección pequeña que usaba 60 ml de células, se usó un cuarto del ADN, 293fectin y medio.

20

25 Purificación

Se usó cromatografía de afinidad de proteína A para purificar las proteínas. Se añadieron 2 mL de proteínas A agarosa concentradas (Repligen) a una columna Biorad (columna de cromatografía Econo-column, tamaño 2,5 x 10 cm), se lavó ampliamente con PBS (volumen de columna 10x) y se cargaron los sobrenadantes, se lavó de nuevo con PBS y se eluyó con 3 volúmenes de columna de tampón de elución de IgG Pierce. A continuación se dializaron las proteínas extensamente con respecto a PBS. Después se concentraron las proteínas usando dispositivos de filtro centrífugo Amicon hasta un volumen final de aproximadamente 0,5 mL.

35 Para purificación de segunda etapa, se usó cromatografía de afinidad de proteínas L o cromatografía por intercambio de cationes. Para purificación de proteínas L, se hizo pasar el heterodímero de polipéptidos purificado con proteína A sobre una columna de agarosa de proteína L que había sido equilibrada previamente con PBS, se lavó con PBS (volumen de columna 10x) y después se eluyó con tampón de elución IgG Pierce. Después se analizaron las proteínas con respecto a PBS extensamente y se concentró usando dispositivos de filtro centrífugo Amicon hasta un volumen final de aproximadamente 0,5 mL.

45 Se dializaron muestras (200-300 μ g) de construcciones de heterodímeros de polipéptidos purificados por afinidad anteriormente (proteína A o proteína L) en MES 20 mM, pH 6,0 (tampón A) y se cargaron en una columna de intercambio de cationes MonoS 5/50 GL (GE Healthcare) a una velocidad de flujo de 2 mL/min, usando AKTA Explorer FPLC. Se dejó que la columna se equilibrara 5 volúmenes de columna (CV) y después se trabajó en un formato de gradiente hasta una mezcla del 50%:50% de tampón A:tampón B (siendo tampón B MES 20 mM, NaCl 1 M, pH 6,0) en 20 CV. Se hizo pasar una mezcla posterior de tampón B al 100% durante 5 CV con el fin de limpiar la columna, y se dejó en funcionamiento el sistema durante otros 5 CV a un tampón A del 100% para reequilibrar antes de la siguiente inyección. Se recogieron los picos y se analizaron por SDS-PAGE y espectrometría de masas con electropulverización.

50 Análisis SDS-PAGE

Se analizaron las proteínas purificadas en un gel SDS-PAGE al 10% con caja de gel de células X de Invitrogen.

55

Sinergia con concentración subóptima de PMA

Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de donantes internos a partir de sangre entera heparinizada por medio de centrifugación sobre Lymphocyte Separation Media (MP Biomedicals, Aurora, OH) y se lavó

dos veces con medio RPMI (Gibco-Invitrogen, Carlsbad, CA). A continuación se enriquecieron linfocitos T CD4+ a partir de PBMC usando selección negativa con un kit de aislamiento de linfocitos T CD4+ MACS (Miltenyi Biotec, Auburn, CA). A continuación se resuspendieron los linfocitos T CD4+ enriquecidos (> 95%) a una concentración de 1×10^6 células/ml en RPMI completo/FCS al 10%. Se prepararon reactivos de prueba a 40 µg/ml (para producir una concentración final de 10 µg/ml) en RPMI completo/FCS al 10% y se añadieron en 50 µL/pocillo a placas de 96 pocillos de base redonda (BD Falcon, San Jose, CA). Se añadió PMA (Phorbol 12 miristato 13-acetato; A.G. Scientific, Inc., San Diego, CA) en RPMI completo/FCS al 10% en 50 µL/pocillo a 4 ng/ml (concentración final de 1 ng/ml). A continuación se añadieron linfocitos T en RPMI completo/FCS al 10% a una concentración de 5×10^4 células/pocillo en un volumen de 50 µL, y finalmente se añadió una cantidad apropiada de RPMI completo/FCS al 10% a cada pocillo (normalmente 50 µL) para llevar el volumen final a 200 µL/pocillo. Se trataron las células con las muestras de prueba +/- PMA y se incubó durante 72 horas a 37°C en CO₂ al 5%. Se añadió 1 ml de timidina tritiada (Amersham Biosciences, Piscataway, NJ) en una dilución 1:50 de RPMI completo/FCS al 10% (50 µL/pocillo) a los pocillos durante las 6 últimas horas de cultivo. Se recogieron las placas en una microplaca Unifilter-96, GF/C (Perkin Elmer, Boston, MA) con un Packard Filtermate Harvester (Perkin Elmer, Boston, MA). Los números se expresan en cpm y son la media de muestras replicadas.

La figura 2 muestra que el heterodímero de polipéptidos X0172 tiene una propiedad diferencial comparada con 2E12 SMIP M0039 (SEQ ID NO: 77). No mostró sinergia con PMA así como SMIP. Este heterodímero de polipéptidos bivalente tiene una propiedad más cercana al heterodímero de polipéptidos monovalente, X0124, que al SMIP bivalente.

La figura 3 muestra que el heterodímero de polipéptidos bivalente X0172 unido a células CD4⁺ es mejor que scFv 2E12 (SEQ ID NO: 109) y el heterodímero de polipéptidos monovalente X0124.

25 EJEMPLO 2

HETERODÍMERO DE POLIPÉPTIDOS BIVALENTE, TRIVALENTE Y TETRAVALENTE QUE USA UN ÚNICO PAR DE DOMINIOS DE HETERODIMERIZACIÓN

Se preparó el heterodímero de polipéptidos bivalente X0251 por coexpresión de polipéptidos de cadena única X0244 (Ck(YAE) CH2(N297A) CH3 H68 2E12) y X0245 (2E12 CH1 CH2(N297A) CH3). El polipéptido de cadena única X0244 comprende, desde el extremo amino al carboxilo: Ck humano (YAE) (es decir, Ck humano sin la primera Arg o última Cys pero con sustituciones N30Y, V55A y T70E), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano (N297A) (es decir, CH2 IgG1 humano con una sustitución de N297A), CH3 IgG1 humano, conector H68 y scFv 2E12 (anti-CD28). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de X0244 se determinan en SEQ ID NO: 9 y 10, respectivamente. El polipéptido de cadena única X0245 comprende, desde el extremo amino al carboxilo: scFv 2E12 (anti-CD28), CH1 IgG1 humano, bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano (N297A) y CH3 IgG1 humano. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de X0245 se determinan en SEQ ID NO: 11 y 12, respectivamente.

Se preparó el heterodímero de polipéptidos biespecífico trivalente X0252 por coexpresión de polipéptidos de cadena única X0246 (P2C2 Ck(YAE) CH2(N297A) CH3) y X0247 (2E12 CH1 CH2(N297A) CH3 H68 2E12). El polipéptido de cadena única X0246 comprende, desde el extremo amino al carboxilo: scFv P2C2 (anti-CD79b), Ck humano (YAE), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano (N297A) y CH3 IgG1 humano. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de X0246 se determinan en SEQ ID NO: 13 y 14, respectivamente. El polipéptido de cadena única X0247 comprende, desde el extremo amino al carboxilo: scFv 2E12 (anti-CD28), CH1 IgG1 humano, bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano (N297A), CH3 IgG1 humano, conector H68 y scFv 2E12 (anti-CD28). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de X0247 se determinan en SEQ ID NO: 15 y 16, respectivamente.

Se preparó el heterodímero de polipéptidos biespecífico trivalente X0253 por coexpresión de polipéptidos de cadena única X0248 (P2C2 Ck(YAE) CH2(N297A) CH3 H68 A2) y X0249 (PDL2 ECD CH1 CH2(N297A) CH3 H68 2E12). El polipéptido de cadena única X0248 comprende, desde el extremo amino al carboxilo: scFv P2C2 (anti-CD79b), Ck humano (YAE), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano (N297A), CH3 IgG1 humano, conector H68 y scFv A2 (anti-hiper-IL-6). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de X0248 se determinan en SEQ ID NO: 17 y 18, respectivamente. El polipéptido de cadena única X0249 comprende, desde el extremo amino al carboxilo: PDL2 ECD (es decir, PDL2 ectodominio), CH1 IgG1 humano, bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano (N297A), CH3 IgG1 humano, conector H68 y scFv 2E12 (anti-CD28). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de X0249 se determinan en SEQ ID NO: 19 y 20, respectivamente.

Se preparó otro heterodímero de polipéptidos tetraespecífico X0283, por coexpresión de polipéptidos de

cadena única X0249 (PDL2 ECD CH1 CH2(N297A) CH3 H68 2E12) y X0281 (mono-IL-10 Cκ(YAE) CH2(N297A) CH3 H68 3D1). El polipéptido de cadena única X0281 comprende, desde el extremo amino al carboxilo: mono-IL-10, Cκ humano (YAE), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano (N297A), CH3 IgG1 humano, conector H68 y scFv 3D1 (anti-CD86). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de X0281 se determinan en SEQ ID NO: 21 y 22.

Como control para heterodímero de polipéptidos X0283, se preparó heterodímero de polipéptidos tetravalente X0284, por coexpresión de polipéptidos de cadena única X0249 (PDL2 ECD CH1 CH2(N297A) CH3 H68 2E12) y X0282 (mono-IL-10 Cκ CH2(N297A) CH3 H68 3D1). El polipéptido de cadena única X0282 es idéntico a X0281 con la salvedad de que no contiene sustituciones N30Y V55A T70E en la secuencia de Cκ humana. Así, el polipéptido de cadena única X0282 comprende, desde el extremo amino al carboxilo: mono-IL-10, Cκ humano alterado (sin la primera Arg o la última Cys), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano (N297A), CH3 IgG1 humano, conector H68 y scFv 3D1 (anti-CD86). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de X0282 se determinan en SEQ ID NO: 23 y 24, respectivamente.

Las moléculas del heterodímero de polipéptidos se expresaron y purificaron de acuerdo con el Ejemplo 1. Se analizaron las proteínas purificadas usando electroforesis SDS-PAGE en condiciones reducidas y no reducidas. Se realizó cromatografía por exclusión de tamaño en un AKTA Explorer FPLC (Pharmacia Biotech) usando una columna Superdex200 10/300 GL. Se analizaron algunas proteínas por espectrometría de masas con el electropulverización usando ES/MS TOF Agilent 6120.

Se realizaron medidas de resonancia de plasmones superficiales (SPR) en un Biacore T100 SPR usando HBS-P+ (GE Healthcare) como tampón. Se inmovilizó directamente la diana en un chip CM5 usando química de acoplamiento de aminas estándar (BIACORE® Amine Coupling Kit, GE Healthcare), con niveles de inmovilización final entre 800 y 1.900 Ru (unidades de resonancia). Se inyectó el heterodímero de polipéptidos X0283 a 25°C o 37°C durante 150 segundos a una velocidad de flujo de 30 µL/min en una serie de concentraciones de 10 nM a 1 µM. Se vigiló la disociación durante 1.200 segundos, y se regeneró la superficie inyectando NaOH 50 mM durante 60 segundos. Las interacciones de un ión con la superficie fueron estables a través de al menos 60 ciclos de regeneración. Los datos se analizaron usando BiaEvaluation para el software T100 (versión 2.0, GE Healthcare).

Los análisis de electroforesis SDS-PAGE y cromatografía por intercambio de cationes muestran que los heterodímeros de polipéptidos X0251, X0252 y X0253 estuvieron razonablemente bien expresados y purificados (Figura 4). El análisis de espectrometría de masas de X0252 muestra que la proteína es básicamente homogénea con una cantidad indetectable de los homodímeros (Figura 5). Además, los análisis de electroforesis SDS-PAGE y cromatografía por intercambio de cationes de los heterodímeros de polipéptidos X0283 y X0284 muestran que el heterodímero de polipéptidos X0283 que tiene los dos dominios de heterodimerización CH1/Cκ(YAE) se ensambló eficientemente en un heterodímero en comparación con el heterodímero de polipéptidos X0284 de control que tiene los dominios de heterodimerización CH1/Cκ, que formó también homodímeros (Figura 6). El análisis Biacore muestra además que el dominio de unión 3D1 (anti-CD86) en el extremo carboxilo de polipéptido de cadena única X0281 se unió de forma monovalente a CD86 (Figura 7).

EJEMPLO 3

HETERODÍMEROS DE POLIPÉPTIDOS CON ANTI-RON Y DOMINIOS DE UNIÓN ANTI-C-MET

Se preparó un heterodímero de polipéptidos bivalente con dominios de unión anti-RON (ORN151) y dos heterodímeros de polipéptidos biespecíficos que comprendía anti-RON y dominios de unión anti-cMet (ORN152 y ORN153).

El heterodímero de polipéptidos bivalente ORN151 comprende los polipéptidos de cadena única ORN145 (4C04 CH2 CH3 CH1) y ORN148 (11H09 CH2 CH3 Cκ(YAE)). El polipéptido de cadena única ORN145 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv 4C04 (anti-RON), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 IgG1 humano. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de ORN145 se determinan en SEQ ID NO: 26 y 30, respectivamente. El polipéptido de cadena única ORN148 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv 11H09 (anti-RON), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 humano, CH3 humano y Cκ humano (YAE). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de ORN148 se determinan en SEQ ID NO: 28 y 32, respectivamente.

El heterodímero de polipéptidos ORN152 biespecífico (c-Met, RON) comprende los polipéptidos de cadena única ORN116 (MET021 CH2 CH3 CH1) y ORN146 (4C04 CH2 CH3 Cκ(YAE)). El polipéptido de cadena única ORN116

comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv MET021 (anti-c-Met), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 IgG1 humano. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de ORN116 se determinan en SEQ ID NO: 25 y 29, respectivamente. El polipéptido de cadena única ORN146 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv 4C04 (anti-RON), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 humano, CH3 humano y Ck humano (YAE). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de ORN146 se determinan en SEQ ID NO: 27 y 31, respectivamente.

El heterodímero de polipéptidos ORN153 biespecífico (c-Met, RON) comprende los polipéptidos de cadena única ORN116 (MET021 CH2 CH3 CH1) y ORN148 (11H09 CH2 CH3 Ck(YAE)).

Los heterodímeros de polipéptidos ORN151, ORN152 y ORN153 se expresaron de acuerdo con el Ejemplo 1. Se obtuvieron los siguientes niveles de expresión: 1,9 µg de proteínas/mL de cultivo para ORN151, 3,1 µg/mL para ORN152 y 4,9 µg/mL para ORN153.

15 EJEMPLO 4

HETERODÍMEROS DE POLIPÉPTIDOS CON DOMINIOS DE UNIÓN ANTI-CD3

Se prepararon varios heterodímeros de polipéptidos biespecíficos con un dominio de unión anti-CD3: heterodímeros de polipéptidos S0268, S0269 y TSC020 a TSC030. El heterodímero de polipéptidos S0268 comprende los polipéptidos de cadena única ORN145 (4C04 CH2 CH3 CH1) y TSC019 (G19-4 CH2 CH3 Ck(YAE)). El polipéptido de cadena única TSC019 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv G19-4 (anti-CD3), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 humano, CH3 humano y Ck humano (YAE). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC019 se determinan en SEQ ID NO: 52 y 72, respectivamente.

El heterodímero de polipéptidos S0269 biespecífico (CD3, c-Met) comprende los polipéptidos de cadena única ORN160 (5D5 CH2 CH3 CH1) y TSC019 (G19-4 CH2 CH3 Ck(YAE)). El polipéptido de cadena única ORN160 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv 5D5 (anti-c-Met), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 IgG1 humano. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de ORN160 se determinan en SEQ ID NO: 33 y 53, respectivamente.

El heterodímero de polipéptidos TSC020 bivalente (CD19) comprende los polipéptidos de cadena única TSC001 (HD37 CH2 CH3 CH1) y TSC019 (G19-4 CH2 CH3 Ck(YAE)). El polipéptido de cadena única TSC001 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv HD37 (anti-CD19), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 IgG1 humano. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC001 se determinan en SEQ ID NO: 34 y 54, respectivamente.

El heterodímero de polipéptidos TSC021 biespecífico (CD20, CD3) comprende los polipéptidos de cadena única TSC002 (2H7 CH2 CH3 CH1) y TSC019 (G19-4 CH2 CH3 Ck(YAE)). El polipéptido de cadena única TSC002 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv 2H7 (anti-CD20), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 IgG1 humano. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC002 se determinan en SEQ ID NO: 35 y 55, respectivamente.

El heterodímero de polipéptidos TSC022 biespecífico (CD79b, CD3) comprende los polipéptidos de cadena única TSC017 (P2C2 H2 CH3 CH1) y TSC019 (G19-4 CH2 CH3 Ck(YAE)). El polipéptido de cadena única TSC017 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv P2C2 (anti-CD79b), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 IgG1 humano. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC017 se determinan en SEQ ID NO: 50 y 70, respectivamente.

El heterodímero de polipéptidos TSC023 biespecífico (HLA-DR, CD3) comprende los polipéptidos de cadena única TSC018 (M0042 CH2 CH3 CH1) y TSC019 (G19-4 CH2 CH3 Ck(YAE)). El polipéptido de cadena única TSC018 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv M0042 (anti-HLA-DR), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 IgG1 humano. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC018 se determinan en SEQ ID NO: 51 y 71, respectivamente.

El heterodímero de polipéptidos bivalente TSC024 comprende los polipéptidos de cadena única TSC010 (HD37-"IgA1 bisagra"-CH2 CH3 CH1) y TSC003 (G19-4-"IgA1 bisagra"-CH2 CH3 Ck(YAE)). El polipéptido de cadena única TSC010 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv HD37 (anti-CD19), bisagra IgA1 humana alterada (PSTPPTPSPPTPPTPSPSCPPCP, SEQ ID NO: 752), CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 IgG1 humano.

Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC010 se determinan en SEQ ID NO: 43 y 63, respectivamente. El polipéptido de cadena única TSC003 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv G19-4 (anti-CD3), bisagra IgA1 humana alterada (SEQ ID NO: 752), CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y Ck humano (YAE). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC003 se determinan en SEQ ID NO: 36 y 56, respectivamente.

5 El heterodímero de polipéptidos bivalente TSC025 comprende los polipéptidos de cadena única TSC011 (HD37-"bisagra IgA2"-CH2 CH3 CH1) y TSC004 (G19-4-"bisagra IgA2"-CH2 CH3 Ck(YAE)). El polipéptido de cadena única TSC011 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv HD37 (anti-CD19), bisagra IgA2 humana alterada (PPPPPCPPCP, SEQ ID NO: 748), CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 IgG1 humano. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC011 se determinan en SEQ ID NO: 44 y 64, respectivamente. El polipéptido de cadena única TSC004 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv G 19-4 (anti-CD3), bisagra IgA2 humana alterada (SEQ ID NO: 748), CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y Ck humano (YAE). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC004 se determinan en SEQ ID NO: 37 y 57, respectivamente.

15 El heterodímero de polipéptidos bivalente TSC026 comprende los polipéptidos de cadena única TSC012 (HD37-"bisagra IgG1"-CH2 CH3 CH1) y TSC007 (G19-4-"bisagra IgG1"-CH2 CH3 Ck(YAE)). El polipéptido de cadena única TSC012 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv HD37 (anti-CD19), bisagra IgG1 humana alterada (EPKSSDKTHTSPSPCPPCP, SEQ ID NO: 750), CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 IgG1 humano. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC012 se determinan en SEQ ID NO: 45 y 65, respectivamente. El polipéptido de cadena única TSC007 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv G 19-4 (anti-CD3), bisagra IgG1 humana alterada (SEQ ID NO: 750), CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y Ck humano (YAE). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC007 se determinan en SEQ ID NO: 40 y 60, respectivamente. El heterodímero de polipéptidos bivalente TSC027 comprende los polipéptidos de cadena única TSC013 (HD37-"bisagra IgG3"-CH2 CH3 CH1) y TSC005 (G19-4-"bisagra IgG3"-CH2 CH3 Ck(YAE)). El polipéptido de cadena única TSC013 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv HD37 (anti-CD19), bisagra IgG3 humana alterada (EPKSSDTPPSPRSPCPPCP, SEQ ID NO: 751), CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 IgG1 humano. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC013 se determinan en SEQ ID NO: 46 y 66, respectivamente. El polipéptido de cadena única TSC005 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv G 19-4 (anti-CD3), bisagra IgG3 humana alterada (SEQ ID NO: 751), CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y Ck humano (YAE). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC005 se determinan en SEQ ID NO: 38 y 58, respectivamente.

El heterodímero de polipéptidos bivalente TSC028 comprende los polipéptidos de cadena única TSC014 (HD37-"bisagra IgD"-CH2 CH3 CH1) y TSC006 (G19-4-"bisagra IgD"-CH2 CH3 Ck(YAE)). El polipéptido de cadena única TSC014 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv HD37 (anti-CD19), bisagra IgD humana alterada (ESPKAQASSVPTAQPAEGSLAKATTAPATTRTCCPPCP, SEQ ID NO: 754), CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 IgG1 humano. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC014 se determinan en SEQ ID NO: 47 y 67, respectivamente. El polipéptido de cadena única TSC006 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv G19-4 (anti-CD3), bisagra IgD humana alterada (SEQ ID NO: 754), CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y Ck humano (YAE). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC006 se determinan en SEQ ID NO: 39 y 59, respectivamente.

El heterodímero de polipéptidos bivalente TSC029 comprende los polipéptidos de cadena única TSC015 (HD37-"bisagra IgE CH2"-CH2 CH3 CH1) y TSC008 (G19-4-"bisagra IgE CH2"-CH2 CH3 Ck(YAE)). El polipéptido de cadena única TSC015 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv HD37 (anti-CD19), bisagra IgE CH2 humana alterada (SEQ ID NO: 757), CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 IgG1 humano. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC015 se determinan en SEQ ID NO: 48 y 68, respectivamente. El polipéptido de cadena única TSC008 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv G19-4 (anti-CD3), bisagra IgE CH2 humana alterada (SEQ ID NO: 757), CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y Ck humano (YAE). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC008 se determinan en SEQ ID NO: 41 y 61, respectivamente.

50 El heterodímero de polipéptidos bivalente TSC030 comprende los polipéptidos de cadena única TSC016 (HD37-"bisagra CH2 IgM"-CH2 CH3 CH1) y TSC009 (G19-4-"bisagra CH2 IgM"-CH2 CH3 Ck(YAE)). El polipéptido de cadena única TSC016 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv HD37 (anti-CD19), bisagra CH2 IgM humana alterada (SEQ ID NO: 759), CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 IgG1 humano. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC016 se determinan en SEQ ID NO: 49 y 69, respectivamente. El polipéptido de cadena única TSC009 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv G 19-4 (anti-CD3), bisagra CH2 IgM humana alterada (SEQ ID NO: 759), CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y Ck humano (YAE). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC009 se determinan en SEQ ID NO: 42 y 62, respectivamente.

Los heterodímeros de polipéptidos biespecíficos S0268 (RON, CD3) y S0269 (CD3, c-Met) se expresaron de acuerdo con el Ejemplo 1. Se obtuvieron los siguientes niveles de expresión: 2,2 µg de proteínas/mL de cultivo para S0268 y 2,7 µg/mL para S0269.

5 EJEMPLO 5

UNIÓN CELULAR DE HETERODÍMEROS DE POLIPÉPTIDOS BIESPECÍFICOS

Para comparar la efectividad de moléculas de heterodímero de polipéptidos biespecíficas en el direccionamiento a un tumoral antígeno de célula tumoral y linfocitos T, se compararon las características de unión en la célula de un heterodímero de polipéptidos anti-RON (4C04 dominio de unión) x anti-CD3 (dominio de unión G19-4), S0268 (tal como se describe en el Ejemplo 4), con un andamio biespecífico diferente (proteína SCORPION™) que contiene los mismos dominios de unión, S0266. Además, se compararon las características de unión en la célula de dos heterodímeros de polipéptidos biespecíficos, TSC020 y TSC021 (tal como se describe en el Ejemplo 4), el direccionamiento de diferentes antígenos de linfocitos B (CD19 para TSC020 y CD20 para TSC021) así como un antígeno de linfocitos T (CD3). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de la proteína SCORPION S0266 se determinan en SEQ ID NO: 73 y 74, respectivamente. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de los polipéptidos de cadena única que conforman los heterodímeros de polipéptidos biespecíficos S0268, TSC020 y TSC021 se determinan en SEQ ID NO: 26 y 52 (nucleótido), 30 y 72 (aminoácido); 34 y 52 (nucleótido), 54 y 72 (aminoácido); y 35 y 52 (nucleótido), 55 y 72 (aminoácido), respectivamente (véase también Ejemplo 4). La transfección transitoria en células 293 humanas produjo 6,9 µg de proteínas/mL de cultivo para S0266; 2,3 µg/mL de cultivo para S0268; 3,0 µg/mL de cultivo para TSC020; y 3,2 µg/mL de cultivo para TSC021.

Las células de carcinoma de mama MDA-MB-453 (RON+), las células de linfoma de células del manto Rec1 (CD19⁺, CD20⁺) y las células de leucemia de linfocitos T Jurkat (CD3⁺) se obtuvieron a partir de ATCC (Manassas, VA), y se cultivaron de acuerdo con el protocolo proporcionado. Se aislaron linfocitos T de PBMC de donante usando kit de aislamiento de linfocitos T Pan Kit II de Miltenyi Biotec (Bergisch Gladbach, Alemania). Se separaron de las PMBC las células no linfocitos T marcándolas indirectamente por medio magnético con anticuerpos monoclonales conjugados por biotina y microperlas magnéticas antibiotina. A continuación se separaron estas células reteniéndolas en una columna rodeada por un campo magnético. Los linfocitos T no se retuvieron en la columna y se recogieron en el flujo transversal.

La unión se valoró incubando 5×10^5 linfocitos T o células diana (MDA-MB-453, Rec1, Jurkat) durante 30 minutos a 4°C con moléculas biespecíficas diluidas en serie S0266 (proteína α RON x α CD3 SCORPION™) o S0268 (heterodímero de polipéptidos α RON x α CD3) (para células MDA-MB-453 y linfocitos T aislados); o TSC020 (α CD19 x α CD3) o TSC021 (α CD20 x α CD3) para células Rec1 y Jurkat, en concentraciones de 100 nM a 0,1 nM. Se lavaron las células tres veces y a continuación se incubaron con IgG-FITC antihumana de cabra (dilución 1:200) durante otros 30 minutos a 4°C. A continuación se lavaron de nuevo las células tres veces, se fijaron en paraformaldehído al 1% y se leyeron en un instrumento FACS-Calibur.

El análisis del subconjunto elevado en FSC y elevado en SSC en FlowJo v 7.5 (Tree Star, Inc, Ashland, OR) demostró unión dependiente de la dosis de moléculas biespecíficas S0266 y S0268 a MDA-MB-453 y linfocitos T aislados (Figuras 8A y 8B). Inesperadamente, el heterodímero de polipéptidos S0268 se unió con afinidad similar a la molécula SCORPION™ comparable (S0266) en células MDA-MB-453 y linfocitos T, aunque carecía de potencial de avididad. También se observó mayor saturación en los tipos de células diana con el heterodímero de polipéptidos, que sucedería si el heterodímero de polipéptidos se hubiera unido a una mayor estequiometría (unión 1:1 de heterodímero de polipéptidos a antígeno de superficie) que el SCORPION™ equivalente (unión 1:2 potencial del Scorpion bivalente a antígenos de superficie). La comparación del heterodímero biespecífico de direccionamiento CD19 (dominios de unión TSC020; HD 37 y G19-4) y el heterodímero biespecífico de direccionamiento CD20 (dominios de unión TSC021; 2H7 y G19-4) en células Rec1 y Jurkat reveló que el heterodímero TSC020 tenía superior afinidad para las células Rec1 que el heterodímero TSC021 (Figura 9A). Sin embargo, los heterodímeros TSC020 y TSC021 mostraron una unión similar a células Jurkat CD3⁺, que es de esperar dado que los dos heterodímeros poseen el mismo dominio de unión anti-CD3 (G19-4) (Figura 9B).

55 EJEMPLO 6

HETERODÍMEROS DE POLIPÉPTIDOS BIVALENTES Y TRIVALENTES ADICIONALES QUE USAN UN ÚNICO PAR DE DOMINIOS DE HETERODIMERIZACIÓN

Se prepararon los heterodímeros multiespecíficos a dicionales: TS C046, TS C047, TS C048, TS C054, TS C055, TSC056, TSC057, TSC078, TSC079, TSC080, TSC099, TSC100, TSC101 y TSC102.

El heterodímero de polipéptidos bivalente TSC046 comprende los polipéptidos de cadena única TSC001 (HD37 CH2
5 CH3 CH1) y TSC039 (BMA031 CH2 CH3 Cκ(YAE)). El polipéptido de cadena única TSC001 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv HD37 (anti-CD19), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 IgG1 humano. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC001 se determinan en SEQ ID NO: 34 y 54, respectivamente. El polipéptido de cadena única TSC039 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv BMA031 (anti-TCR), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y Cκ
10 humano (YAE). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC039 se determinan en SEQ ID NO: 793 y 811, respectivamente.

El heterodímero de polipéptidos bivalente TSC047 comprende los polipéptidos de cadena única TSC001 (HD37 CH2
15 CH3 CH1) y TSC041 (CRIS7 CH2 CH3 Cκ(YAE)). El polipéptido de cadena única TSC041 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv CRIS7 (anti-CD3), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y Cκ humano (YAE). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC041 se determinan en SEQ ID NO: 794 y 812, respectivamente.

El heterodímero de polipéptidos bivalente TSC048 comprende los polipéptidos de cadena única TSC001 (HD37 CH2
20 CH3 CH1) y TSC043 (OKT3-M CH2 CH3 Cκ(YAE)). El polipéptido de cadena única TSC043 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv OKT3-M (Micromet variante anti-CD3, véase también el documento US-7.635.472), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y Cκ humano (YAE). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC043 se determinan en SEQ ID NO: 795 y 813, respectivamente.

El heterodímero de polipéptidos bivalente TSC054 comprende los polipéptidos de cadena única TSC049 (HD37
25 CH2(ADCC/CDC nulo) CH3 CH1) y TSC053 (G19-4 CH2(ADCC/CDC nulo) CH3 Cκ(YAE)). El polipéptido de cadena única TSC049 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv HD37 (anti-CD19), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano (ADCC/CDC nulo) (es decir, CH2 IgG1 humano con sustituciones L234A, L235A, G237A, E318A, K320A y K322A), CH3 IgG1 humano y CH1 IgG1 humano. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC049 se determinan en SEQ ID NO: 796 y 814, respectivamente. El polipéptido de cadena única
30 TSC053 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv G19-4 (anti-CD3), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano (ADCC/CDC nulo) (es decir, CH2 IgG1 humano con sustituciones L234A, L235A, G237A, E318A, K320A y K322A), CH3 IgG1 humano y Cκ humano (YAE). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC053 se determinan en SEQ ID NO: 800 y 818, respectivamente.

El heterodímero de polipéptidos bivalente TSC055 comprende los polipéptidos de cadena única TSC050 (2H7
35 CH2(ADCC/CDC nulo) CH3 CH1) y TSC053 (G19-4 CH2(ADCC/CDC nulo) CH3 Cκ(YAE)). El polipéptido de cadena única TSC050 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv 2H7 (anti-CD20), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano (ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano y CH1 IgG1 humano. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC050 se determinan en SEQ ID NO: 797 y 815, respectivamente.

El heterodímero de polipéptidos bivalente TSC056 comprende los polipéptidos de cadena única TSC051 (P2C2
45 CH2(ADCC/CDC nulo) CH3 CH1) y TSC053 (G19-4 CH2(ADCC/CDC nulo) CH3 Cκ(YAE)). El polipéptido de cadena única TSC051 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv P2C2 (anti-CD79), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano (ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano y CH1 IgG1 humano. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC051 se determinan en SEQ ID NO: 798 y 816, respectivamente.

El heterodímero de polipéptidos bivalente TSC057 comprende los polipéptidos de cadena única TSC052 (5D5
50 CH2(ADCC/CDC nulo) CH3 CH1) y TSC053 (G19-4 CH2(ADCC/CDC nulo) CH3 Cκ(YAE)). El polipéptido de cadena única TSC052 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv 5D5 (anti-cMet), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano (ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano y CH1 IgG1 humano. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC052 se determinan en SEQ ID NO: 799 y 817, respectivamente.

El heterodímero de polipéptidos bivalente TSC078 comprende los polipéptidos de cadena única TSC049 (HD37
55 CH2(ADCC/CDC nulo) CH3 CH1) y TSC076 (OKT3 CH2(ADCC/CDC nulo) CH3 Cκ(YAE)). El polipéptido de cadena única TSC076 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv OKT3 (anti-CD3), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano (ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano y Cκ humano (YAE). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC076 se determinan en SEQ ID NO: 802 y 820, respectivamente.

El heterodímero de polipéptidos bivalente TSC079 comprende los polipéptidos de cadena única TSC049 (HD37 CH2(ADCC/CDC nulo) CH3 CH1) y TSC077 (Nuvion CH2(ADCC/CDC nulo) CH3 Cκ(YAE)). El polipéptido de cadena única TSC077 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv Nuvion (anti-CD3), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano (ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano y Cκ humano (YAE). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC077 se determinan en SEQ ID NO: 803 y 821, respectivamente.

El heterodímero de polipéptidos trivalente TSC080 comprende los polipéptidos de cadena única TSC001 (HD37 CH2 CH3 CH1) y TSC064 (G19-4 CH2 CH3 Cκ(YAE) H75 Met021). El polipéptido de cadena única TSC064 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv G19-4 (anti-CD3), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano, Cκ humano (YAE), conector H75 y Met021 (anti-c-Met) scFv (con los tres restos de serina en el extremo C suprimidos). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC064 se determinan en SEQ ID NO: 801 y 819, respectivamente.

El heterodímero de polipéptidos bivalente TSC099 comprende los polipéptidos de cadena única TSC049 (HD37 CH2(ADCC/CDC nulo) CH3 CH1) y TSC097 (4C04 CH2(ADCC/CDC nulo) CH3 Cκ(YAE)). El polipéptido de cadena única TSC097 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv 4C04 (anti-RON), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano (ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano y Cκ humano (YAE). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC097 se determinan en SEQ ID NO: 808 y 826, respectivamente.

El heterodímero de polipéptidos bivalente TSC100 comprende los polipéptidos de cadena única TSC049 (HD37 CH2(ADCC/CDC nulo) CH3 CH1) y TSC093 (CRIS7 CH2(ADCC/CDC nulo) CH3 Cκ(YAE)). El polipéptido de cadena única TSC093 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv CRIS7 (anti-CD3), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano (ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano y Cκ humano (YAE). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC093 se determinan en SEQ ID NO: 804 y 822, respectivamente.

El heterodímero de polipéptidos bivalente TSC101 comprende los polipéptidos de cadena única TSC049 (HD37 CH2(ADCC/CDC nulo) CH3 CH1) y TSC094 (OKT3-M CH2(ADCC/CDC nulo) CH3 Cκ(YAE)). El polipéptido de cadena única TSC094 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv OKT3-M (Micromet variante anti-CD3), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano (ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano, Cκ humano (YAE). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC094 se determinan en SEQ ID NO: 805 y 823, respectivamente.

El heterodímero de polipéptidos bivalente TSC102 comprende los polipéptidos de cadena única TSC049 (HD37 CH2(ADCC/CDC nulo) CH3 CH1) y TSC095 (BMA031 CH2(ADCC/CDC nulo) CH3 Cκ(YAE)). El polipéptido de cadena única TSC095 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv BMA031 (anti-TCR), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano (ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano, Cκ humano (YAE). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC095 se determinan en SEQ ID NO: 806 y 824, respectivamente.

Las moléculas del heterodímero de polipéptidos se expresaron y purificaron de acuerdo con el Ejemplo 1.

40 EJEMPLO 7

PROLIFERACIÓN DE LINFOCITOS T DEPENDIENTE DE LA DIANA POR HETERODÍMEROS DE POLIPÉPTIDOS

Para comparar la efectividad de diferentes moléculas de heterodímero de polipéptidos biespecíficas al inducir la activación y proliferación de linfocitos T dependientes de la diana, se compararon tres moléculas biespecíficas diferentes (TSC054, TSC078 y TSC079 tal como se describe en el Ejemplo 6) con un dominio de unión anti-CD19 común (HD37) y tres dominios de unión anti-CD3 diferentes (G19-4 para TSC054, OKT3 para TSC078, HuM291 para TSC079). Como control positivo, se preparó también una molécula de acoplamiento con linfocitos T biespecífica (BiTE) conocida como bsc19x3 (véase patente de EE.UU. 7.635.472). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos para bsc19x3 se determinan en SEQ ID NO: 809 y 827, respectivamente. La transfección temporal en células 293 humanas produjo 2,33 µg/mL de proteínas para TSC054, 0,67 µg/mL de proteínas para TSC078 y 3,5 µg/mL para TSC079.

Se obtuvieron células de linfoma de Burkitt Daudi (CD19⁺) y células de carcinoma de mama MDA-MB-453 (CD19⁻) a partir de ATCC (Manassas, VA) y se cultivaron de acuerdo con el protocolo proporcionado. Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de sangre humana usando gradientes de ficol estándar. Se lavaron las células aisladas en tampón salino. Se aislaron además linfocitos T usando un kit de aislamiento de linfocitos T Pan Kit II de Miltenyi Biotec (Bergisch Gladbach, Alemania) usando el protocolo del fabricante (véase también Ejemplo 5 para más información).

Se evaluó la proliferación mediante marcados de poblaciones aisladas de PBMC o linfocitos T con éster de succinimidilo de diacetato de carboxifluoresceína (CFSE). Se sembraron en placa PBMC o linfocitos T marcados con CFSE en placas de 96 pocillos con fondo en U a 150.000 ó 100.000 células/pocillo, respectivamente, con diversos números de células tumorales, para conseguir proporciones entre linfocitos T y células tumorales de 10:1 a 3:1. Se añadieron a las mezclas de células concentraciones de moléculas de prueba comprendidas entre 8 nM y 0,08 pM en un total de 200 µL/pocillo en medio RPMI 1640 suplementado con suero humano o bovino al 10%, piruvato de sodio y aminoácidos no esenciales. Se incubaron las placas a 37°C, CO₂ al 5% en incubadoras humidificadas. Después de 3 días, se marcaron las células con anticuerpos para análisis por citometría de flujo. Se marcaron las células y se lavaron en sus placas originales para reducir al mínimo las pérdidas de células durante las transferencias, y todo el marcado se realizó en tampón salino con albúmina sérica bovina al 0,2%. En primer lugar, se preincubaron las células con 100 µg/ml de IgG humana a temperatura ambiente durante 15 min. Posteriormente, se incubaron las células con una mezcla (volumen total 50 µL) de los siguientes anticuerpos marcados con colorante: CD5-PE, CD4-APC, CD8-Pacific Blue, CD25-PE-Cy7, así como 7-amino actinomicina D (en lo sucesivo, 7AAD) durante 40 min. Se lavaron las placas dos veces, se resuspendieron en volúmenes de 80 a 120 µL y se pasaron inmediatamente en un citómetro de flujo BD LSR II para adquirir el 80% del contenido de cada pocillo. Se analizaron los archivos de muestra usando software FlowJo para calcular los porcentajes y números de células que se habían sometido al menos a una división celular, de acuerdo con su perfil de CFSE, mediante activación secuencial en linfocitos T CD4+ o CD8+ activados o vivos (7AAD-, CD5+ CD25+ CD4+ o 7AAD-CD5+ CD25+ CD8+, respectivamente). Los valores medios y las desviaciones típicas se calcularon usando software Microsoft Excel. Los gráficos se representaron usando Microsoft Excel o Graphpad Prism.

El análisis de las poblaciones de CD4+ y CD8+ vivos de células Daudi o células MDA-MB-453 tratadas con PBMC enteras (Figuras 10A-10D) reveló un aumento significativo en el número total de células y en el porcentaje de células en proliferación en presencia de células Daudi que muestran el antígeno CD19 diana (Figuras 10A, 10B), pero ausencia de proliferación significativa en presencia de células MDA-MB-453 que crecían de l antígeno CD19 (Figuras 10C, 10D). Se observó cierta proliferación en un nivel inferior con las células MDA-MB-453 y PBMC enteras, dado que estaban presentes linfocitos B (CD19+) en las PBMC, pero la proliferación global se redujo enormemente en comparación. Esta selectividad se observó también con linfocitos T aislados. La proliferación fue mayor para linfocitos T CD8+ que para linfocitos T CD4+ en presencia de células Daudi o células MDA-MB-453 tratadas con PBMC (Figura 10A-10D), y la proliferación inducida por TSC078 (HD37xOKT3) fue mayor generalmente para todas las concentraciones que la respuesta inducida por TSC054 (HD37xG19-4) o TSC079 (HD37 x HuM291) (Figuras 10A-10D). La proliferación inducida de linfocitos T CD4+ fue menor en todos los casos para TSC054, TSC078 y TSC079 que la bsc19x3 BiTE (Figura 10A), aunque TSC078 y TSC079 mostraron superior inducción de proliferación de linfocitos CD8+ a menores concentraciones (por ejemplo 5 pM) que la molécula BiTE (Figura 10B).

EJEMPLO 8

CITOTOXICIDAD DE LINFOCITOS T REDIRIGIDA POR HETERODÍMEROS DE POLIPÉPTIDOS

Para comparar la efectividad de diferentes moléculas de heterodímero de polipéptidos biespecíficas en la inducción de citotoxicidad de linfocitos T dependientes de la diana, se compararon cuatro moléculas biespecíficas diferentes en un ensayo de liberación de cromo (⁵¹Cr). Se sometieron a ensayo tres moléculas biespecíficas diferentes (TSC054, TSC078, TSC079, tal como se describe en el Ejemplo 6) con un dominio de unión anti-CD19 común (HD37) y tres dominios de unión anti-CD3 diferentes (G19-4 para TSC054, OKT3 para TSC078, HuM291 para TSC079) junto con una cuarta molécula biespecífica (S0268, descrita en el Ejemplo 4) con un dominio de unión anti-ROn (4C04) y un dominio de unión anti-CD3 (G19-4). La transfección temporal en células 293 humanas produjo aproximadamente 2,33 µg/mL de proteínas para TSC054, aproximadamente 0,67 µg/mL de proteínas para TSC078 y aproximadamente 3,5 µg/mL de proteínas para TSC079.

Se obtuvieron células de linfoma de Burkitt Daudi (CD19+, ROn-) y células BxPC-3 (CD19-, ROn+) a partir de ATCC (Manassas, VA) y se cultivaron de acuerdo con el protocolo proporcionado. Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de sangre humana usando gradientes de ficol estándar. Se lavaron las células aisladas en tampón salino. Se aislaron además linfocitos T usando un kit de aislamiento de linfocitos T Pan Kit II de Miltenyi Biotec (Bergisch Gladbach, Alemania) usando el protocolo del fabricante (véase también Ejemplo 5 para más información).

Se evaluó la citotoxicidad mediante un ensayo de liberación de ⁵¹Cr. Se trataron aproximadamente 5 x 10⁶ células Daudi o BxPC-3 con 0,3 mCi de ⁵¹Cr y se incubó durante 75 minutos a 37°C. Después de 75 minutos, se lavaron las

- células 3 veces con medio (RPMI + 10% FBS) y se resuspendieron en 11,5 mL de medio. A partir de esta suspensión, se dispensaron 50 µL por pocillo en placas de fondo en U de 96 pocillos (aproximadamente 20.000 células/pocillo). Se añadieron concentraciones de moléculas bispecíficas comprendidas entre 10 nM y 0,1 pM a la diana (células Daudi, BxPC-3), llevando el volumen total a 100 µL/pocillo. Se incubaron las células diana a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después se añadieron 100 µL de linfocitos T aislados (aproximadamente 200.000) para llevar a la proporción entre linfocitos T y células diana a 10:1. Se añadieron 50 µL de NP-40 al 0,8% a un pocillo de control que contenía células diana, se dejó durante 15 minutos, y después se añadieron 100 µL de medio para proporcionar un control de lisis total.
- 10 Se incubaron las placas durante 4 horas, se centrifugó a 1.500 rpm durante 3 minutos, y se transfirieron 25 µL de sobrenadante desde cada pocillo al pocillo correspondiente de una muestra Luma de 96 pocillos. Se dejó que las placas de muestra se secan al aire en una campana de seguridad química durante 18 horas, y después se leyó la radiactividad en un contador de centelleo Topcount usando un protocolo estándar.
- 15 El análisis de los datos de citotoxicidad mostró falta de citotoxicidad fuera de la diana en las células Daudi (RON-) a partir de la molécula bispecífica dirigida anti-RON S0268 (Figura 11A). De forma similar, se produjo una ausencia de citotoxicidad directa observada a partir del tratamiento de células Daudi con TSC054 en ausencia de linfocitos T (Figura 11A). Sin embargo, se observó una acusada citotoxicidad dirigida a linfocitos T con las células Daudi en presencia de linfocitos T y una molécula bispecífica dirigida anti-CD19 (TSC054), alcanzando una lisis máxima a una concentración de entre 10 y 100 pM (Figura 11A). De forma similar, usando un segundo donador de linfocitos T (Figura 11B), no se observó citotoxicidad fuera de la diana de las células BxPC-3 (CD19-) a partir de las moléculas bispecíficas dirigidas CD19-TSC054, TSC078 o TSC079, o la BiTE bsc19x3 dirigida a CD19. La molécula bispecífica S0268 dirigida anti-RON indujo citotoxicidad en células BxPC-3 (RON+), alcanzando un máximo entre 10 y 100 pM (Figura 11B).

25

EJEMPLO 9

MODULACIÓN DE PROLIFERACIÓN DE LINFOCITOS T DEPENDIENTE DE LA DIANA POR HETERODÍMEROS DE POLIPÉPTIDOS CON SECUENCIAS BISAGRA ALTERADAS

30

Para comparar la efectividad de diferentes moléculas de heterodímero de polipéptidos bispecíficas con secuencias bisagra alteradas al inducir la activación y proliferación de linfocitos T dependientes de la diana, se compararon seis heterodímeros bispecíficos diferentes (TSC100, TSC127, TSC165, TSC166, TSC167 y TSC168 con un dominio de unión anti-CD19 común (HD37), un dominio de unión anti-CD3 común (Cris7) y cinco construcciones de bisagra diferentes (bisagra SCC-P IgG1 para TSC100 y TSC127, bisagra IgA2 sin el primer resto Val unido a una bisagra central IgG1 humana para TSC165, bisagra SSS-P IgG1 unida a una bisagra central IgG1 humana para TSC166, una parte de bisagra IgG3 mutada unida a una bisagra central IgG1 para TSC167, y el dominio CH2 IgM sin la primera Val unida a una bisagra central IgG1 para TSC168).

- 40 Más específicamente, el heterodímero bispecífico TSC100 es tal como se describe en el Ejemplo 6.

El heterodímero bispecífico TSC127 comprende los polipéptidos de cadena única TSC125 (Cris7 CH2(ADCC/CDC nulo) CH3 CH1) y TSC096 (HD37 CH2(ADCC/CDC nulo) CH3 Ck(YAE)). El polipéptido de cadena única TSC125 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv Cris7 humanizada (anti-CD3), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano (ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano y CH1 IgG1 humano. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC125 se determinan en SEQ ID NO: 865 y 874, respectivamente. El polipéptido de cadena única TSC096 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv HD37 (anti-CD19), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano (ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano y Ck humano (YAE). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC096 se determinan en SEQ ID NO: 807 y 825, respectivamente.

50

El heterodímero bispecífico TSC165 comprende los polipéptidos de cadena única TSC157 (Cris7 IgA2UH CH2 (ADCC/CDC nulo) CH3 CH1) y TSC161 (HD37 IgA2UH CH2 (ADCC/CDC nulo) CH3 Ck(YAE)). El polipéptido de cadena única TSC157 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv Cris7 humanizada (anti-CD3), bisagra IgA2 humana sin la primera Val unida con una bisagra central IgG1 humana, CH2 IgG1 humano (ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano y CH1 IgG1 humano. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC157 se determinan en SEQ ID NO: 866 y 875, respectivamente. El polipéptido de cadena única TSC161 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv HD37 (anti-CD19), bisagra IgA2 humana sin la primera Val unida con una bisagra central IgG1 humana, CH2 IgG1 humano (ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano y Ck humano (YAE). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC161 se determinan en SEQ ID NO: 870 y 879, respectivamente. La secuencia de

55

aminoácidos de la bisagra usada en TSC157 y TSC161 se determina en SEQ ID NO: 748.

El heterodímero biespecífico TSC166 comprende el polipéptido de cadena única TSC158 (Cris7 IgG1miniUH CH2 (ADCC/CDC nulo) CH3 CH1) y TSC162 (HD37 IgG1miniUH CH2 (ADCC/CDC nulo) CH3 Cκ(YAE)). El polipéptido de cadena única TSC158 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv Cris7 humanizada (anti-CD3), bisagra SSC-P IgG1 humana unida con una bisagra central IgG1 humana, CH2 IgG1 humano (ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano y CH1 IgG1 humano. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC158 se determinan en SEQ ID NO: 867 y 876, respectivamente. El polipéptido de cadena única TSC162 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv HD37 (anti-CD19), bisagra SSC-P IgG1 humana unida con una bisagra central IgG1 humana, CH2 IgG1 humano (ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano y Cκ humano (YAE). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC162 se determinan en SEQ ID NO: 871 y 880. La secuencia de aminoácidos de la bisagra usada en TSC158 y TSC162 se determina en SEQ ID NO: 750.

El heterodímero biespecífico TSC167 comprende el polipéptido de cadena única TSC159 (Cris7 IgG3UH CH2 (ADCC/CDC nulo) CH3 CH1) y TSC163 (HD37 IgG3UH CH2 (ADCC/CDC nulo) CH3 Cκ(YAE)). El polipéptido de cadena única TSC159 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv Cris7 humanizada (anti-CD3), una parte de bisagra IgG3 humana mutada unida con una bisagra central IgG1 humana, CH2 IgG1 humano (ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano y CH1 IgG1 humano. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC159 se determinan en SEQ ID NO: 868 y 877, respectivamente. El polipéptido de cadena única TSC163 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv HD37 (anti-CD19), una parte de bisagra IgG3 humana mutada unida con una bisagra central IgG1 humana, CH2 IgG1 humano (ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano y Cκ humano (YAE). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC163 se determinan en SEQ ID NO: 872 y 881. La secuencia de aminoácidos de la bisagra usada en TSC159 y TSC163 se determina en SEQ ID NO: 751.

El heterodímero biespecífico TSC168 comprende el polipéptido de cadena única TSC160 (Cris7 IgMCH2UH CH2 (ADCC/CDC nulo) CH3 CH1) y TSC164 (HD37 IgMCH2UH CH2 (ADCC/CDC nulo) CH3 Cκ(YAE)). El polipéptido de cadena única TSC160 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv Cris7 humanizada (anti-CD3), CH2 IgM humano sin la primera Val unida con una bisagra central IgG1 humana, CH2 IgG1 humano (ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano y CH1 IgG1 humano. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC160 se determinan en SEQ ID NO: 869 y 878, respectivamente. El polipéptido de cadena única TSC164 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv HD37 (anti-CD19), CH2 IgM humano sin la primera Val unida con una bisagra central IgG1 humana, CH2 IgG1 humano (ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano y Cκ humano (YAE). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC164 se determinan en SEQ ID NO: 873 y 882. La secuencia de aminoácidos de la bisagra usada en TSC160 y TSC164 se determina en SEQ ID NO: 759.

Como control positivo, se preparó también una molécula de acoplamiento con linfocitos T biespecífica (BiTE) conocida como bsc19x3 (véase patente de EE.UU. 7.635.472). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos para bsc19x3 se determinan en SEQ ID NO: 809 y 827, respectivamente.

La transfección temporal en células 293 humanas produjo 3,2 µg de proteínas/mL de cultivo para TSC100, 6,1 µg de proteínas/mL de cultivo para TSC127, 4,8 µg de proteínas/mL de cultivo para TSC165, 6,2 µg de proteínas/mL de cultivo para TSC166, 6,4 µg de proteínas/mL de cultivo para TSC167 y 6,4 µg/mL de proteínas para TSC168.

Se obtuvieron células de linfoma de Burkitt Daudi (CD19⁺) y células de carcinoma de próstata C4-2 (CD19⁻) a partir de ATCC (Manassas, VA) y MD Anderson Cancer Center (Houston, TX) y se cultivaron de acuerdo con el protocolo proporcionado. Se aislaron linfocitos T usando un kit de aislamiento de linfocitos T Pan Kit II de Miltenyi Biotec (Bergisch Gladbach, Alemania) usando el protocolo del fabricante (véase también Ejemplo 5 para más información).

Se evaluó la proliferación mediante marcado de poblaciones de linfocitos T aisladas con éster de succinimidilo de diacetato de carboxifluoresceína (CFSE). Se sembraron en placa linfocitos T marcados con CFSE en placas de 96 pocillos con fondo en U a 100.000 células/pocillo, con 10.000 células tumorales/pocillo, para conseguir una proporción entre linfocitos T y células tumorales de 10:1. Se añadieron concentraciones de moléculas de prueba comprendidas entre 5 nM y 0,005 pM a las mezclas de células en un total de 200 µL/pocillo en medio RPMI 1640 suplementado con suero humano o bovino al 10%, piruvato de sodio y aminoácidos no esenciales. Se incubaron las placas a 37°C, CO₂ al 5% en incubadoras humidificadas. Después de 3 días, se marcaron las células con anticuerpos para análisis por citometría de flujo. Se marcaron las células y se lavaron en sus placas originales para reducir al mínimo las pérdidas de células durante las transferencias, y todo el marcado se realizó en tampón salino con albúmina sérica bovina al 0,2%. En primer lugar, se preincubaron las células con 100 µg/ml de IgG humana a temperatura ambiente durante 15 min. Posteriormente, se incubaron las células con una mezcla (volumen total 50

μL) de los siguientes anticuerpos marcados con colorante: CD5-PE, CD4-APC, CD8-Pacific Blue, CD25-PE-Cy7, así como 7-amino actinomicina D (en lo sucesivo 7AAD) durante 40 minutos. Se lavaron las placas dos veces, se resuspendieron en volúmenes de 80 a 120 μL y se pasaron inmediatamente en un citómetro de flujo BD LSR II para adquirir el 80% del contenido de cada pocillo. Se analizaron los archivos de muestra usando software FlowJo para

5 calcular los porcentajes y números de células que se habían sometido al menos a una división celular, de acuerdo con su perfil de CFSE, mediante activación secuencial en linfocitos T CD4+ o CD8+ vivos activados (7AAD-, CD5+ CD25+ CD4+ o 7AAD-CD5+ CD25+ CD8+, respectivamente). Los valores medios y las desviaciones típicas se calcularon usando software Microsoft Excel. Los gráficos se representaron usando Microsoft Excel o Graphpad Prism.

10

El análisis de poblaciones de CD4+ y CD8+ en vivo de células Daudi o células C4-2 tratadas con linfocitos T aislados revelaron un aumento significativo en el número total de células y en el porcentaje de células en proliferación en presencia de células Daudi que muestran el antígeno CD19 diana, pero ausencia de proliferación significativa en presencia de células C4-2 que carecían del antígeno CD19 (Figura 12). La proliferación de CD8+ células fue muy

15 similar para moléculas biespecíficas con la bisagra IgG1 por omisión (TSC100) así como con bisagras más largas (TSC166, TSC167, TSC168). Se observó una proliferación de CD8+ ligeramente superior a bajas concentraciones con la molécula biespecífica con la bisagra superior IgA2 más corta (TSC165). De forma similar, se observaron diferencias más marcadas con proliferación de células CD4+, donde la molécula que contenía la bisagra IgA2 más corta (TSC165) mostró mayor proliferación como concentraciones máximas que la bisagra IgG1 estándar (TSC100),

20 y las moléculas con bisagras más largas (TSC166, TSC167, TSC168) mostraron menor proliferación.

Para confirmar la actividad diferencial de la bisagra IgA2, se llevó a cabo un segundo experimento de proliferación con una valoración para menores concentraciones de proteínas (Figura 13), comparando la molécula biespecífica que contenía la bisagra IgA2 (TSC165) con dos lotes de producción diferentes de una molécula biespecífica que

25 presentaba la bisagra IgG1 por omisión (TSC127) y la molécula bsc19x3 BiTE. De forma similar al experimento anterior, se observó menos variación con proliferación de células CD8+, con TSC165 mostrando una inducción de proliferación comparable o superior que bsc19x3, que a su vez mostró una proliferación comparable o ligeramente superior que TSC127. De nuevo, de forma similar al experimento anterior, estas tendencias se repitieron de una forma aumentada con la proliferación de células CD4+, donde TSC165 y bsc19x3 mostraron una proliferación

30 comparable, que a su vez era apreciablemente mayor que la de TSC127.

EJEMPLO 10

MODULACIÓN DE CITOTOXICIDAD DE LINFOCITOS T RE-DIRIGIDA POR HETERODÍMEROS DE POLIPÉPTIDOS CON SECUENCIAS BISAGRA ALTERADAS

Para comparar la efectividad de cambio de la composición de bisagra en moléculas de heterodímero de polipéptidos biespecíficas en la inducción de citotoxicidad de linfocitos T dependiente de la diana, se compararon cinco moléculas biespecíficas diferentes en un ensayo de liberación de cromo (⁵¹Cr). Se compararon cinco moléculas biespecíficas

40 diferentes (TSC100, TSC165, TSC166, TSC167 y TSC168, tal como se describe en el Ejemplo 9) con un dominio de unión anti-CD19 común (HD37), un dominio de unión anti-CD3 común (Cris7) y cinco construcciones de bisagra diferentes (bisagra SCC-P IgG1 para TSC100 y TSC127, bisagra IgA2 sin la primera Val unida a una bisagra central IgG1 humana para TSC165, bisagra SSS-P IgG1 unida a una bisagra central IgG1 humana para TSC166, una parte de bisagra IgG3 mutada unida a una bisagra central IgG1 humana para TSC167 y el dominio CH2 IgM sin la primera

45 Val unida a una bisagra central IgG1 humana para TSC168).

Se obtuvieron células de linfoma de Burkitt Daudi (CD19⁺, RON-) a partir de ATCC (Manassas, VA) y se cultivaron de acuerdo con el protocolo proporcionado. Se aislaron linfocitos T usando un kit de aislamiento de linfocitos T Pan Kit II de Miltenyi Biotec (Bergisch Gladbach, Alemania) usando el protocolo del fabricante (véase también Ejemplo 5

50 para más información).

Se evaluó la citotoxicidad mediante un ensayo de liberación de ⁵¹Cr. Se trataron aproximadamente 5 x 10⁶ células Daudi con 0,3 mCi de ⁵¹Cr y se incubó durante 75 minutos a 37°C. Después de 75 minutos, se lavaron las células 3 veces con medio (RPMI + FBS al 10%) y se resuspendieron en 11,5 mL de media. A partir de esta suspensión, se dispensaron 50 μL por pocillo en placas de fondo en U de 96 pocillos (aproximadamente 20.000 células/pocillo). Se

55 añadieron concentraciones de moléculas biespecíficas comprendidas entre 10 nM y 0,1 pM a la diana (Daudi) células, llevando el volumen total a 100 μL/pocillo. Se incubaron las células diana a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación se añadieron 100 μL de linfocitos T aislados (aproximadamente 200.000) para llevar la proporción entre linfocitos T y células diana a 10:1. Se añadieron 50 μL, de NP-40 al 0,8% a un pocillo de control que

contenía células diana, se dejó durante 15 minutos, a continuación se añadieron 100 μ L de medio para proporcionar un control de lisis total.

Se incubaron las placas durante 4 horas, se centrifugó a 1.500 rpm durante 3 minutos y se transfirieron 25 μ L de sobrenadante desde cada pocillo al pocillo correspondiente de una placa de muestra Luna de 96 pocillos. Se dejó que las placas de muestra se secaran al aire en una campana de seguridad química durante 18 horas, y después se leyó la radiactividad en un contador de centelleo Topcount usando un protocolo estándar.

El análisis de los datos de citotoxicidad mostró una intensa citotoxicidad dirigida a linfocitos T con las células Daudi en presencia de linfocitos T y las moléculas biespecíficas dirigidas anti-CD19 (TSC100-TSC168), para alcanzar una lisis máxima a una concentración de entre 5 y 50 pM (Figura 14). De manera similar a las tendencias observadas en el Ejemplo 9, la molécula biespecífica con una región bisagra superior IgA2 (TSC165) mostró una citotoxicidad comparable o mayor a la de la molécula con la región bisagra superior IgG1 estándar (TSC100), mientras que las moléculas con regiones bisagra superiores más largas (TSC166, TSC167, TSC168) fueron menos potentes en la inducción de citotoxicidad.

EJEMPLO 11

HETERODÍMEROS BIESPECÍFICOS CON VARIACIONES DE LOS CONECTORES CH3-CH1 Y CH3-Ck

Se prepararon los siguientes heterodímeros biespecíficos con variaciones de conectores CH3-CH1 y CH3-Ck:

El heterodímero biespecífico TSC151 comprende los polipéptidos de cadena única TSC145 y TSC148. El polipéptido de cadena única TSC145 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv Cris7 humanizada (anti-CD3), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 humano (ADCC/CDC nulo), CH3 humano y CH1 IgG1 humano. El CH3 humano y el CH1 IgG1 humano están unidos por un conector que tiene la secuencia GGGSS (SEQ ID NO: 847). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC145 se determinan en SEQ ID NO: 853 y 859, respectivamente. El polipéptido de cadena única TSC148 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv HD37 (anti-CD19), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 humano (ADCC/CDC nulo), CH3 humano y Ck humano (YAE). El CH3 humano y el Ck humano (YAE) están unidos con un conector que tiene la secuencia GGGR (SEQ ID NO: 850) donde R puede verse alternativamente como la primera arginina de Ck humano (YAE). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC148 se determinan en SEQ ID NO: 856 y 862, respectivamente.

El heterodímero biespecífico TSC152 comprende los polipéptidos de cadena única TSC146 y TSC149. El polipéptido de cadena única TSC146 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv Cris7 humanizada (anti-CD3), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 humano (ADCC/CDC nulo), CH3 humano y CH1 IgG1 humano. El CH3 humano y el CH1 IgG1 humano están unidos por un conector que tiene la secuencia SYSPNS (SEQ ID NO: 848). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC146 se determinan en SEQ ID NO: 854 y 860, respectivamente. El polipéptido de cadena única TSC149 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv HD37 (anti-CD19), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 humano (ADCC/CDC nulo), CH3 humano y Ck humano (YAE). El CH3 humano y el Ck humano (YAE) están unidos con un conector que tiene la secuencia SYSPNSR (SEQ ID NO: 851) donde R puede verse alternativamente como la primera arginina de Ck humano (YAE). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC149 se determinan en SEQ ID NO: 857 y 863, respectivamente.

El heterodímero biespecífico TSC153 comprende los polipéptidos de cadena única TSC147 y TSC150. El polipéptido de cadena única TSC147 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv Cris7 humanizada (anti-CD3), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 humano (ADCC/CDC nulo), CH3 humano y CH1 IgG1 humano. El CH3 humano y el CH1 IgG1 humano están unidos por un conector que tiene la secuencia SSLNTPNS (SEQ ID NO: 849). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC147 se determinan en SEQ ID NO: 855 y 861, respectivamente. El polipéptido de cadena única TSC150 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv HD37 (anti-CD19), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 humano (ADCC/CDC nulo), CH3 humano y Ck humano (YAE). El CH3 humano y el Ck humano (YAE) están unidos con un conector que tiene la secuencia SSLNTPNSR (SEQ ID NO: 852) donde R puede verse alternativamente como la primera arginina de Ck humano (YAE). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de TSC150 se determinan en SEQ ID NO: 858 y 864, respectivamente.

Los heterodímeros biespecíficos anteriores se expresaron de acuerdo con el Ejemplo 1. Se obtuvieron los siguientes niveles de expresión: 9,2 μ g de proteínas/ml de cultivo para TSC151, 11,2 μ g de proteínas/ml de cultivo para TSC152 y 14,7 μ g de proteínas/ml de cultivo para TSC153. En comparación, se obtuvieron aproximadamente 6 μ g de proteínas/ml de cultivo para heterodímeros con un conector CH3-CH1 y CH3-Ck que tiene la secuencia de

aminoácidos KSR (SEQ ID NO: 846).

Las diversas realizaciones descritas anteriormente pueden combinarse para proporcionar realizaciones adicionales. Los aspectos de las realizaciones pueden modificarse en caso necesario para emplear conceptos de las diversas
5 patentes, solicitudes y publicaciones con el fin de proporcionar más realizaciones adicionales.

Estos y otros cambios pueden realizarse en las realizaciones a la luz de la descripción detallada anterior. En general, en las siguientes reivindicaciones, los términos usados no deben entenderse como limitativos de las realizaciones específicas divulgadas en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, sino que debe entenderse que incluyen
10 todas las realizaciones posibles junto con el alcance completo de equivalentes para los cuales se establecen las reivindicaciones. En consecuencia, las reivindicaciones no están limitadas por la descripción.

REIVINDICACIONES

1. Un heterodímero de polipéptidos, que comprende:
- 5 (a) un primer polipéptido de cadena única (SCP-I) que comprende de uno a cuatro dominios de unión que se unen específicamente a entre un a y c uatro di anas, una b isagra (H-I), un do minio d e het erodimerización d e inmunoglobulinas (HD-I) y un dominio CH2 y CH3 de inmunoglobulinas de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD o cualquier combinación de las mismas (CH2CH3-I); y
- 10 (b) un segundo polipéptido de cadena única (SCP-II) que comprende de cero a cuatro dominios de unión que se unen e específicamente a entre c ero y c uatro d ianas, una b isagra (H-II), un dominio de het erodimerización d e inmunoglobulinas (HD-II) y un dominio CH2 y CH3 de inmunoglobulinas de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD o cualquier combinación de las mismas (CH2CH3-II),
- 15 donde
- (i) el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas del primer polipéptido de cadena única (HD-I) y el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas del segundo polipéptido de cadena única (HD-II) se as ocian preferentemente entre sí para formar un heterodímero de polipéptidos formado por el primer polipéptido de cadena
- 20 única (SCP-I) y el segundo polipéptido de cadena única (SCP-II),
- (1) el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas del primer polipéptido de cadena única (HD-I) comprende una primera región CH1 de inmunoglobulinas, y el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas del segundo polipéptido de cadena única (HD-II) comprende una primera región CL de inmunoglobulinas, o
- 25 (2) el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas del primer polipéptido de cadena única (HD-I) comprende una primera región CL de inmunoglobulinas, y el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas del segundo polipéptido de cadena única (HD-II) comprende una primera región CH1 de inmunoglobulinas; y
- (ii) donde la primera región CL de inmunoglobulinas es una región C_k de inmunoglobulinas humana alterada con uno
- 30 o más aminoácidos de una región C_k humana natural sustituida en N29, N30, Q52, V55, T56, S68 o T70,
- Siempre que el het erodímero de po lipéptidos comprenda al menos dos dominios de unión que s e un en específicamente al menos a dos d ianas diferentes.
- 35 2. El heterodímero de polipéptidos de acuerdo con la reivindicación 1, donde los dominios de unión son polipéptidos Fv de cadena única (scFv).
3. El het erodímero de polipéptidos de a cuerdo con l a r eivindicación 1, donde el het erodímero d e polipéptidos comprende dos dominios de unión (BD1 y BD2), donde preferentemente el primer dominio de unión
- 40 (BD1) está en el primer polipéptido de cadena única (SCP-I) y el segundo dominio de unión (BD2) está en el segundo polipéptido de cadena única (SCP-II).
4. El heterodímero de polipéptidos de acuerdo con la reivindicación 3, donde el primer dominio de unión (BD1) está en el extremo amino en el CH2CH3-I del primer polipéptido de cadena única, y el segundo dominio de
- 45 unión (BD2) está en el extremo amino en el CH2CH3-II del segundo polipéptido de cadena única.
5. El het erodímero de p olipéptidos de a cuerdo c on l a reivindicación 1 ó 2, donde el het erodímero de polipéptidos comprende tres dominios de unión (BD1, BD2 y BD3).
- 50 6. El het erodímero de polipéptidos de a cuerdo con l a r eivindicación 1, donde el het erodímero d e polipéptidos comprende cuatro dominios de unión (BD1, BD2, BD3 y BD4), donde preferentemente HD-I y CH2CH3-I están dispuestos entre BD1 y BD2, y HD-II y CH2CH3-II están dispuestos entre BD3 y BD4.
7. El het erodímero de p olipéptidos de a cuerdo c on l a reivindicación 1 ó 2, donde el het erodímero de
- 55 polipéptidos comprende de cinco a ocho dominios de unión.
8. El het erodímero d e polipéptidos de a cuerdo con cualquiera de l as reivindicaciones 1 a 7, donde al menos uno de los dominios de unión se une específicamente a, o es un antagonista de, un complejo TCR, TCR α , TCR β , CD3 γ , CD3 δ , CD3 ϵ , CD28, CD79b, hiper-IL-6, mono-IL-10, CD86, CD20, PSMA, CD19, HLA-DR, Ron, c-Met,

CEACAM-6, LIGHT, GITRL, CD40, PDL1, PDL2, HVEM, LTBR, EGFR, EGFRvIII, ErbB2, ErbB3, ErbB4, IGF1R, EphA2, PDGFR, VEGFR1-4, angiopoyetina 2, CD64, CD32A, CD16, CD71, TNFR1, TNFR2, TWEAKR, TACI, BAFF-R, BCMA, FAS, CD32B, CD21, CD22, CD30, CD33, CD37, CD38, CD70, TNF α , IL-6, hiper-IL-6, IL-2, IL-1, IL-7, IL-8, IL-17A/C, IP-10, IFN γ , IFN α , RANKL, FASL, TGF β , IL10, IL17A/F, CSF2, IGF1, IGF2, BLyS/APRIL, HGF, MSP, EGF
 5 (incluyendo epirregulina, herrregulina, β -regulina, neurregulina), HIF-1 α , VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TNF α , Wnt, sHH, TGF β , PDGF, TWEAK, EpCAM, CEA, PCTA-1, STEAP-1, PSCA, ALCAM (CD166), EphA2, CD151, CA-125, MU C-1, MA GE-1, TR OP2, CCR 5, HE R-3, HE R-4, E GFR, CE A, MUC2, MU C3, MU C4, MU C5_{AC}, MU C5_b, MUC7, β hCG, Lew is-Y, gangliósido GD3, 9-O-acetil-GD3, G M2, G lobo H , fucosil GM1, Poli SA, G D2, carbohidrasa IX (MN/CA IX), CD44v6, Sonic Hedgehog (Shh), Wue-1, antígeno de células plasmáticas, IgE (ligada
 10 a membrana), proteoglicano de sulfato de condroitina asociado a melanoma (MCSP), CCR8, precursor de TNF-alfa, STEAP, mesotelina, antígeno A33, antígeno de células madre de próstata (PSCA), Ly-6; desmogleína 4, neopítipo de E-cadherina, receptor de acetilcolina fetal, CD25, marcador de CA19-9, marcador de CA-125 y receptor de sustancia inhibidora de Mueller (MIS) tipo II, sTn (antígeno Tn sialilado; TAG-72), FAP (antígeno de activación de fibroblastos), endosialina, E GFRvIII, L G, S AS, C D63, IG F1R, CD 151, TG FBR2, G HRHR, G HR, I L-6R, gp130,
 15 TNFR2, OSMR β , Patched-1, Frizzled, Robo1, CD80, CD81, CD86, OX40, CD40, CD137, LIFR β , TLR7 o TLR9.

9. El heterodímero de polipéptidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el uno o más aminoácidos de una región Ck humana natural están sustituidos por una o más sustituciones de aminoácidos seleccionadas de entre Ala (A), Arg (R), Trp (W), Tyr (Y), Glu (E), Gln (Q), Lys (K), Asp (D), Met (M),
 20 Ser (S) y Phe (F).

10. El heterodímero de polipéptidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la región Ck de inmunoglobulinas humana alterada comprende las siguientes sustituciones: (i) N30Y V55A T70E; o
 25 (ii) N30M, V55A T70E.

11. El heterodímero de polipéptidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la región CH1 es una región CH1 de inmunoglobulinas humana alterada que comprende una sustitución de aminoácidos por la cual Val (V) en la posición 68 es sustituido por Lys (K), Arg (R) o His (H), y donde la región Ck es una región Ck de inmunoglobulinas humana alterada que comprende una sustitución de aminoácidos por la cual Leu
 30 (L) en la posición 27 es sustituido por Asp (D) o Glu (E) o donde la región CH1 es una región CH1 de inmunoglobulinas humana alterada que comprende una sustitución de aminoácidos por la cual Val (V) en la posición 68 es sustituido por Asp (D) o Glu (E), y donde la región Ck es una región Ck de inmunoglobulinas humana alterada que comprende una sustitución de aminoácidos por la cual Leu (L) en la posición 27 se modifica a Lys (K), Arg (R) o His (H).
 35

12. El heterodímero de polipéptidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde la primera región CH1 es una región CH1 de inmunoglobulinas humana alterada con la cisteína de una región CH1 de inmunoglobulinas humana natural que interviene en la formación de un enlace de disulfuro con una región CL de inmunoglobulinas humana natural suprimida o sustituida.
 40

13. El heterodímero de polipéptidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la región Ck es una región Ck de inmunoglobulinas humana alterada con el residuo de cisteína de una región Ck humana natural que interviene en la formación de un enlace de disulfuro con una región CH1 de inmunoglobulinas humana natural suprimida o sustituida.
 45

14. El heterodímero de polipéptidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 donde la bisagra de los polipéptidos de cadena única primero y segundo es una región bisagra de inmunoglobulinas.

15. El heterodímero de polipéptidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde la
 50 región bisagra está

(a) en el extremo amino para CH2CH3-I o CH2CH3-II,

(b) dispuesta entre el dominio de unión y el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas del primer polipéptido de cadena única (HD-I) y/o el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas del segundo polipéptido de cadena única (HD-II),

(c) dispuesta entre el dominio de heterodimerización de inmunoglobulinas y CH2CH3-I o CH2CH3-II,

- (d) en el extremo amino del primer o el segundo polipéptido de cadena única,
- (e) una región bisagra de lectina de tipo C,
- 5 (f) un péptido NKg2A o NKg2D, o un derivado de los mismos,
- (g) dispuesta entre CH2CH3-I y un dominio de unión, o
- (h) en el extremo carboxilo del primer o el segundo polipéptido de cadena única.
- 10 16. El heterodímero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el primer polipéptido de cadena única comprende un dominio de unión que se une específicamente a un complejo TCR o un componente del mismo, y el segundo polipéptido de cadena única comprende un dominio de unión que se une específicamente a un antígeno específico de tumor.
- 15 17. Una composición que comprende un heterodímero de polipéptidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
18. El heterodímero de polipéptidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para su uso
- 20 en:
- a) un procedimiento para dirigir la activación de linfocitos T, donde el heterodímero de polipéptidos comprende un dominio de unión que se une específicamente a TCR α , TCR β , CD3 γ , CD3 δ , CD3 ϵ o una combinación de los mismos, y un segundo dominio de unión que se une específicamente a una diana diferente, o
- 25 b) la inhibición del crecimiento, metástasis o crecimiento metastásico de una malignidad, donde el heterodímero de polipéptidos comprende un dominio de unión que se une específicamente a TCR α , TCR β , CD3 γ , CD3 δ , CD3 ϵ , c-Met o Ron.
- c) el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria o inflamatoria, donde el heterodímero de polipéptidos comprende un dominio de unión que se une específicamente a TCR α , TCR β , CD3 γ , CD3 δ , CD3 ϵ o CD28.
- 30 d) el tratamiento de un trastorno o enfermedad asociado a linfocitos B, donde el heterodímero de polipéptidos comprende un dominio de unión que se une específicamente a TCR α , TCR β , CD3 γ , CD3 δ , o CD3 ϵ , y un segundo dominio de unión que se une específicamente a CD19, CD20, CD79b o HLA-DR.
19. Un vector de expresión capaz de expresar el heterodímero de polipéptidos de acuerdo con cualquiera
- 35 de las reivindicaciones 1 a 16, que comprende un primer polinucleótido que codifica el primer polipéptido de cadena única y un segundo polinucleótido que codifica el segundo polipéptido de cadena única.
20. Una célula hospedadora que comprende (i) el vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 19 o (ii) vectores de expresión primero y segundo capaces de expresar los polipéptidos de cadena única primero y
- 40 segundo, respectivamente, del heterodímero de polipéptidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.
21. Un procedimiento para preparar un heterodímero de polipéptidos, que comprende:
- 45 (a) cultivo de una célula hospedadora de acuerdo con la reivindicación 20 en condiciones adecuadas para expresar los polipéptidos de cadena única primero y segundo, y
- (b) aislamiento o purificación opcionales de los heterodímeros formados a partir de los polipéptidos de cadena única primero y segundo desde el cultivo.

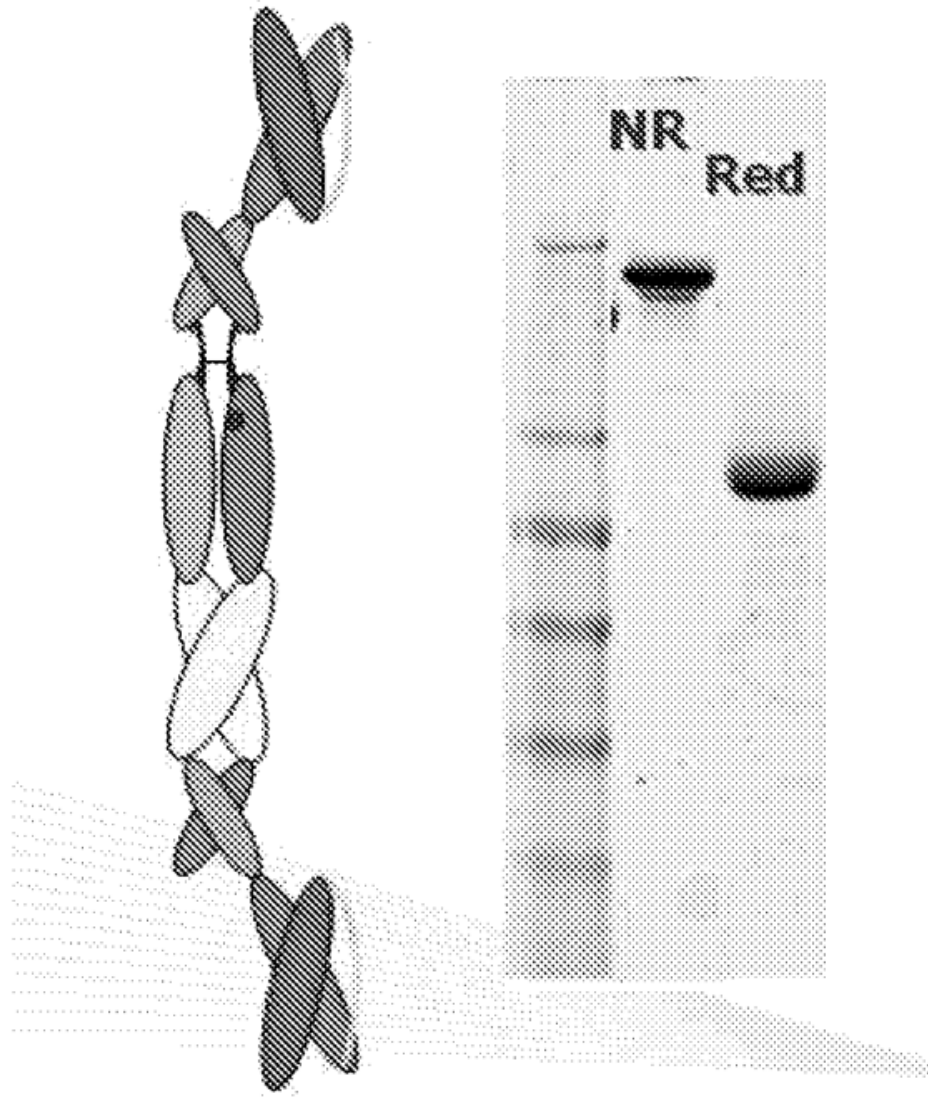


FIG. 1

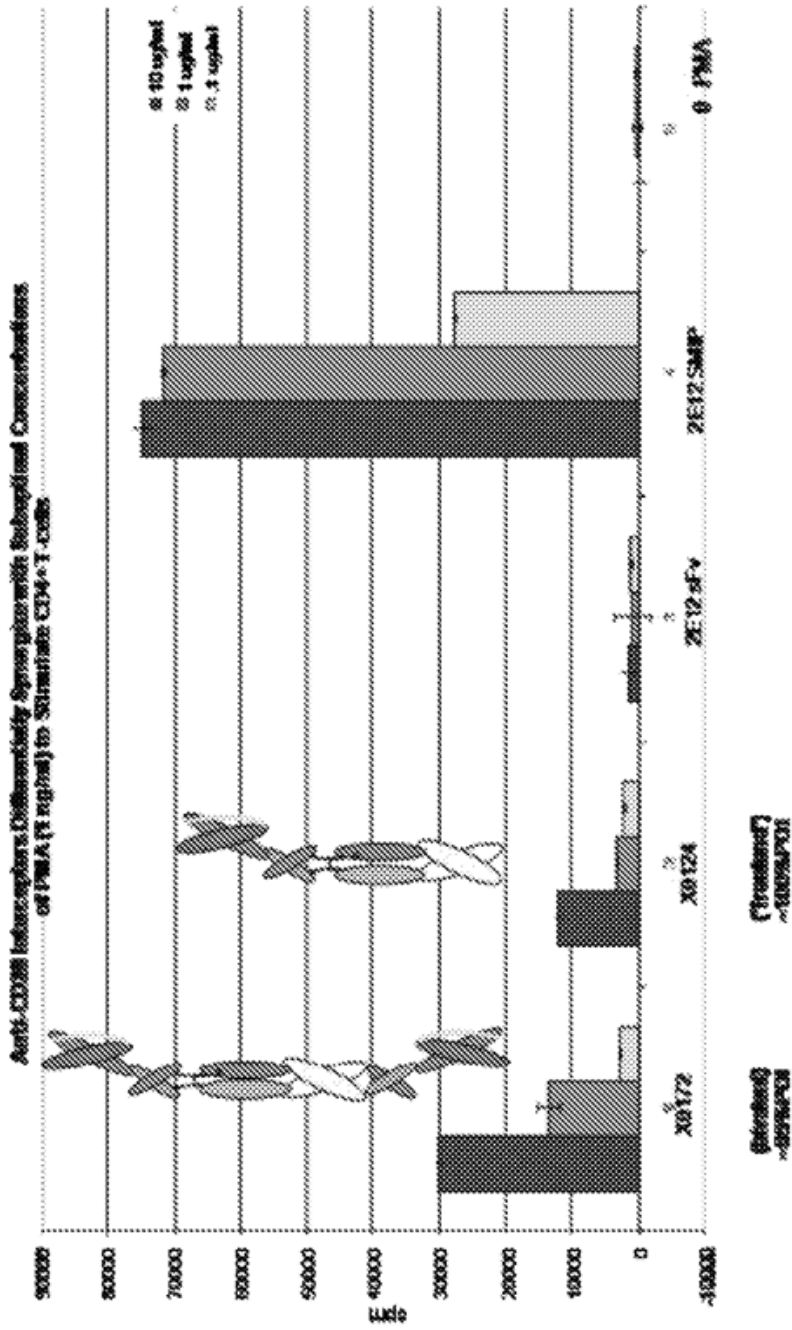


FIG. 2

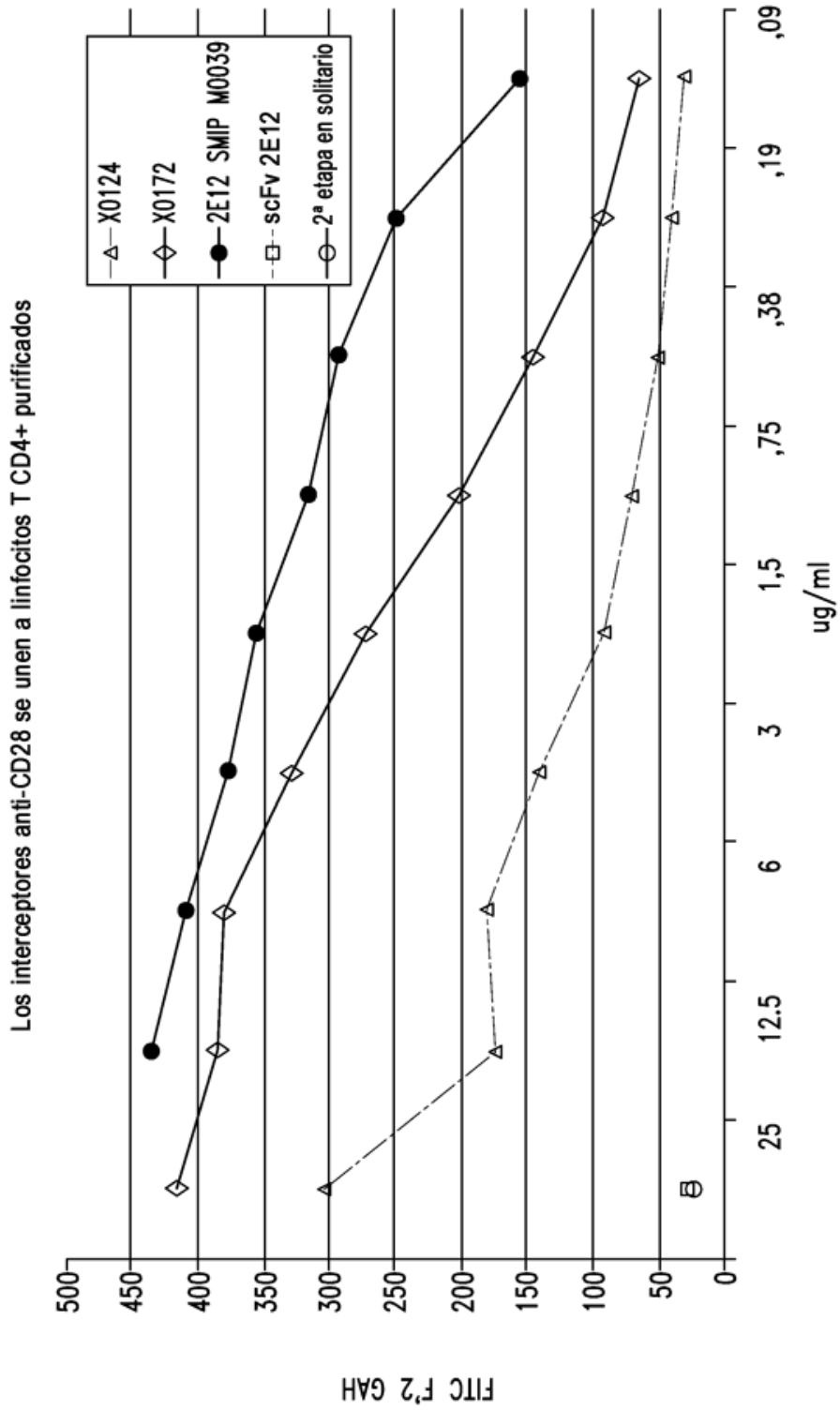


FIG. 3

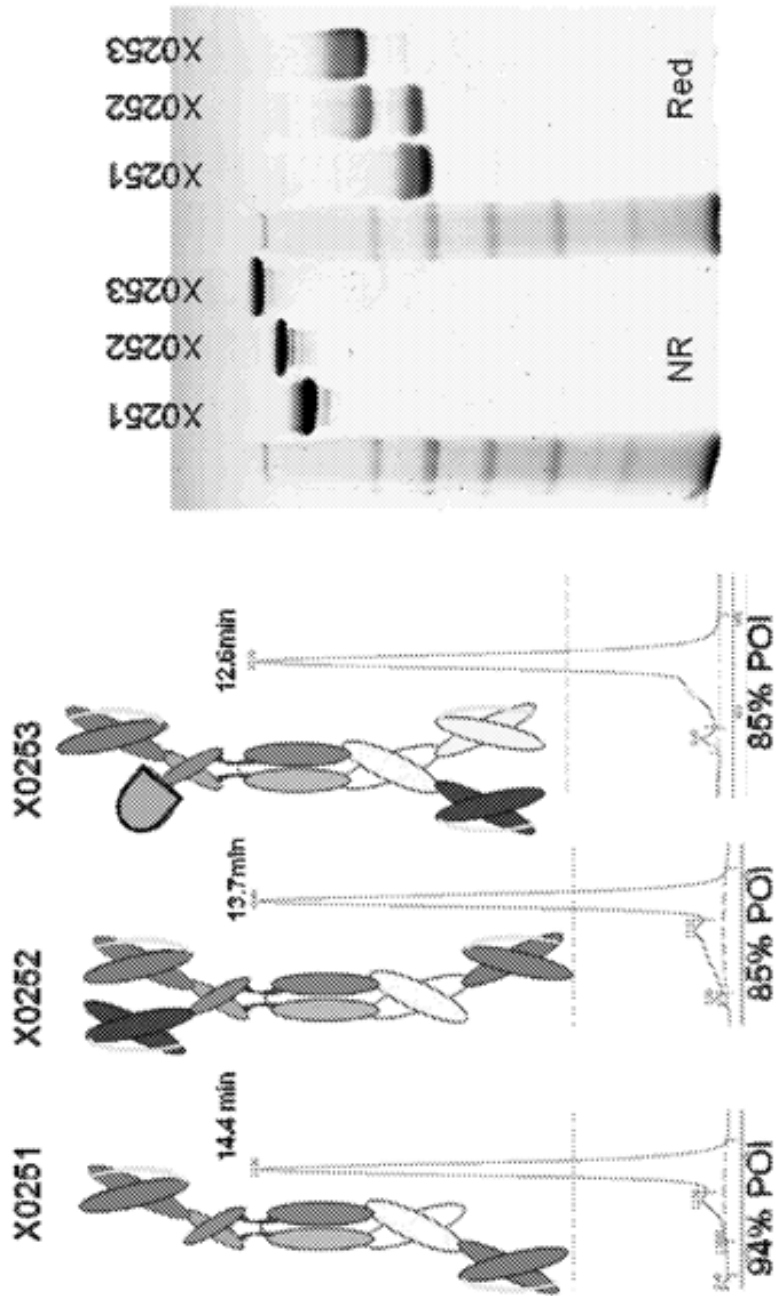


FIG. 4

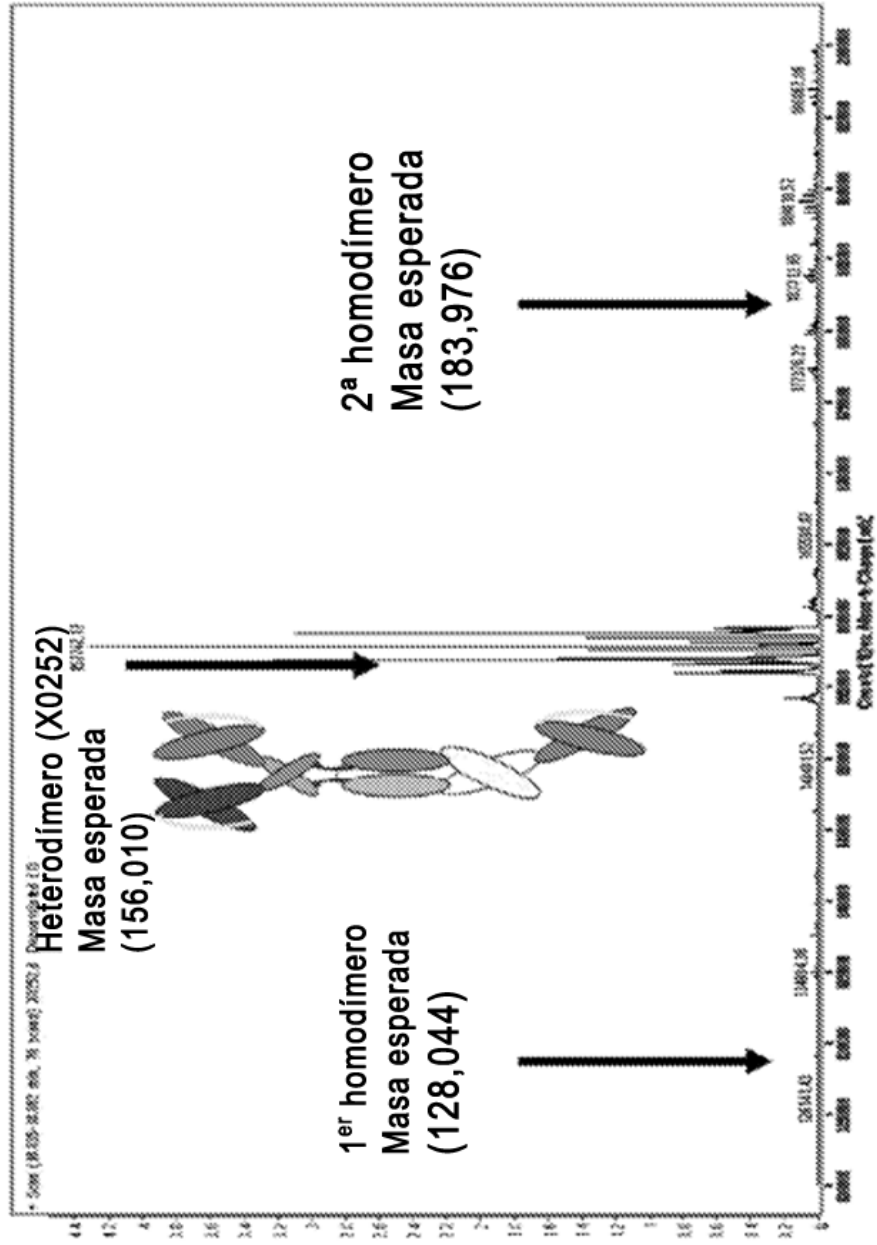


FIG. 5

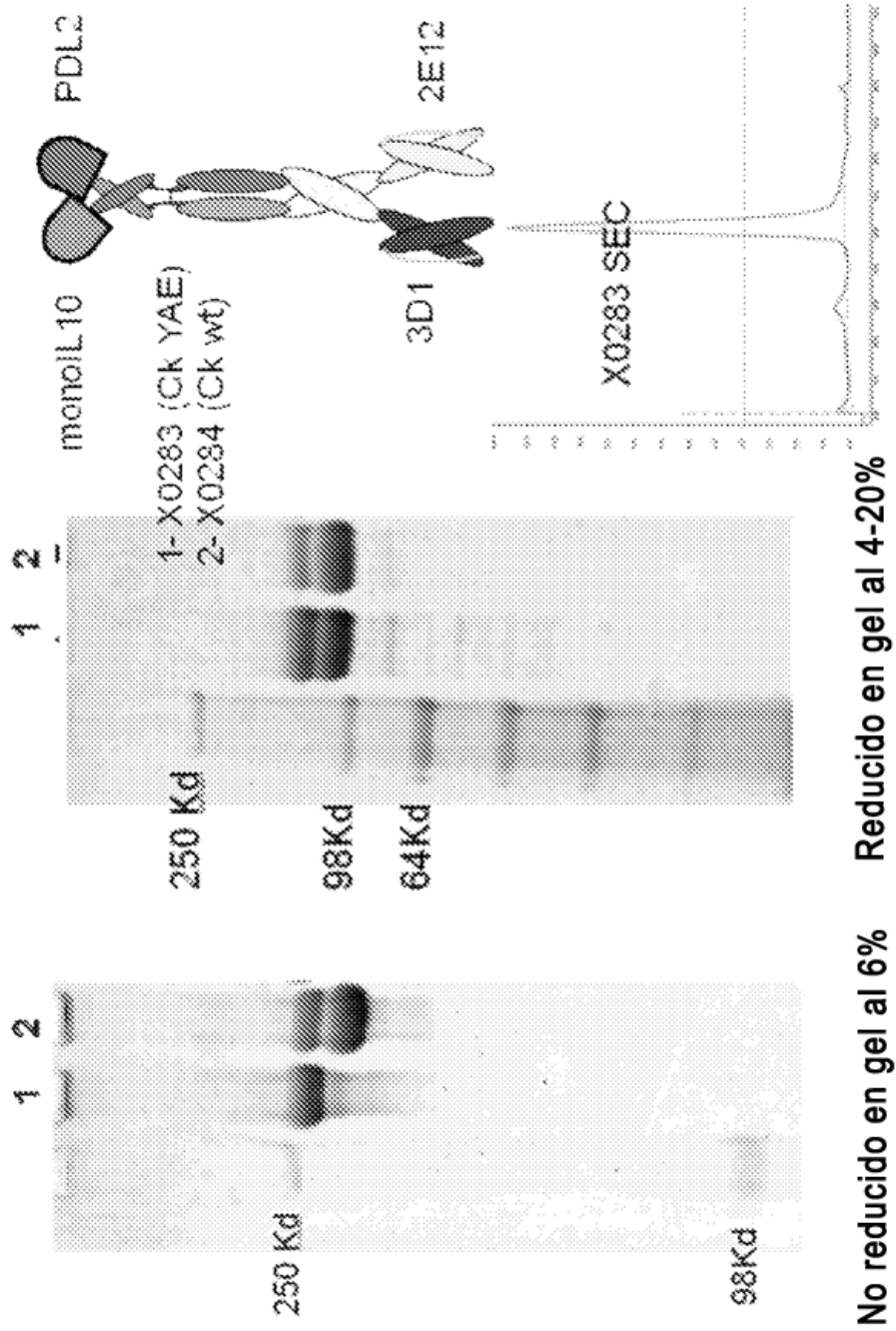
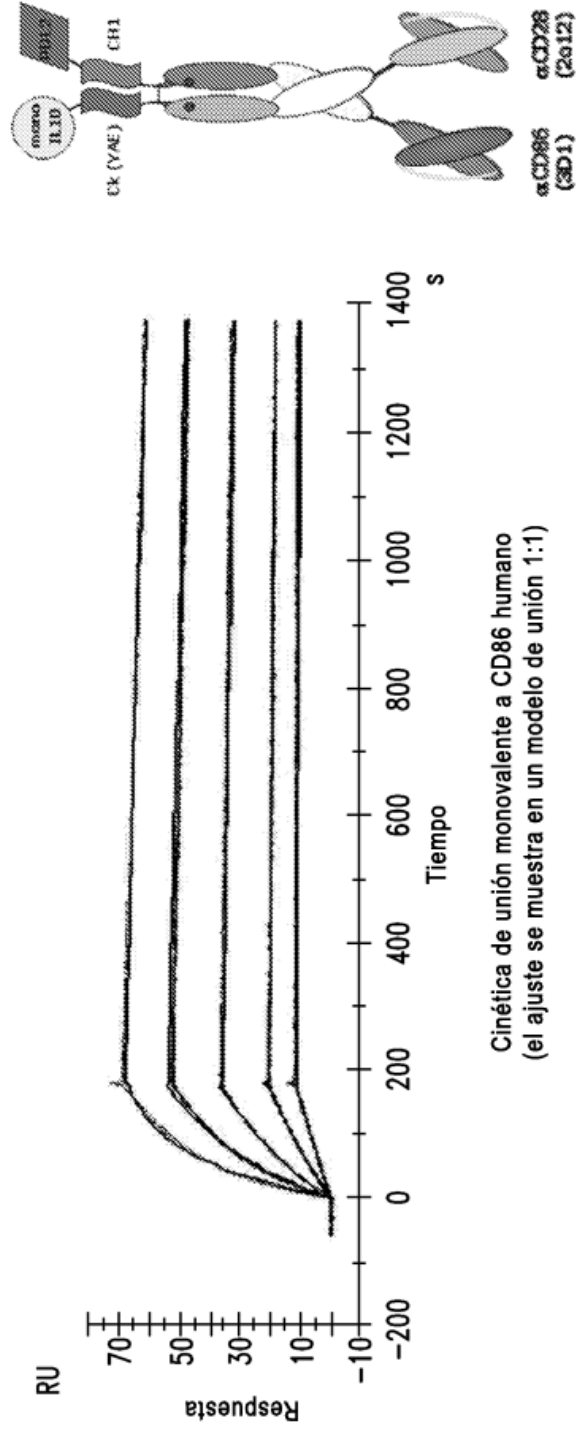


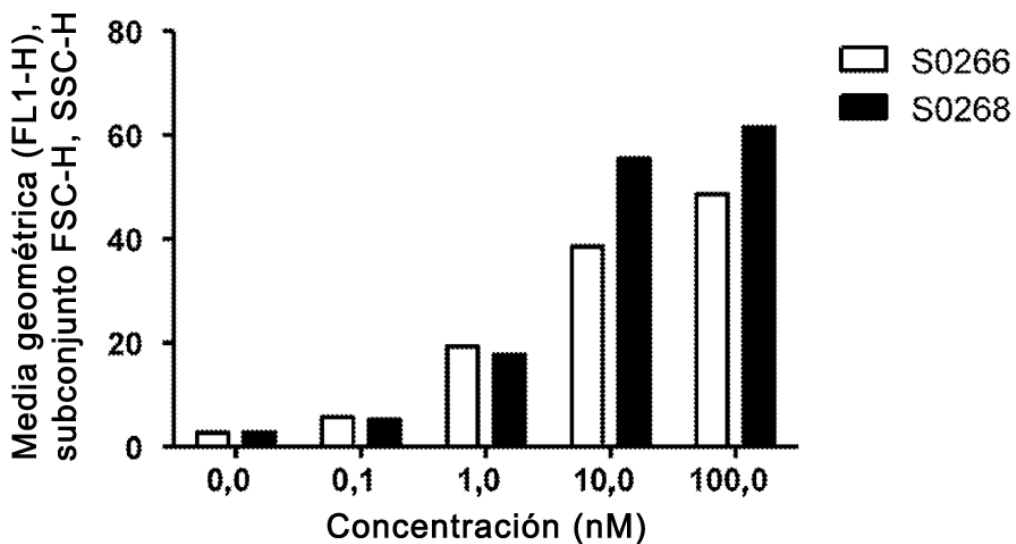
FIG. 6



Cinética de unión monovalente a CD86 humano
(el ajuste se muestra en un modelo de unión 1:1)

FIG. 7

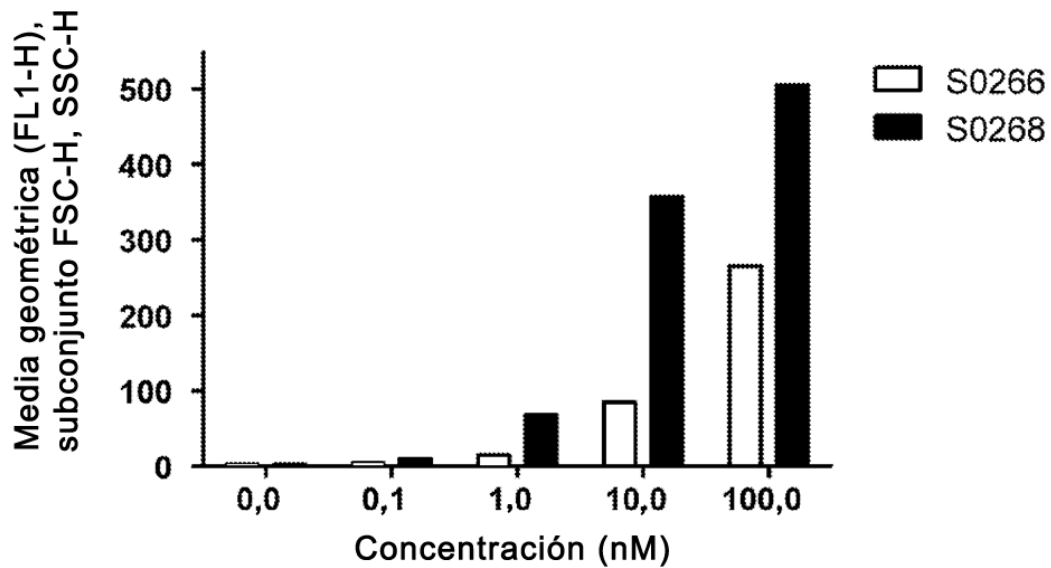
Unión de construcciones biespecíficas α RON x α CD3
a células MDA-MB-453



S0266 = α RON x α CD3 Scorpion
S0268 = α Ron x α CD3 Interceptor

FIG. 8A

Unión de construcciones biespecíficas α RON x α CD3 a linfocitos T aislados



S0266 = α RON x α CD3 Scorpion
 S0268 = α Ron x α CD3 Interceptor

FIG. 8B

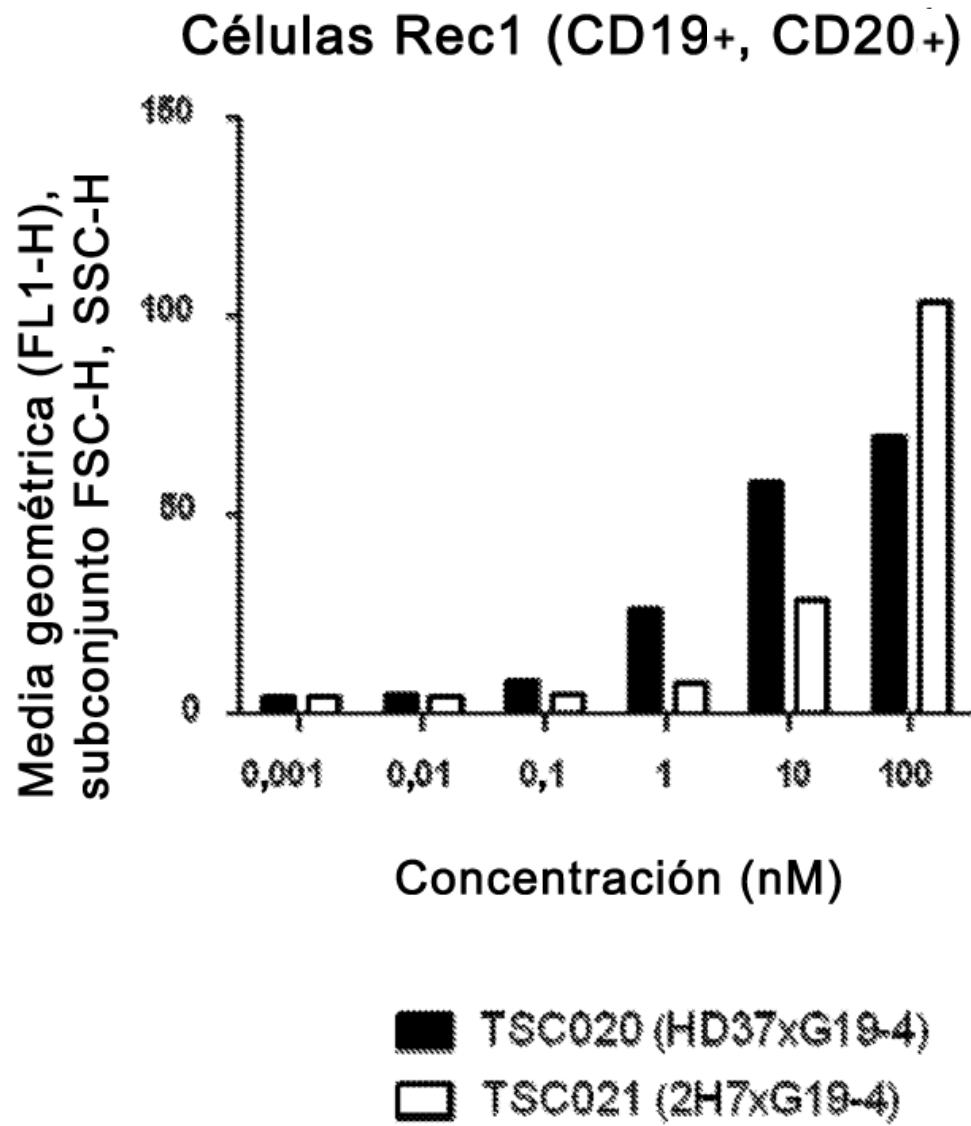


FIG. 9A

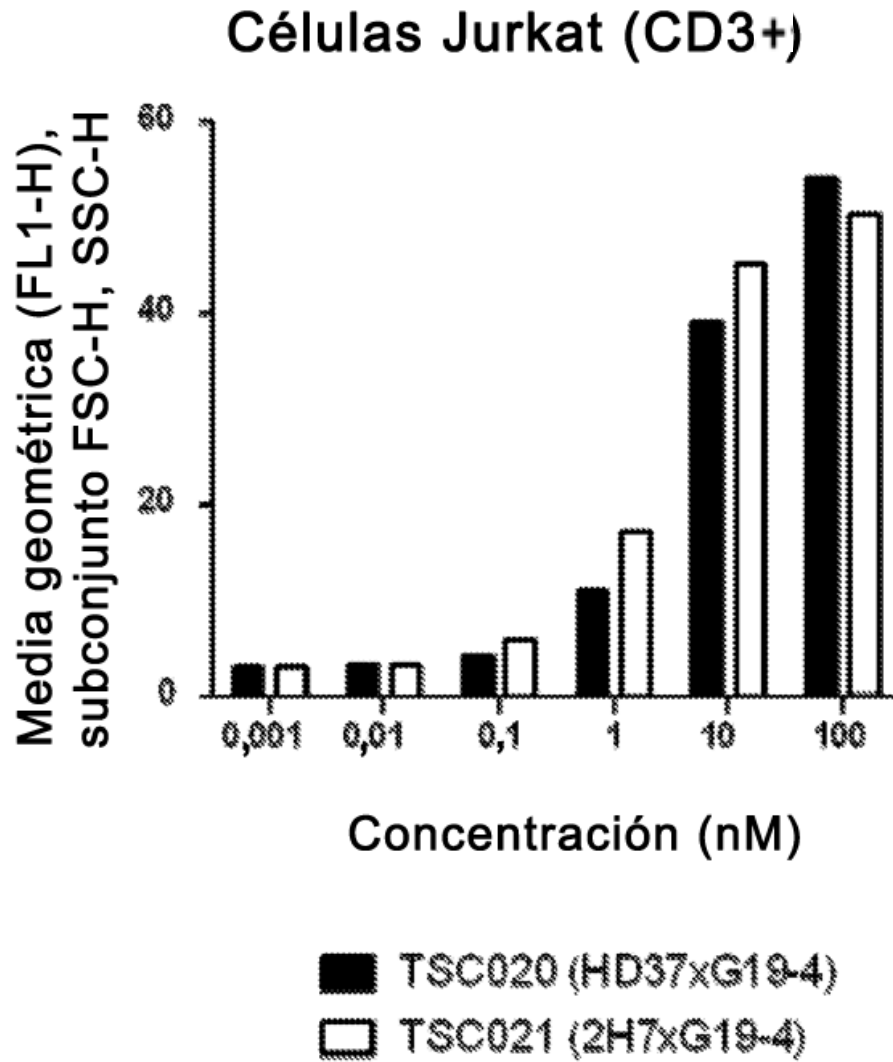


FIG. 9B

Células Daudi

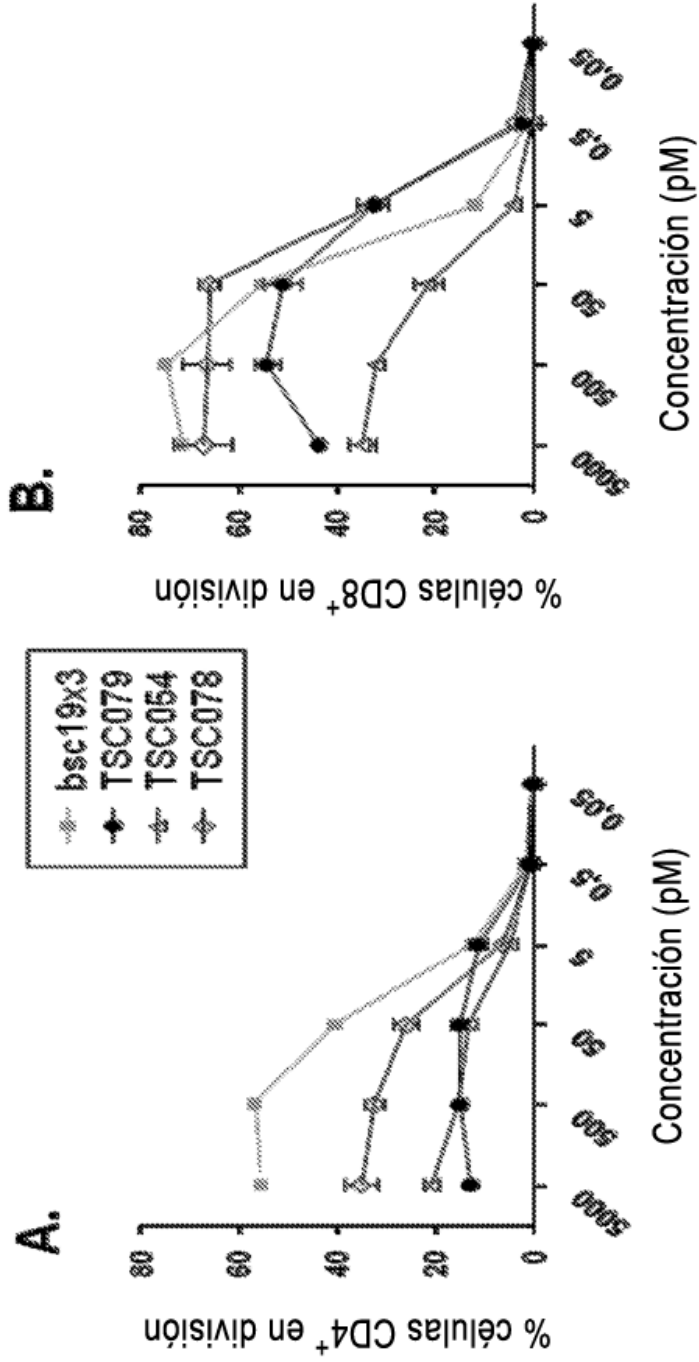


FIG. 10A

FIG. 10B

Células MDA-MB-453

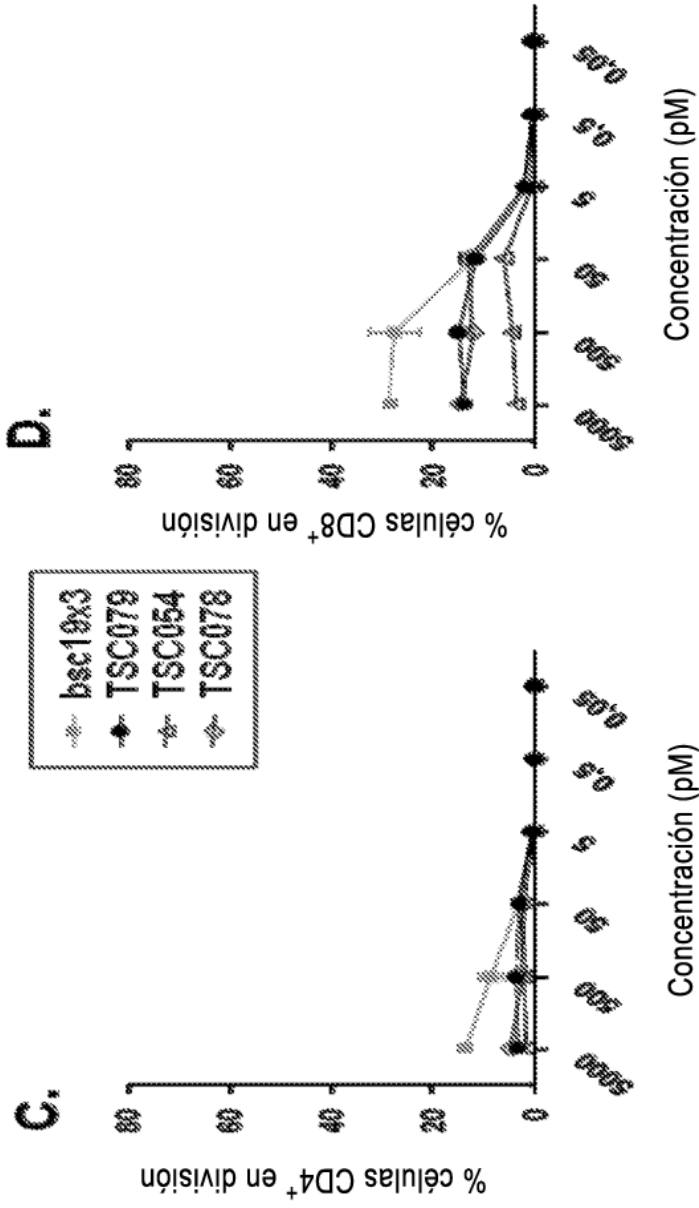


FIG. 10C

FIG. 10D

Citotoxicidad dirigida a linfocitos T de células Daudi (4 h)

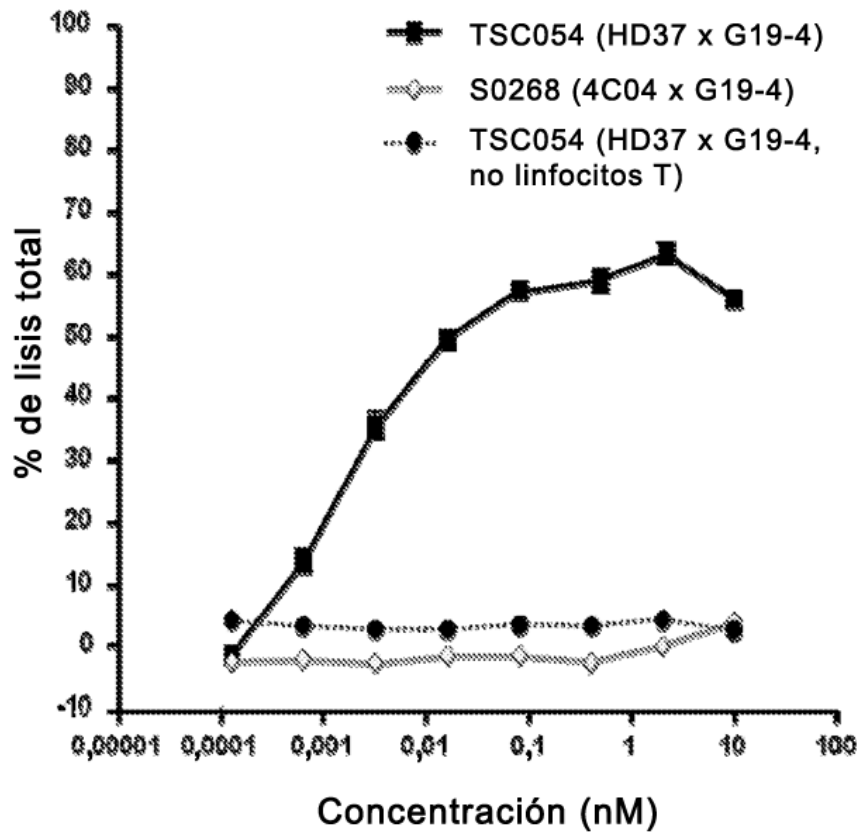


FIG. 11A

Citotoxicidad dirigida a linfocitos
T de células BxPC-3 (4 h)

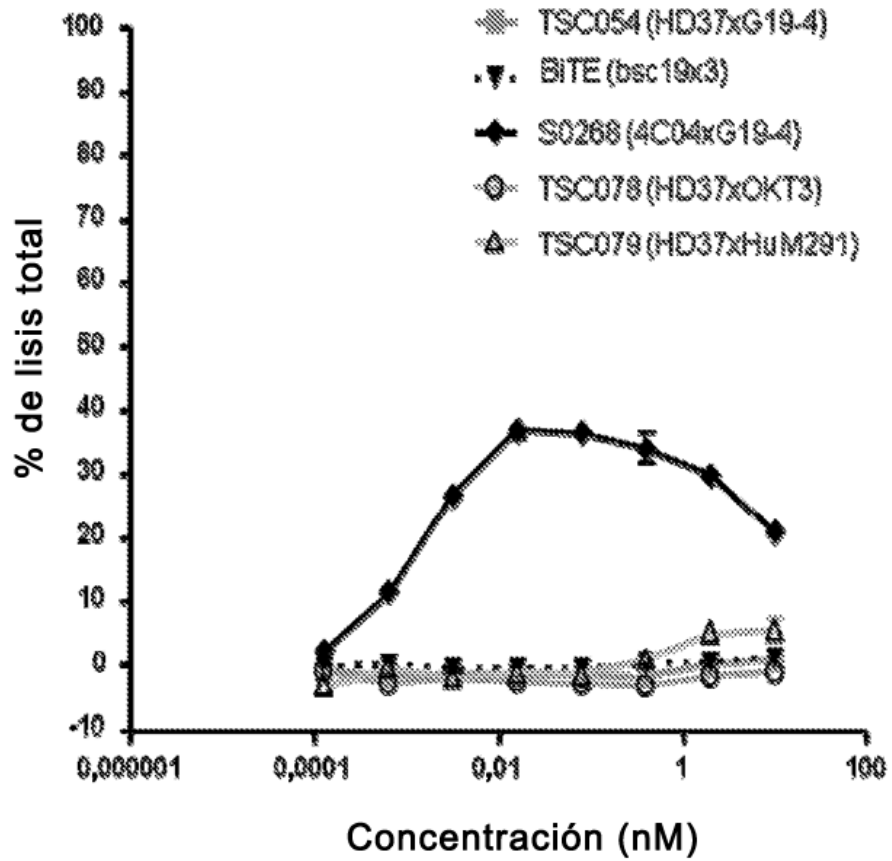


FIG. 11B

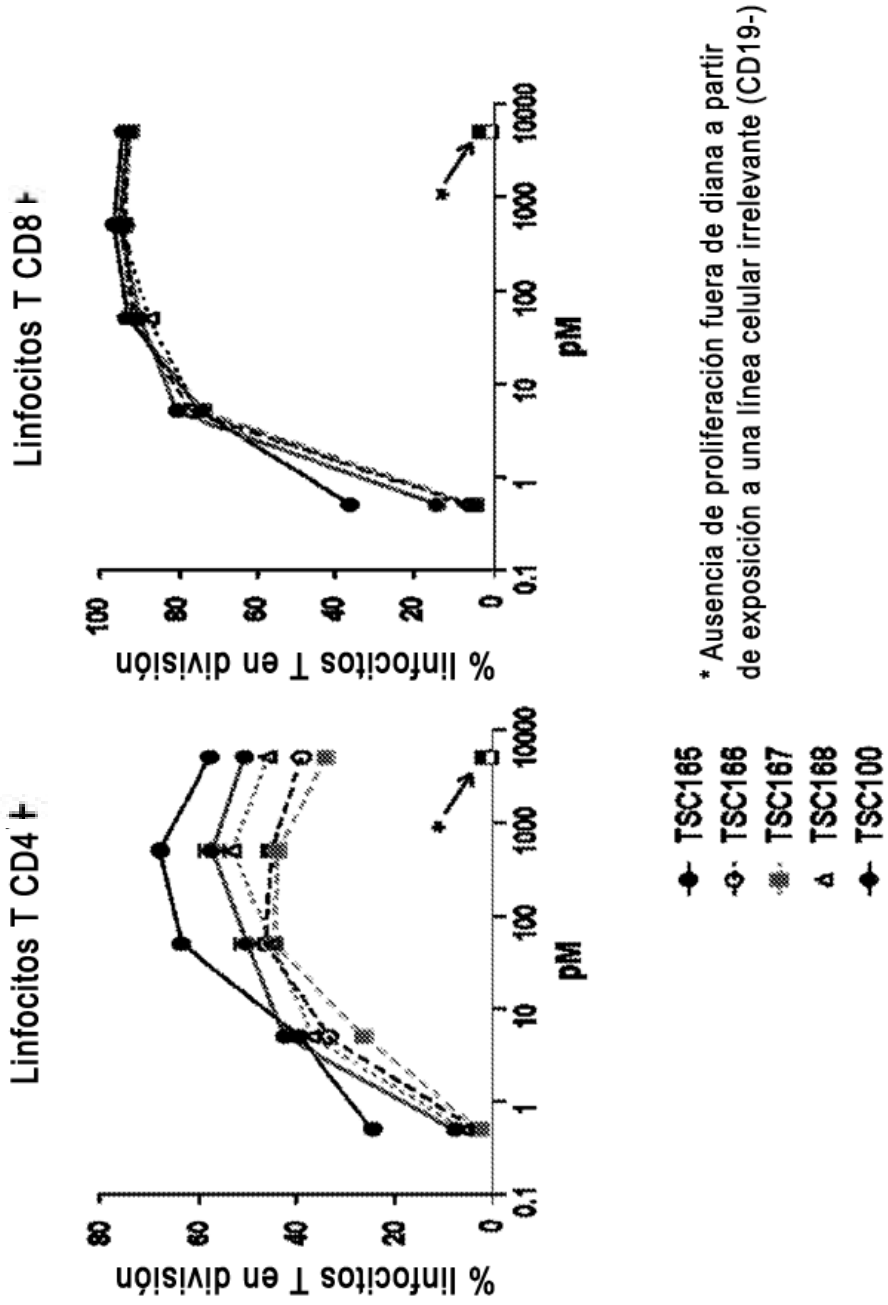


FIG. 12

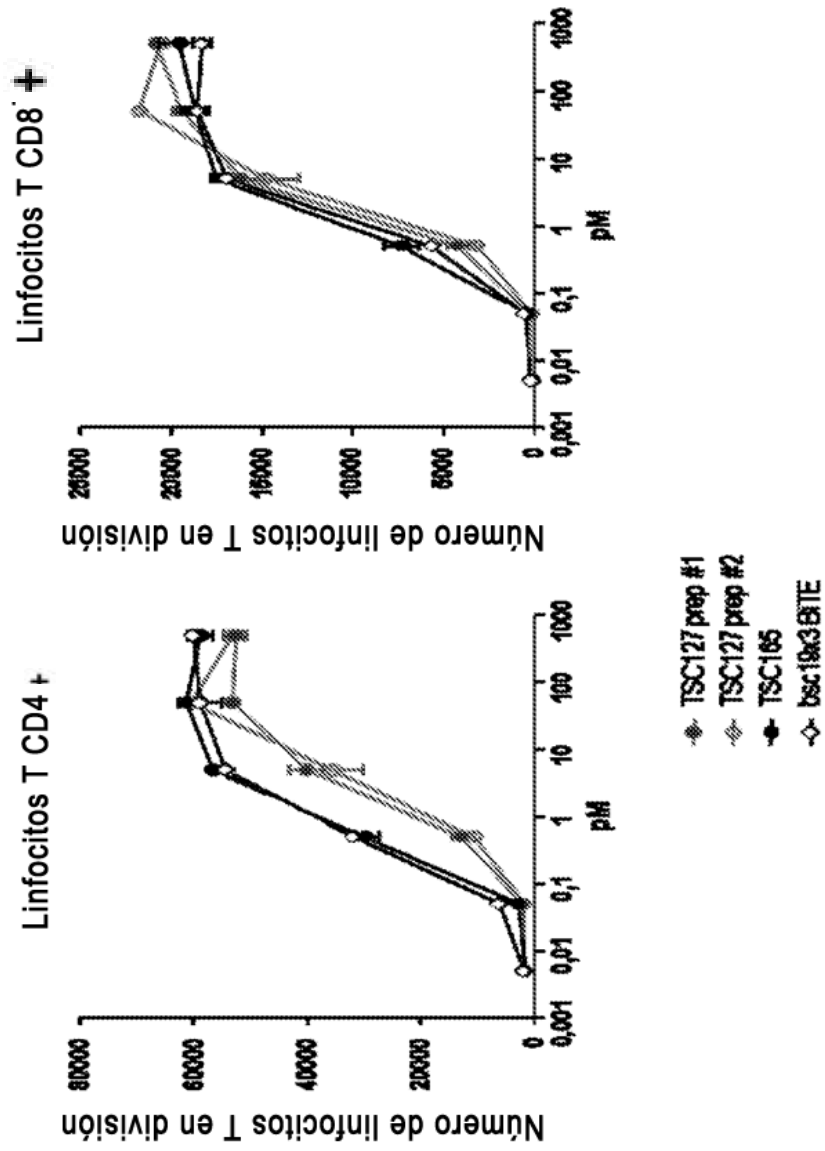


FIG. 13

LISTADO DE SECUENCIAS

- 5 <110> Emergent Product Development Seattle, LLC
Blankenship, John W.
Tan, Philip
- <120> PROTEÍNAS DE UNIÓN A HETERODÍMEROS Y USOS DE LAS MISMAS
- 10 <130> 910180.422PC
- <140> PCT
<141> 2010-12-29
- 15 <150> US 61/290,840
<151> 2009-12-29
- <150> US 61/365,266
- 20 <151> 2010-07-16
- <160> 882
- <170> FastSEQ for Windows Versión 4.0
- 25 <210> 1
<211> 2088
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
- 30 <220>
<223> Secuencia de nucleótidos de 2E12CH1CH2CH3Ck (X0130)
- <400> 1
- 35 cagggtgcagc tgaaggagtc aggacctggc agcgtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60
acatgcaccg tctcagggtt ctattaacc ggctatggg taaactgggt tcgccagcct 120
ccaggaagg gctcggagtg gctgggaatg atatggggtg atggaagcac agactataat 180
tcagcttca atccagact atcgatcacc aaggacaact ccaagagcca agttttcta 240
aaaatgaaca gtctgcaaac tgatgacaca gccagatact actgtgctcg ggatggtat 300
- 40 agtaacttc attactatgt tatggactac tgggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360
tctgggggtg gaggctctgg tggcgggga tccggcggag gtgggtcggg tggcggcga 420
tctgacattg tgctcaccca atctccagct tcttggctg tgtcttagg tcagagagcc 480
accatctctt gcagagccag tgaagtgtt gaatattatg tcacaagttt aatgcagtgg 540
taccaacaga aaccaggaca gccacccaaa ctctcatct ctgctgctag caacgtagaa 600
- 45 tctggggctc ctgccaggtt tagtggcagt ggtctggga cagacttag cctcaacatc 660
catctctggt aggagatga tattgcaatg ttttctgtc agcaaagtag gaaggttcca 720
tggacgttcg gtggaggcac caagctgga atcaagtctt cgagcgcctc caccaagggc 780
ccatcggctt tccccctgc accctctcc aagagcacct ctgggggcac agcggcctg 840
ggctgcctgg tcaaggacta ctccccgag ccggtgacgg tgtcgtgga ctcaggcgc 900
- 50 ctgaccagcg gcgtgcacac ctccccgct gtctacagt cctcaggact ctactccctc 960
agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttggcacc agacctacat ctgcaacgtg 1020
aatcacaagc ccagcaacac caagtggtgac aagaaagttc gtacggagcc caaatctct 1080
gacaaaactc acatgccc accgtgcca tccggagcac ctgaaactct ggggtgaccg 1140
tcagtcttc tttcccccc aaaaccaag gacacctca tgatctccg gacctctgag 1200
- 55 gtcacatgcg tgggtgga cgtgagccac gaagacctg aggtcaagtt caactggtac 1260
tgggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 1320
acgtaccgtg tggcagcgt cctcaccgtc ctgaccagg actggctgaa tggcaaggag 1380
tacaagtgca aggtctcaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctcaaa 1440
gcaaagggc agccccgaga accacaggtg tacacctgc cccatcccg ggatgagctg 1500

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatccaag cgacatcgcc 1560
 gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1620
 gactccgacg gtcctctct cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1680
 caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1740
 5 aagagcctct cctgtctcc gggtaaatct agaactgtgg ctgcaccatc tgtctcatc 1800
 ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgtgtgtg cctgctgaat 1860
 aactctatc ccagagaggc caaagtacag tggagggtgg ataacgcctc ccaatcgggt 1920
 aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 1980
 acctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 2040
 10 catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agctcaaca ggggagag 2088

<210> 2

<211> 696

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de aminoácidos de 2E12CH1CH2CH3Ck (X0130)

20 <400> 2

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ser Val Ala Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Gly Tyr
 20 25 30
 25 Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
 65 70 75 80
 30 Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Asp Gly Tyr Ser Asn Phe His Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 35 Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val
 130 135 140
 Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala
 145 150 155 160
 40 Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Val Thr Ser
 165 170 175
 Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
 180 185 190
 45 Ile Ser Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 195 200 205
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His Pro Val Glu
 210 215 220
 Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro
 225 230 235 240
 50 Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Ser Ser Ser Ala
 245 250 255
 Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
 260 265 270
 55 Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
 275 280 285
 Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
 290 295 300
 Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

305 310 315 320
 Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
 325 330 335
 Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
 5 340 345 350
 Val Arg Thr Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 355 360 365
 Cys Pro Ser Gly Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 370 375 380
 10 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 385 390 395 400
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 405 410 415
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 15 420 425 430
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 435 440 445
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 450 455 460
 20 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 465 470 475 480
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 485 490 495
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 25 500 505 510
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 515 520 525
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 530 535 540
 30 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 545 550 555 560
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 565 570 575
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Thr
 35 580 585 590
 Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
 595 600 605
 Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
 610 615 620
 40 Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
 625 630 635 640
 Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
 645 650 655
 Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
 45 660 665 670
 Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
 675 680 685
 Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 690 695
 50

 <210> 3
 <211> 2142
 <212> ADN
 55 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> secuencia de nucleótidos de CKCH2CH3CH1-H68-2E12 (X0168)

<400> 3

actgtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgcatctg atgagcagtt gaaatctgga 60
actgcctctg ttgtgtcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtg 120
aagggtgata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180
5 aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240
caciaaagtct acgctgcga agtaacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300
ttcaacaggg gagagcgtac ggagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgccaccg 360
tgcccatccg gaggacctga actcctgggt ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa 420
ccaaggaca ccctcatgat ctccggacc cctgaggta catgctggg ggtggacgtg 480
10 agccacgaag accctgaggt caagtcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat 540
gccaagacaa agccgcgga ggagcagtac aacagcacgt accgtgtgt cagcgtcctc 600
accgtctgc cccagactg gctgatggc aaggagtaca agtgcaagg ctccaacaaa 660
gcctctccag cccccatc gaaaaccatc tccaagcca aagggcagcc ccgagaacca 720
caggtgtaca cctgcccc atccgggat gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc 780
15 tgctgtgta aaggcttcta tccaagcag atcgcctgg agtgggagag caatggcgag 840
cggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttctctc 900
tacagaagc tcacctgga caagagcagg tgcagcagg ggaacgtct ctcatgtcc 960
gtgatgatg aggtctgca caaccactac acgagaaga gcctctcct gtctccggg 1020
aaatctagag cctccacaa gggccatcg gtctcccc tggcacctc ctccaagagc 1080
20 acctctggg gcacagcggc cctgggctgc ctgtcaagg actactccc cgagccggg 1140
acgggtgctg gaaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acactctcc ggctgtccta 1200
cagctctcag gactctact cctcagcagc gtggtagccg tgcctccag cagctgggc 1260
accagacct acatctgca cgtgaatcac aagccagca acaccaagg ggacaagaaa 1320
gttaactcat tattcaaca agaagttcaa attccttga ccgaaagta cagcccgaat 1380
25 tctcaggtg agctgaagga gtcaggacct ggcagcgtg cgccctcaca gagcctgtcc 1440
atcacatgca ccgtctcagg gttctcatta accggctat gtgtaaactg ggttcgcca 1500
cctccaggaa aggtctgga gtggctggga atgatatgg gtgatggaag cacagactat 1560
aattcagctc tcaaatccag actatcgatc accaaggaca actccaagag ccaagtttc 1620
ttaaaaatga acagtctga aactgatgac acagccagat actactgtgc tgggatggt 1680
30 tatagtaact tcattacta tttatggac tactggggtc aaggaaacct agtcaccgtc 1740
tcctctggg gtggaggctc tggggcgtg gcatccggc gaggtgggtc ggtggcggc 1800
ggatctgaca ttgtctcac ccaatctcca gttctttg ctgtgtctt aggtcagaga 1860
gccaccatc cctcagagc cagtgaagt gttgaatatt atgtcacaag ttaatgcag 1920
tggtaaac agaaccagg acagccacc aaactccta tctctgtgc tagcaacgta 1980
35 gaatctggg tccctccag gtttagtggc agtgggtctg ggacagact tagcctcaac 2040
atccatctg tggaggagga tgatattgca atgtattct gtcagcaag taggaaggt 2100
ccatggactg tggtaggag caccaagctg gaaatcaagt ga 2142

<210> 4

40 <211> 713

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> Secuencia de aminoácidos de CKCH2CH3CH1-H68-2E12 (X0168)

<400> 4

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Arg Thr Glu Pro Lys Ser Ser
 100 105 110
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ser Gly Ala Pro Glu Leu
 115 120 125
 5 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 130 135 140
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 145 150 155 160
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 10 165 170 175
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 180 185 190
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 195 200 205
 15 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 210 215 220
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 225 230 235 240
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 20 245 250 255
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 260 265 270
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 275 280 285
 25 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 290 295 300
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 305 310 315 320
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 30 325 330 335
 Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 340 345 350
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 355 360 365
 35 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 370 375 380
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 385 390 395 400
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 40 405 410 415
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 420 425 430
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Asn Ser Leu Phe Asn Gln Glu
 435 440 445
 45 Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln
 450 455 460
 Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ser Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
 465 470 475 480
 Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Gly Tyr Gly Val Asn
 50 485 490 495
 Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Met Ile
 500 505 510
 Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
 515 520 525
 55 Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
 530 535 540
 Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gly
 545 550 555 560
 Tyr Ser Asn Phe His Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

565 570 575
 Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
 580 585 590
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln
 5 595 600 605
 Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser
 610 615 620
 Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Val Thr Ser Leu Met Gln
 625 630 635 640
 10 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Ala
 645 650 655
 Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 660 665 670
 Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Asp Asp
 15 675 680 685
 Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro Trp Thr Phe
 690 695 700
 Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 705 710

20

<210> 5

<211> 1770

<212> ADN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de nucleótidos de 2E12CH1CH2CH3 (X0112)

30 <400> 5

cagggtcagc tgaaggagtc aggacctggc agcgtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60
 acatgcaccg tctcagggtt ctattaacc ggctatggtg taaactgggt tcgccagcct 120
 ccaggaaaagg gtcctggagtg gctgggaatg atatgggggtg atggaagcac agactataat 180
 tcagctctca aatccagact atcgatcacc aaggacaact ccaagagcca agttttctta 240
 35 aaaaatgaaca gctgcaaac tgatgacaca gccagatact actgtgctcg ggatggttat 300
 agtaactttc attactatgt tatggactac tggggtaag gaacctcagt cacctctcc 360
 tctgggggtg gaggctctgg tggcgggga tccggcggag gtgggtcggg tggcggcgga 420
 tctgacattg tgctcacca atctccagct tcttggctg tgtctctagg tcagagagcc 480
 acctctctct gcagagccag tgaagtgtt gaattattat tcacaagttt aatgcagtgg 540
 40 taccaacaga aaccaggaca gccacccaaa ctctcatct ctgctgctag caacgtagaa 600
 tctgggggtc ctgccaggtt tagtggcagt gggctggtga cagacttag cctcaacatc 660
 catcctgtgg aggagatga tattgcaatg tatttctgtc agcaaagtag gaaggttcca 720
 tggacgttcg gtggaggcac caagctgga atcaagtctc cgagcgcctc caccaagggc 780
 ccatcgtctc tcccctggc accctctcc aagagcacct ctgggggac agcggccctg 840
 45 ggctgcctgg tcaaggacta ctccccgag ccggtgacgg tctctgtaa ctcaggcgcc 900
 ctgaccagcg gcgtgcacac ctccccgct gtctacagt cctcaggact ctactccctc 960
 agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctatc ctgcaacgtg 1020
 aatcacaagc ccagcaaac caagtggtg aagaaagttc gtacggagcc caaatctct 1080
 gacaaaactc acacatgcc accctgccc tccggagcac ctgaactcct ggggtggaccg 1140
 50 tcagtcttc tctcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctccg gaccctgag 1200
 gtcacatcg tgggtgtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactgttac 1260
 gtggacggcg tggagggtca taatccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 1320
 acgtaccgtg tggctagcgt cctcaccgtc ctgaccagg actggctgaa tggcaaggag 1380
 tacaagtga aggtctcaa caaagccctc ccagccccc tcgagaaaac catctccaaa 1440
 55 gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc cccatcccg ggatgagctg 1500
 accaagaacc aggtcagct gacctgctg gtcaaaggct tctatccaag cgacatcgcc 1560
 gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag acaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1620
 gactccgacg gctccttct cctctacagc aagctaccg tggacaagag cagggtggcag 1680
 caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgacg 1740

aagagcctct ccctgtctcc gggtaatga

1770

<210> 6

<211> 589

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de 2E12CH1CH2CH3 (X0112)

10

<400> 6

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ser Val Ala Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Gly Tyr

15 20 25 30

Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys

50 55 60

20 Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp Gly Tyr Ser Asn Phe His Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly

25 100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val

130 135 140

30 Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala

145 150 155 160

Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Val Thr Ser

165 170 175

Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu

35 180 185 190

Ile Ser Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

195 200 205

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His Pro Val Glu

210 215 220

40 Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro

225 230 235 240

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Ser Ser Ser Ala

245 250 255

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

45 260 265 270

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

275 280 285

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

290 295 300

50 Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

305 310 315 320

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

325 330 335

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

55 340 345 350

Val Arg Thr Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

355 360 365

Cys Pro Ser Gly Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

370 375 380

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 385 390 395 400
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 405 410 415
 5 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 420 425 430
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 435 440 445
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 10 450 455 460
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 465 470 475 480
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 485 490 495
 15 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 500 505 510
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 515 520 525
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 20 530 535 540
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 545 550 555 560
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 565 570 575
 25 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 580 585

<210> 7

30 <211> 1026

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Secuencia de nucleótidos de CkCH2CH3 (X0113)

<400> 7

actgtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgcatctg atgagcagtt gaaatctgga 60
 actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120
 40 aagggtgata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180
 aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240
 cacaaagtct acgctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300
 ttcaacaggg gagagcgtac ggagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgccaccg 360
 tgcccatccg gaggacctga actcctgggt ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa 420
 45 cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggta catgctggtt ggtggactg 480
 agccacgaag accctgaggt caagtcaac tggtagctgg acgctgtgga ggtgcataat 540
 gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 600
 accgtctctc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 660
 gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tcaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 720
 50 caggtgtaca ccctgcccc atcccgggat gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc 780
 tgctgtgta aaggcttcta tccaagcgac atcgcctgg agtgggagag caatgggcag 840
 ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttctcctc 900
 tacagaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctatgtctc 960
 gtgatgcatg aggtctgca caacctact acgcagaaga gcctctcct gtctccgggt 1020
 55 aaatga 1026

<210> 8

<211> 341

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de CkCH2CH3 (X0113)

5

<400> 8

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

10 20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

50 55 60

15 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Arg Thr Glu Pro Lys Ser Ser

20 100 105 110

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ser Gly Ala Pro Glu Leu

115 120 125

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

130 135 140

25 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

145 150 155 160

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

165 170 175

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

30 180 185 190

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

195 200 205

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

210 215 220

35 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

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

40 260 265 270

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

275 280 285

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

290 295 300

45 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

305 310 315 320

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

325 330 335

Leu Ser Pro Gly Lys

50 340

<210> 9

<211> 1839

55 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de nucleótidos de Ck(YAE) Fc (N297A) 2E12 (X0244)

<400> 9

actgtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgcatctg atgagcagtt gaaatctgga 60
 actgcctctg ttgtgtgctt gctgaattac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120
 5 aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgccacaga gcaggacagc 180
 aaggacagca cctacagcct cagcagcgag ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240
 cacaaagtct acgctgcca agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300
 ttcaacaggg gagagcgtac ggagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgccaccg 360
 tgcccatccg gagcacctga actcctgggt ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa 420
 10 cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggta catgctgggt ggtggacgtg 480
 agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat 540
 gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtgtt cagcgtcctc 600
 accgtctgc accagactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaagg ctccaacaaa 660
 gcctcccag cccccatga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 720
 15 caggtgtaca cctgcccc atcccgggt gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc 780
 tgctgtgta aaggctcta tcaagcgac atcgcctgg agtgggagag caatggcgag 840
 ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc ctcttcctc 900
 tacagcaagc tcacctgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtct ctatgtctc 960
 gtgatgatg aggtctgca caaccactac acgcagaaga gcctctcct gctccgggt 1020
 20 aactcattat tcaaccaaga agtcaaat ccctgaccg aaagttacag cccgaattct 1080
 caggtgcagc tgaaggagtc aggacctggc agcgtggcgc cctcacagag cctgtccatc 1140
 acatgcaccg tctcagggtt ctattaacc ggctatggtg taaactgggt tcgccagcct 1200
 ccaggaagg gtctggagt gctgggaatg atatggggtg atggaagcac agactataat 1260
 tcagctctca atccagact atcgatcacc aaggacaact ccaagagcca agttttcta 1320
 25 aaaatgaaca gtctgaaac tgatgacaca gccagatact actgtgctcg gtaggtttat 1380
 agtaacttct attactatgt tatggactac tgggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 1440
 tctgggggtg gaggctctgg tggcgggga tccggcggag gtgggtcggg tggcggcgga 1500
 tctgacattg tgctcaccca atctccagct tcttggctg tgtctctagg tcagagagcc 1560
 accatctctc gcagagccag tgaagtgtt gaatattatg tcacaagttt aatgcagtgg 1620
 30 taccaacaga aaccaggaca gccacccaaa ctctcatct ctgctgtag caacgtagaa 1680
 tctgggttcc ctgccaggt tagtggcagt ggtctggga cagacttag cctcaacatc 1740
 catcctgtgg aggagatga tattgcaatg tatttctgc agcaaagtag gaaggtcca 1800
 tggacgttcg gtggaggcac caagctgga atcaagtga 1839

35 <210> 10

<211> 612

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40 <220>

<223> Secuencia de aminoácidos de Ck(YAE) Fc (N297A) 2E12 (X0244)

<400> 10

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

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 130 135 140
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 145 150 155 160
 5 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 165 170 175
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser
 180 185 190
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 10 195 200 205
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 210 215 220
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 225 230 235 240
 15 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 245 250 255
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 260 265 270
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 20 275 280 285
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 290 295 300
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 305 310 315 320
 25 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 325 330 335
 Leu Ser Pro Gly Asn Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu
 340 345 350
 Thr Glu Ser Tyr Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly
 30 355 360 365
 Pro Gly Ser Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val
 370 375 380
 Ser Gly Phe Ser Leu Thr Gly Tyr Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro
 385 390 395 400
 35 Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser
 405 410 415
 Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp
 420 425 430
 Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp
 40 435 440 445
 Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Asn Phe His
 450 455 460
 Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser
 465 470 475 480
 45 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
 485 490 495
 Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu
 500 505 510
 Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu
 50 515 520 525
 Ser Val Glu Tyr Tyr Val Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys
 530 535 540
 Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Ala Ala Ser Asn Val Glu
 545 550 555 560
 55 Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 565 570 575
 Ser Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe
 580 585 590
 Cys Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys

595 600 605
 Leu Glu Ile Lys
 610

5

<210> 11
 <211> 1770
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de 2E12 CH1 Fc (N297A) (X0245)

<400> 11

15 caggtgcagc tgaaggagtc aggacctggc agcgtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60
 acatgcaccg tctcagggtt ctattaacc ggctatggtg taaactgggt tcgccagcct 120
 ccaggaaagg gtctggagtg gctgggaatg atatgggggtg atggaagcac agactataat 180
 tcagctctca aaaccagact atcgatcacc aaggacaact ccaagagcca agttttcta 240
 aaaatgaaca gtctgcaaac tgatgacaca gccagatact actgtgctcg gtagtggtat 300
 20 agtaactttc attactatgt tatggactac tggggtaag gaacctcagt caccgtctcc 360
 tctgggggtg gaggctctgg tggcgtgga tccgcccagg gtgggtcggg tggcggcggg 420
 tctgacattg tgcaccca atctccagct tcttggctg tctctctagg tcagagagcc 480
 accatctctc gcagagccag tgaagtgtt gaattatg tcacaagttt aatgcagtgg 540
 tacciaacaga aaccaggaca gccaccaaa ctctcatct ctgctgctag caacgtagaa 600
 25 tctgggtgcc ctgccaggtt tagtggcagt ggtctggga cagacttag cctcaacatc 660
 catctgtgg aggagatga tattgcaatg tatttctgtc agcaaagtag gaaggtcca 720
 tggacgttcg tggaggcac caagctgga atcaagtctc cgagcgcctc caccaagggc 780
 ccatcgggtc tccccctggc accctctcc aagagcacct ctgggggccc agcggccctg 840
 ggctgcctgg tcaaggacta ctccccgag ccggtgacgg tctctgga ctaggcgcc 900
 30 ctgaccagcg gcgtgcacac ctccccgtg gtctacagt cctcaggact ctactccctc 960
 agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggacccc agacctatc ctgcaacgtg 1020
 aatcacaagc ccagcaacac caagtgggac aagaaagttc gtacggagcc caaatctct 1080
 gacaaaactc acacatgccc accgtgccca tccggagcac ctgaactct gggtggaccg 1140
 tcagtcttc tttcccc aaaacccaag gacacctca tgatctccc gacctgag 1200
 35 gtacatcg cggtgggga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 1260
 gtggaccggc tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtaccgaccg 1320
 acgtaccgtg tggcagcgt cctcaccgtc ctgaccagg actggctgaa tggcaaggag 1380
 tacaagtga aggtctcaa caagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa 1440
 gccaaagggc agccccgaga accacagggtg tacacctgc cccatcccgg gtagagctg 1500
 40 accaagaacc aggtcagct gacctgctg gtcaaggct tctatccaag cgacatcggc 1560
 tggagtgg agagcaatg gcagccggag acaactaca agaccagcc tccgtgctg 1620
 gactcagac gctctctt cctctacagc aagctcacc tggacaagag caggtggcag 1680
 caggggaacg tcttctcatg ctccgtgat catgaggctc tgcacaacca ctacacgag 1740
 aagacctc cctgtctcc ggtaaatga 1770

45

<210> 12
 <211> 589
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de 2E12 CH1 Fc (N297A) (X0245)

<400> 12

55 Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ser Val Ala Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45
 Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
 5 65 70 75 80
 Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Asp Gly Tyr Ser Asn Phe His Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 10 Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val
 130 135 140
 Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala
 15 145 150 155 160
 Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Val Thr Ser
 165 170 175
 Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
 180 185 190
 20 Ile Ser Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 195 200 205
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His Pro Val Glu
 210 215 220
 Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro
 25 225 230 235 240
 Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Ser Ser Ser Ala
 245 250 255
 Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
 260 265 270
 30 Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
 275 280 285
 Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
 290 295 300
 Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
 35 305 310 315 320
 Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
 325 330 335
 Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
 340 345 350
 40 Val Arg Thr Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 355 360 365
 Cys Pro Ser Gly Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 370 375 380
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 45 385 390 395 400
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 405 410 415
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 420 425 430
 50 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 435 440 445
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 450 455 460
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 55 465 470 475 480
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 485 490 495
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 500 505 510

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 515 520 525
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 530 535 540
 5 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 545 550 555 560
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 565 570 575
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 10 580 585

<210> 13

<211> 1749

15 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Secuencia de nucleótidos de P2C2 Ck(YAE) Fc (N297A) (X0246)

<400> 13

gatattgtga tgatccagga tgaactctcc aatcctgtca gttctggaga atcagttcc 60
 atctcctgta ggtctagtaa gagtctccta gataaggaag ggaagacata ctggaattgg 120
 ttctgcaga gaccaggaca atctcctcag ctctgatct atctgatgtc catgctgaa 180
 25 tcaggagtct cagaccgggt tagtggcagt gggtcaggaa cagatttcac cctggaatc 240
 agtagagtga aggtcagga tgtgggtgtg tattactgtc aacaactgt agagatccg 300
 tggacgttcg gtagggcac caagctgaa atcaaagggt gcggtggctc tggcggaggt 360
 ggatccgggt gcggcgctc tcagatccag ttggtgcagt ctggacctga gctgaagaag 420
 cctggagaga cagtcaagat ctctgcaag gcttctggt atacctcac agactttca 480
 30 atgcactggg tgaggcaggc tccaggaaag ggfttaaagt ggatgggctg gataaacact 540
 gagactggg agccaacata tgcagatgac tcaggggac ggttgccct ctcttggaa 600
 acttctgcca gactgccta ttgcagatc aacaacctca aaaatgagga cacggctaca 660
 tatttttga cctggtctg tctctgggc caagggactc tggactgt ctctgctcg 720
 agcactgtg ctgcaccatc tgtctcatc ttcccgcat ctgatgagca gttgaaatc 780
 35 ggaactgcct ctgtgtgtg cctgctgaat tacttctatc ccagagaggc caaagtacag 840
 tggagggtg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgccac agagcaggac 900
 agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc gagctgacgc tgagcaaagc agactacgag 960
 aaacacaaag tctacgcctg cgaagtacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 1020
 agctcaaca ggggagagcg tacggagccc aaatctctg acaaaaactca cacatgccca 1080
 40 ccgtgccat ccggagcacc tgaactcctg ggtggaccgt cagtcttct ctccccca 1140
 aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgctg ggtggtggac 1200
 gtgagccacg aagaccctga ggtcaagtc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1260
 aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacgccagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1320
 ctaccgtct tgcaccagga ctggctgat ggcaaggagt acaagtcaa ggtctccaac 1380
 45 aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc atctcaaag ccaaagggca gccccgagaa 1440
 ccacagggtg acaccctgcc ccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1500
 acctgcttg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1560
 cagccggaga acaactaca gaccacgct cccgtgctgg actccgacgg ctctcttc 1620
 ctctacagca agctaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacct ctctctatgc 1680
 50 tccgtgatg atgaggtct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1740
 gtaaatga 1749

<210> 14

<211> 582

55 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de P2C2 Ck(YAE) Fc (N297A) (X0246)

<400> 14
 Asp Ile Val Met Ile Gln Asp Glu Leu Ser Asn Pro Val Ser Ser Gly
 1 5 10 15
 5 Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Asp Lys
 20 25 30
 Glu Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Met Ser Met Arg Glu Ser Gly Val Ser
 10 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Glu Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Lys Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu
 85 90 95
 15 Val Glu Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln
 115 120 125
 Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu Thr
 20 130 135 140
 Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Phe Ser
 145 150 155 160
 Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met Gly
 165 170 175
 25 Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Arg
 180 185 190
 Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Leu
 195 200 205
 Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Thr
 30 210 215 220
 Trp Ser Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ser
 225 230 235 240
 Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 245 250 255
 35 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe
 260 265 270
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 275 280 285
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 40 290 295 300
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 305 310 315 320
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 325 330 335
 45 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Arg Thr Glu Pro Lys Ser
 340 345 350
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ser Gly Ala Pro Glu
 355 360 365
 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 50 370 375 380
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 385 390 395 400
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 405 410 415
 55 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala
 420 425 430
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 435 440 445
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

450 455 460
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 465 470 475 480
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
 5 485 490 495
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 500 505 510
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 515 520 525
 10 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 530 535 540
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 545 550 555 560
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 15 565 570 575
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 580

20 <210> 15
 <211> 2583
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de 2E12 CH1 Fc (N297A) H68 2E12 (X0247)

<400> 15
 caggtgcagc tgaaggagtc aggacctggc agcgtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60
 30 acatgcaccg tctcagggtt ctcattaacc ggctatggtg taaactgggt tcgccagcct 120
 ccaggaaaagg gtcctggagtg gctggggaatg atatgggggtg atggaagcac agactataat 180
 tcagctctca atccagact atcgatcacc aaggacaact ccaagagcca agttttctta 240
 aaaatgaaca gtctgcaaac tgatgacaca gccagatact actgtgctcg gtagtggtat 300
 agtaactttc attactatgt tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360
 35 tctgggggtg gaggctctgg tggcgggtgga tccggcggag gtgggtcggg tggcggcggg 420
 tctgacattg tgctcaccca atctccagct tctttggctg tgtctctagg tcagagagcc 480
 accatctctc gcagagccag tgaagtgtt gaatattatg tcacaagttt aatgcagtgg 540
 taccacaga aaccaggaca gccaccaaa ctctcatct ctgctgctag caactgtaga 600
 tctgggtgcc ctgccaggtt tagtggcagt ggtctggtg cagacttag cctcaacatc 660
 40 catctgtgg aggagatga tattgcaatg tatttctgtc agcaaagtag gaaggtcca 720
 tggacgttcg gtggaggcac caagctgga atcaagtct cgagcgctc caccaagggc 780
 ccatcggctc tccccctgc accctctcc aagagcacct ctgggggcac agcggccctg 840
 ggctgcctgg tcaaggacta ctccccgag cgggtgacgg tgtctgga ctcaggcgcc 900
 ctgaccagcg gcgtgcacac ctccccgct gtctacagt cctcaggact ctactccctc 960
 45 agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggacccc agacctacat ctgcaactgt 1020
 aatcacaagc ccagcaacac caagtggtgac aagaaagttc gtacggagcc caaatctct 1080
 gacaaaactc acacatgcc accgtgcca tccggagcac ctgaaactct ggggtggaccg 1140
 tcagtcttc tcttcccc aaaaccaag gacacctca tgatctccc gaccctgag 1200
 gtcacatcgc tgggtgggga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 1260
 50 gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc 1320
 acgtaccgtg tggcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 1380
 tacaagtgca aggtctcaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa 1440
 gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacacctgc cccatcccg gtagtagctg 1500
 accaagaacc aggtcagct gacctgctg gtcaaaggct tctatccaag cgacatgcc 1560
 55 tggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccagcc tccgtgctg 1620
 gactccgacg gctcctctt cctctacagc aagctcacc tggacaagag caggtggcag 1680
 caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgag 1740
 aagagcctct cctgtctcc gggtactca ttattcaacc aagaagtca aattccctg 1800
 accgaaagt acagcccga ttctcaggtg cagctgaagg agtcaggacc tggcagcgtg 1860

gcccctcac agagcctgtc catcacatgc accgtctcag gtttctcatt aaccggctat 1920
 ggtgtaaact ggggtcgcca gcctccagga aagggtctgg agtggctggg aatgatatgg 1980
 ggtgatggaa gcacagacta taatcagct ctcaaatcca gactatcgat caccaaggac 2040
 aactccaaga gccaagtttt cttaaaaatg aacagtctgc aaactgatga cacagccaga 2100
 5 tactactgtg ctcgggatgg ttatagtaac tttcattact atgttatgga ctactgggg 2160
 caaggaacct cagtcaccgt ctctctggg ggtggaggct ctggggcggg tggatccggc 2220
 ggaggtgggt cgggtggcgg cggatctgac attgtgctca cccaatctcc agcttcttg 2280
 gctgtgtctc taggtcagag agccaccatc tctgcagag ccagtgaag tttgaaat 2340
 tatgtcaca gtttaatgca gtgtacca cagaaccag gacagccacc caaactctc 2400
 10 atctctgctg ctagcaacct agaactctgg gtcctgcca ggttagtgg cagtgggtct 2460
 gggacagact ttacctcaa catccatct gtggaggagg atgatattgc aatgtattc 2520
 tgcagcaaaa gtaggaaggt tcatggacg ttcggtgagg gcaccaagct ggaatcaag 2580
 tga 2583

15 <210> 16
 <211> 860
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de 2E12 CH1 Fc (N297A) H68 2E12 (X0247)

<400> 16
 Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ser Val Ala Pro Ser Gln
 25 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 30 Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
 65 70 75 80
 Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala
 35 85 90 95
 Arg Asp Gly Tyr Ser Asn Phe His Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 40 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val
 130 135 140
 Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala
 145 150 155 160
 Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Val Thr Ser
 45 165 170 175
 Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
 180 185 190
 Ile Ser Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 195 200 205
 50 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His Pro Val Glu
 210 215 220
 Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro
 225 230 235 240
 Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Ser Ser Ser Ala
 55 245 250 255
 Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
 260 265 270
 Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
 275 280 285

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
 290 295 300
 Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
 305 310 315 320
 5 Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
 325 330 335
 Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
 340 345 350
 Val Arg Thr Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 10 355 360 365
 Cys Pro Ser Gly Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 370 375 380
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 385 390 395 400
 15 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 405 410 415
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 420 425 430
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 20 435 440 445
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 450 455 460
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 465 470 475 480
 25 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 485 490 495
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 500 505 510
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 30 515 520 525
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 530 535 540
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 545 550 555 560
 35 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 565 570 575
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Asn Ser Leu Phe
 580 585 590
 Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr Ser Pro Asn Ser
 40 595 600 605
 Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ser Val Ala Pro Ser Gln
 610 615 620
 Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Gly Tyr
 625 630 635 640
 45 Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 645 650 655
 Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
 660 665 670
 Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
 50 675 680 685
 Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala
 690 695 700
 Arg Asp Gly Tyr Ser Asn Phe His Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly
 705 710 715 720
 55 Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 725 730 735
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val
 740 745 750
 Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala

755 760 765
 Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Val Thr Ser
 770 775 780
 Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
 5 785 790 795 800
 Ile Ser Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 805 810 815
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His Pro Val Glu
 820 825 830
 10 Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro
 835 840 845
 Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 850 855 860

 15
 <210> 17
 <211> 2547
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de P2C2 CK(YAE) Fc (N297A) H68 A2 (X0248)

 <400> 17
 25 gatattgtga tgaactctcc aatcctgtca gttctggaga atcagtttcc 60
 atctcctgta ggtctagtaa gagtctccta gataaggaag ggaagacata ctggaattgg 120
 ttctgcaga gaccaggaca atctctcag ctctgatct atctgatgc catgctgaa 180
 tcaggagtct cagaccggtt tagtggcagt gggtcaggaa cagattcac cctgaaatc 240
 agtagagtga aggctgagga tgtgggtgtg tattactgtc aacaactgt agagtatccg 300
 30 tggacgttcg tggaggcac caagctggaa atcaaagggtg gcggtggctc tggcggaggt 360
 ggatccggtg gcggcgctc tcagatccag ttggtgcagt ctggacctga gctgaagaag 420
 cctggagaga cagtcaagat ctctgcaag gcttctggtt ataccttac agactttca 480
 atgactggg tgaggcaggc tccaggaaag ggfttaaagt ggatgggctg gataaacact 540
 gagactggtg agccaacata tgcagatgc ttcaggggac ggfttgctt ctcttggaa 600
 35 acttctgcca gcactgccta ttgcatgatc aacaacctca aaaatgagga cacggctaca 660
 tatttttga cctggtctgc ttactggggc caagggactc tggctactgt ctctgcctcg 720
 agcactgtgg ctgcaccatc tgtctcacc ttcccgcat ctgatgagca gttgaaatct 780
 ggaactgcct ctgtgtgtg cctgctgaat tactctatc ccagagaggc caaagtacag 840
 tggagggtg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgccac agagcaggac 900
 40 agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc gagctgacgc tgagcaaagc agactacgag 960
 aaacaaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctgcc cgtcacaag 1020
 agcttcaaca ggggagagcg tacggagccc aaatctctg acaaaactca cacatgcca 1080
 ccgtgccccat ccggagcacc tgaactcctg ggtggaccgt cagtctctc ctccccca 1140
 aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgctg ggtggtggac 1200
 45 gtgagccacg aagaccctga ggtcaagtc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1260
 aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacgccagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1320
 ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctcaac 1380
 aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc atctcaaag ccaagggca gccccgagaa 1440
 ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1500
 50 acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1560
 cagccggaga acaactacaa gaccacgctc cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc 1620
 ctctacagca agctaccgtg ggacaagagc aggtggcagc aggggaactg ctctcatgc 1680
 tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1740
 ggtaactcat tattcaacca agaagttcaa attccttga ccgaaagta cagccccaat 1800
 55 tctgaagttc aattgttaga gctcgtggc ggtctgttc agcctggtg ttctttactg 1860
 ctcttctgcg ctgctccgg attcaacttc tcttttacc agatgcatg ggttcgcaa 1920
 gctcctgga aaggtttgga gtgggtttct ggtatctatc ctctggtgg ctatactaa 1980
 tatgctgact ccgftaaagg tgccttact atctctagag acaactctaa gaatactctc 2040
 tacttcaga tgaacagctt aagggtgag gacactgcag tctactattg tgcgagagat 2100

ctagggtacg gcagtagctg gtactacttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 2160
 gtctcaagcg gtggcggcgg ttcgggggtt ggcggaagtg gaggtggagg gagtcagagc 2220
 gctttgactc agcctgcctc cgtgtctggg tctcctggac agtcgatcac catctcctgc 2280
 agtgaaccg acagtacgt tggtggtat aaccatgtct cctggtacca acaacacca 2340
 5 ggcaaggccc ccaaactcat aatttatgat gtcgatcctc ggcctcagg gatctctaac 2400
 cgtttctctg gctccaagtc tggcaacacg gcctccctga ccatctctgg gctccaggct 2460
 gaggacgagg ctgattatta ctgcagctca tatagaagcg gtagcactta tgtcttcgga 2520
 actgggacca agtcaccgt cctatga 2547

10 <210> 18
 <211> 848
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de P2C2 CK(YAE) Fc (N297A) H68 A2 (X0248)

<400> 18
 Asp Ile Val Met Ile Gln Asp Glu Leu Ser Asn Pro Val Ser Ser Gly
 20 1 5 10 15
 Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Asp Lys
 20 25 30
 Glu Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 25 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Met Ser Met Arg Glu Ser Gly Val Ser
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Glu Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Lys Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu
 85 90 95
 30 Val Glu Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln
 115 120 125
 35 Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu Thr
 130 135 140
 Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Phe Ser
 145 150 155 160
 Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met Gly
 165 170 175
 40 Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Arg
 180 185 190
 Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Leu
 195 200 205
 45 Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Thr
 210 215 220
 Trp Ser Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ser
 225 230 235 240
 Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 245 250 255
 50 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe
 260 265 270
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 275 280 285
 55 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 290 295 300
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 305 310 315 320
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

325 330 335
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Arg Thr Glu Pro Lys Ser
 340 345 350
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ser Gly Ala Pro Glu
 5 355 360 365
 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 370 375 380
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 385 390 395 400
 10 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 405 410 415
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala
 420 425 430
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 15 435 440 445
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 450 455 460
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 465 470 475 480
 20 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
 485 490 495
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 500 505 510
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 25 515 520 525
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 530 535 540
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 545 550 555 560
 30 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 565 570 575
 Ser Leu Ser Pro Gly Asn Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro
 580 585 590
 Leu Thr Glu Ser Tyr Ser Pro Asn Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser
 35 595 600 605
 Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
 610 615 620
 Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Phe Tyr Gln Met His Trp Val Arg Gln
 625 630 635 640
 40 Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Tyr Pro Ser Gly
 645 650 655
 Gly Tyr Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
 660 665 670
 Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
 45 675 680 685
 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Gly Tyr Gly
 690 695 700
 Ser Ser Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 705 710 715 720
 50 Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 725 730 735
 Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro
 740 745 750
 Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Ser Gly Thr Asp Ser Asp Val Gly
 55 755 760 765
 Gly Tyr Asn His Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro
 770 775 780
 Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Val Asp His Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asn
 785 790 795 800

Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser
 805 810 815
 Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Arg
 820 825 830
 5 Ser Gly Ser Thr Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 835 840 845

- <210> 19
- 10 <211> 2427
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 15 <223> Secuencia de nucleótidos de PDL2-CH1 Fc(N297A) H68 2E12 (X0249)

<400> 19
 ttattcacag tgacagtccc taaggaactg tacataatag agcatggcag caatgtgacc 60
 ctggaatgca actttgacac tggaaagtcac gtgaaccttg gagcaataac agccagtttg 120
 20 caaaaggtagg aaaatgatac atccccacac cgtgaaagag ccactttgct ggaggagcag 180
 ctgccccttag ggaaggcctc gttccacata cctcaagtcc aagtgaggga cgaaggacag 240
 taccaatgca taatcatcta tggggtcgc tgggactaca agtacctgac tctgaaagtc 300
 aaagcttctc acaggaaaat aaactcac atcctaaagg ttccagaaac agatgaggtg 360
 gagctcacct gccaggctac aggttatcct ctggcagaag taccctggcc aaactgacg 420
 25 gttcctgcca acaccagcca ctcaggacc cctgaaggcc tctaccaggt caccagtgtt 480
 ctgctgctaa agccaccccc tggcagaaac ttcagctgtg tgttctgaa tactcacgtg 540
 aggaactta ctttgccag cattgacctt caaagtcaga tggaaaccag gacctatcca 600
 acctcgagcg cctccaccaa gggcccatcg gcttcccc tggcaccctc ctcaagagc 660
 acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtaagg actactccc cgagccgggtg 720
 30 acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acacttccc ggctgtccta 780
 cagtctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgcctccag cagctgggc 840
 acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaagggt ggacaagaaa 900
 gttcgtacgg agcccaaact ttctgacaaa actcacacat gccaccgtg cccatccgga 960
 gcacctgaac tcttggtgag accgtcagtc ttctcttcc cccaaaacc caaggacacc 1020
 35 ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 1080
 cctgaggtca agtcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 1140
 ccgctggagg agcagtacgc cagcagtcac cgtgtgtgca gcgtctctac cgtctgcac 1200
 caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaagc cctcccagcc 1260
 cccatcgaga aaacctctc caaagcaaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 1320
 40 ctgccccat cccgggatga gctgaccaag aaccagggtc gcctgacctg cctgtgcaaa 1380
 ggctctatc caagcagat cgccgtggag tgggagagca atgggcagc ggagaacaac 1440
 tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta cagcaagctc 1500
 accgtggaca agagcagggt gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 1560
 gctctgcaca accactacg gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa ctattattc 1620
 45 aaccaagaag tcaaatcc cttgaccgaa agttacagcc cgaatttca ggtgcagctg 1680
 aaggagtcag gacctggcag cgtggcggcc tcacagagcc tgtccatcac atgcaccgtc 1740
 tcagggttct cattaaccgg ctatggtgta aactgggttc gccagcctcc aggaaagggt 1800
 ctggagtggc tgggaatgat atggggtgat ggaagcacag actataatc agctctcaa 1860
 tccagactat cgatcaccia ggacaactcc aagagccaag ttttctaaa aatgaacagt 1920
 50 ctgcaaactg atgacacagc cagatactac tgtgctcggg atggttatag taactttcat 1980
 tactatgta tggactactg ggtcaagga acctcagtc ccgtctctc tgggggtgga 2040
 ggctctggtg gcgtgggatc cggcggaggt gggcgggtg gcggcggatc tgacattgtg 2100
 ctacccaat ctccagcttc tttgctgtg tctctaggtc agagagccac catctcctgc 2160
 agagccagtg aaagtgtga atattatgtc acaagttta tgcagtgtga ccaacagaaa 2220
 55 ccaggacagc caccaaaact cctcatctct gctgctagca acgtagaatc tgggttcct 2280
 gccaggttta gtggcagttg gctctgggaca gacttagcc tcaacatcca tctgtggag 2340
 gaggatgata ttgcaatgta tttctgtag caaagtagga aggttccatg gacgttcgtg 2400
 ggaggacca agctggaat caagtga 2427

<210> 20
 <211> 808
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de PDL2-CH1 Fc(N297A) H68 2E12 (X0249)

<400> 20

10 Leu Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Glu Leu Tyr Ile Ile Glu His Gly
 1 5 10 15
 Ser Asn Val Thr Leu Glu Cys Asn Phe Asp Thr Gly Ser His Val Asn
 20 25 30
 Leu Gly Ala Ile Thr Ala Ser Leu Gln Lys Val Glu Asn Asp Thr Ser
 15 35 40 45
 Pro His Arg Glu Arg Ala Thr Leu Leu Glu Glu Gln Leu Pro Leu Gly
 50 55 60
 Lys Ala Ser Phe His Ile Pro Gln Val Gln Val Arg Asp Glu Gly Gln
 65 70 75 80
 20 Tyr Gln Cys Ile Ile Ile Tyr Gly Val Ala Trp Asp Tyr Lys Tyr Leu
 85 90 95
 Thr Leu Lys Val Lys Ala Ser Tyr Arg Lys Ile Asn Thr His Ile Leu
 100 105 110
 Lys Val Pro Glu Thr Asp Glu Val Glu Leu Thr Cys Gln Ala Thr Gly
 25 115 120 125
 Tyr Pro Leu Ala Glu Val Ser Trp Pro Asn Val Ser Val Pro Ala Asn
 130 135 140
 Thr Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Gly Leu Tyr Gln Val Thr Ser Val
 145 150 155 160
 30 Leu Arg Leu Lys Pro Pro Pro Gly Arg Asn Phe Ser Cys Val Phe Trp
 165 170 175
 Asn Thr His Val Arg Glu Leu Thr Leu Ala Ser Ile Asp Leu Gln Ser
 180 185 190
 Gln Met Glu Pro Arg Thr His Pro Thr Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 35 195 200 205
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 210 215 220
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 225 230 235 240
 40 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 245 250 255
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 260 265 270
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 45 275 280 285
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Arg Thr Glu
 290 295 300
 Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ser Gly
 305 310 315 320
 50 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 325 330 335
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 340 345 350
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 55 355 360 365
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 370 375 380
 Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 385 390 395 400

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 405 410 415
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 420 425 430
 5 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 435 440 445
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 450 455 460
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 10 465 470 475 480
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 485 490 495
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 500 505 510
 15 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 515 520 525
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Asn Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val
 530 535 540
 Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
 20 545 550 555 560
 Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ser Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile
 565 570 575
 Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Gly Tyr Gly Val Asn Trp
 580 585 590
 25 Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Met Ile Trp
 595 600 605
 Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Ser
 610 615 620
 Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn Ser
 30 625 630 635 640
 Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gly Tyr
 645 650 655
 Ser Asn Phe His Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
 660 665 670
 35 Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
 675 680 685
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
 690 695 700
 Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys
 40 705 710 715 720
 Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Val Thr Ser Leu Met Gln Trp
 725 730 735
 Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Ala Ala
 740 745 750
 45 Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 755 760 765
 Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile
 770 775 780
 Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro Trp Thr Phe Gly
 50 785 790 795 800
 Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 805

55 <210> 21
 <211> 2331
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de nucleótidos de monoIL10 Ck(YAE) Fc(N297A)
H68 3D1 (X0281)

5 <400> 21

agcccaggcc agggcaccga gtctgagaac agctgcaccc acttcccagg caacctgctt 60
aacatgcttc gagatctccg agatgccttc agcagagtga agactttct tcaaatgaag 120
gatcagctgg acaactgtt gttaaaggag tccttgctgg aggactttaa gggttacctg 180
ggttgccaag cctgtctga gatgatccag ttctacctgg aggaggtgat gcccgaagct 240
10 gagaaccaag acccagacat caaggcgcac gtgaactccc tgggggagaa cctgaagacc 300
ctcaggctga ggctacggcg ctgcatcga ttcttccct gtgaaaacgg tgggggatcc 360
ggcggtaaga gcaaggcctg ggagcagggt aagaatgctt taataagct ccaagagaaa 420
ggcatctaca aagccatgag tgagttgac atcttcatca actacataga agcctacatt 480
acaatgaaga tacgaaactc gagcactgtg gctgcacat ctgtcttcat ctccccgcca 540
15 tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgc tctgttgtg gctgtctgaa ttacttctat 600
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag 660
gagagtcca cagagcagga cagcaaggac agcacttaca gcctcagcag cgagctgacg 720
ctgagcaaag cagactaca gaaacacaaa gtctacgctc gcaagtcac ccatcagggc 780
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagc gtacggagcc caaatctct 840
20 gacaaaactc acacatgcc accgtgcca tccggagcac ctgaactcct gggtggaccg 900
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctccg gaccctgag 960
gtcacatgcg tgggtggtga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 1020
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaagccgc gggaggagca gtacgccagc 1080
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggtgtaa tggcaaggag 1140
25 tacaagtgca aggtctcaa caaagccctc ccagccccca tgcagaaaac catctccaa 1200
gcaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc cccatcccg ggatgagctg 1260
accaagaacc aggtcagcct gacctgctg gcaaaaggct tctatccaag cgacatgcc 1320
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1380
gactccgacg gctccttct cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1440
30 caggggaacg tcttctcat ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgag 1500
aagagcctct cctgtctcc gggtactca ttattcaacc aagaagtca aattcccttg 1560
accgaaagt acagcccga ttctcaggtc cagctgcagc agtctgggcc tgagctggtg 1620
aggcctgggg aatcagtgaa gatttctgc aagggtccg gctacacatt cactgattat 1680
gctatacagt gggtaagca gagtcatgca aagagtctag agtggattg agttattaat 1740
35 attfactatg ataatacaaa ctacaaccag aagtttaagg gcaaggccac aatgactgta 1800
gacaaatct ccagcacagc ctatatggaa ctgcccagat tgacatctga ggattctgcc 1860
atctattact gtcaagagc ggctggtat atggactact ggggtcaagg aacctcagtc 1920
accgtctct caggggggtg aggtctggt gccggtggct ctggcggagg tggatccggt 1980
ggcggcggat ctgacattg gctgtcacag tctccatcct ccctggctgt gtcagcagga 2040
40 gagaaggta ctatgagctg caaatccagt cagagtctgc tcaacagtag aaccgagag 2100
aactactgg ctgtgacca gcagaacca gggcagctc taaaactgct gatctactgg 2160
gcatcacta gggaaatctg ggtccctgat cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat 2220
ttcactctca ccatcagcag tgtgcaggct gaagactgg cagttatta ctgcacgcaa 2280
tcttataat ttacacgtt cggagggggg accaagctgg aaataaata a 2331

45

<210> 22

<211> 776

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de monoIL10 Ck(YAE) Fc(N297A) H68 3D1 (X0281)

<400> 22

55 Ser Pro Gly Gln Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro
1 5 10 15
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg
20 25 30
Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45
 Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala
 50 55 60
 Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala
 5 65 70 75 80
 Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu
 85 90 95
 Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu
 100 105 110
 10 Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu
 115 120 125
 Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
 130 135 140
 Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Ile
 15 145 150 155 160
 Thr Met Lys Ile Arg Asn Ser Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
 165 170 175
 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 180 185 190
 20 Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 195 200 205
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr
 210 215 220
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr
 25 225 230 235 240
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 245 250 255
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 260 265 270
 30 Glu Arg Thr Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 275 280 285
 Cys Pro Ser Gly Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 290 295 300
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 35 305 310 315 320
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 325 330 335
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 340 345 350
 40 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 355 360 365
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 370 375 380
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 45 385 390 395 400
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 405 410 415
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 420 425 430
 50 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 435 440 445
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 450 455 460
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 55 465 470 475 480
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 485 490 495
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Asn Ser Leu Phe
 500 505 510

Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr Ser Pro Asn Ser
 515 520 525
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Glu
 530 535 540
 5 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 545 550 555 560
 Ala Ile Gln Trp Val Lys Gln Ser His Ala Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 565 570 575
 Gly Val Ile Asn Ile Tyr Tyr Asp Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 10 580 585 590
 Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 595 600 605
 Met Glu Leu Ala Arg Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
 610 615 620
 15 Ala Arg Ala Ala Trp Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
 625 630 635 640
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 645 650 655
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro
 20 660 665 670
 Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys
 675 680 685
 Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Glu Asn Tyr Leu Ala
 690 695 700
 25 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp
 705 710 715 720
 Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly
 725 730 735
 Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp
 30 740 745 750
 Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln Ser Tyr Asn Leu Tyr Thr Phe Gly
 755 760 765
 Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 770 775
 35
 <210> 23
 <211> 2330
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos de monoll10CkwtFc(N297A)H68 3D1 (X0282)
 45 <400> 23
 agcccaggcc agggcaccca gtctgagaac agctgcaccc acttcccagg caacctgcct 60
 aacatgcttc gagatctcgg agatgccttc agcagagtga agactttct tcaaatgaag 120
 gatcagctgg acaactgtt gttaaaggag tccttgctgg aggacttaa gggttacctg 180
 ggttgccaag cctgtctga gatgatccag tttacctgg aggaggatg gccccaagct 240
 50 gagaaccaag acccagacat caaggcgcac gtgaactccc tgggggagaa cctgaagacc 300
 ctcaggctga ggctacggcg ctgtcatcga tttcttcct gtgaaaacgg tgggtgatcc 360
 ggcggtaaga gcaaggccgt ggagcaggtg aagaatgcct taataagct ccaagagaaa 420
 ggcattctaa aagccatgag tgagtttgac atcttcatca actacataga agcctacatt 480
 acaatgaaga tacgaaactc gagcactgtg gctgcacat ctgttctcat ctcccgcga 540
 55 tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gctgtgtgaa taacttctat 600
 ccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 660
 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 720
 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 780
 ctgagctcgc ccgtcacaac gagcttcaac aggggagagc gtacggagcc caaatcttct 840

gacaaaactc acacatgccc accgtgcca tccggagcac ctgaactcct gggtgaccg 900
 tcagtctcc tcttcccc aaaaccaag gacaccctca tgatctccg gaccctgag 960
 gtcacatgcg tgggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 1020
 gtggacggcg tggagggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc 1080
 5 acgtaccgtg tggcagcgt cctcaccgtc ctgaccagg actggctgaa tggcaaggag 1140
 tacaagtca aggtctcaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa 1200
 gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc cccatcccg ggatgagctg 1260
 accaagaacc aggtcagcct gacctgctg gtcaaaggct tctatccaag cgacatgcc 1320
 gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag acaactaca agaccacgcc tccgtgctg 1380
 10 gactccgacg gctcctct cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1440
 caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1500
 aagagcctct cctgtctcc ggtaactca ttattcaacc aagaagttca aattccctg 1560
 accgaaagtt acagccgaa ttctcaggtc cagctgcagc agtctgggcc tgagctggtg 1620
 aggcctgggg aatcagtgaa gatttctgc aagggtccg gctacacatt cactgattat 1680
 15 gctatacagt ggggaagca gagtcatgca aagagtctag agtggattgg agttattaat 1740
 atttactatg ataatacaaa ctacaaccag aagttaagg gcaagccac aatgactgta 1800
 gacaaatcct ccagcacagc ctatatggaa ctgcccagat tgacatctga ggattctgcc 1860
 atctattact gtgaagagc ggctggtat atggactact ggggtcaagg aacctcagtc 1920
 accgtctct caggggggtg aggcctctgt ggcggtggt ctggcggagg tggatccggt 1980
 20 ggcggcggat ctgacattgt gctgtcacag tctccatct ccctggctgt gtcagcagga 2040
 gagaaggta ctatgagctg caaatccagt cagagtctgc tcaacagtag aacccgagag 2100
 aactactgg ctgtgtacca gcagaaacca gggcagctc taaactgct gatctactgg 2160
 gcatcacta ggaatctgg ggtccctgat cgctcacag gcagtgatc tggacagat 2220
 ttactctca ccatcagcag tgtgcaggct gaagacctgg cagttatta ctgcacgcaa 2280
 25 tctataatc ttacacgtt cggagggggg accaagctgg aaataaata 2330

<210> 24

<211> 776

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de monol10CkwfFc(N297A)H68 3D1 (X0282)

35 <400> 24

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

40 Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

45 65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

50 Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys

130 135 140

Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Ile

55 145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn Ser Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

165 170 175

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

180 185 190

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 195 200 205
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 210 215 220
 5 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 225 230 235 240
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 245 250 255
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 10 260 265 270
 Glu Arg Thr Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 275 280 285
 Cys Pro Ser Gly Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 290 295 300
 15 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 305 310 315 320
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 325 330 335
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 20 340 345 350
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 355 360 365
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 370 375 380
 25 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 385 390 395 400
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 405 410 415
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 30 420 425 430
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 435 440 445
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 450 455 460
 35 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 465 470 475 480
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 485 490 495
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Asn Ser Leu Phe
 40 500 505 510
 Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr Ser Pro Asn Ser
 515 520 525
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Glu
 530 535 540
 45 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 545 550 555 560
 Ala Ile Gln Trp Val Lys Gln Ser His Ala Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 565 570 575
 Gly Val Ile Asn Ile Tyr Tyr Asp Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 580 585 590
 Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 595 600 605
 Met Glu Leu Ala Arg Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
 610 615 620
 55 Ala Arg Ala Ala Trp Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
 625 630 635 640
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 645 650 655
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro

660 665 670
 Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys
 675 680 685
 Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Glu Asn Tyr Leu Ala
 5 690 695 700
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp
 705 710 715 720
 Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly
 725 730 735
 10 Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp
 740 745 750
 Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln Ser Tyr Asn Leu Tyr Thr Phe Gly
 755 760 765
 Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 15 770 775

<210> 25

<211> 1806

20 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Secuencia de nucleótidos para ORN116 que comprende scFv MET021 (anti-c-Met), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 humano

<400> 25

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 gacatccaga tgaccagtc tccatctctc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
 30 atcactgtc gggcaagta gagcattagg aactatitaa attggtatca gcaggaacca 180
 gggaaagccc ctaagctct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg gtcccacatca 240
 aggttcagtg cagctggatc tgggacagac ttattctca ccatcagcag tctgcagcct 300
 gaagatttg caactacta ctgtcaacag agttacgta ccccgcacac ttcggcgga 360
 gggaccaagg tggagatcaa agggggtgga ggctctggtg gcggtggctc tggcggaggt 420
 35 ggatccggtg gcggcggtc tgaagtcaa ttgtagagt ctggggcg tctgttcag 480
 cctggtggtt cttacgtct tcttgcgct gcttccgat tcactttc taagtacgat 540
 atgctttggg ttcgcaagc tctggtaaa ggttggagt gggtttcta tatctatcct 600
 tctggtggcc ttactgata tctgactcc gttaaagtc gctcactat ctctagagac 660
 aacttaaga atactctta ctgcatgat aacagctta gggctgagga cacggcctg 720
 40 tattactgtg cgagacgggc tccccgtcc cttctttg atatctggg ccaagggaca 780
 atggtcaccg tctcctcag cgagccaaa tctctgaca aaactcacac atgccaccg 840
 tggccatccg gagcacctga actcctgggt ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa 900
 cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggta catgcgtggt ggtggacgtg 960
 agccacgaag acctgaggt caagtcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat 1020
 45 gccaagacaa agccgcggga ggagcagta aacagcacgt acctgtggt cagcgtcctc 1080
 acctcctgc accaggactg ctgcaatggc aaggagtaca agtgaaggt ctccaacaaa 1140
 gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc cggagaacca 1200
 caggtgtaca cctgcccc atcccggat gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc 1260
 tgcctgtca aaggctcta tccaagcac atgcctgg agtgggagag caatgggcag 1320
 50 cgggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttctc 1380
 tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctc 1440
 gtgatgcatg aggtctgca caacctact acgcagaaga gcctctcct gtctccgggt 1500
 aaatctagag cctccaccaa gggccatcg gtctcccc tggcacctc ctccaagagc 1560
 acctctggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgagccggtg 1620
 55 acggtgtcgt ggaactcagg cgcctgacc agcggcgtg acacttccc ggctgtccta 1680
 cagtctcag gactctact cctcagcag gtggtgaccg tgcctccag cagcttgggc 1740
 acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaa 1800
 gtttga 1806

<210> 26
 <211> 1797
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Secuencia de nucleótidos para ORN145 que comprende: scFv 4C04 (anti-RON), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 humano

10 <400> 26

atggaagcac cagcgcagct tcttctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 gacattcaga tgaccagctc tctgcctcc cagtctgcat ctctgggaga aagtgtcacc 120
 atcacatgcc tggcaagtca gaccattggt acatggttag catggtatca gcagaaacca 180
 gggaaatctc ctacgtctct gatttatgct gcaaccagct tggcagatgg ggtcccatca 240
 15 aggttcagtg ctagtggatc tggcacaata ttttcttca agatcgacag cctacagtct 300
 gaagatttg taagtatta ctgcaacaa cttacaata ctccgtggac gttcgggtga 360
 ggcaccaagc tggaaatcaa aggtggcggg ggctctggcg gaggtggatc cgggtggcggc 420
 ggctctcaga tccagctgca gcagtctgga cctgagctgg tgaagcctgg gacttcagtg 480
 aagatactct gcaaggcttc tgactacaca ctactgact tctatatgaa ctgggtgagg 540
 20 cagaagcctg gacagggact tgagtggatt gggaggattt atcctggaac cgataaaact 600
 agatacaatg agaaattcag ggacaaggcc atactgaccg tggacacgct ctccagcaca 660
 gcctacatgc agctcagcag cctgacatca gaggacactg ctgtctatct ctgtgcaaga 720
 tccgcctact atggttaacta cgttgctatg gactactggg gtcaaggaaac ctacgtcacc 780
 gtctcctcga gcgagcccaa atctctgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccattcc 840
 25 ggagcacctg aactctctgg tggaccgtca gtcttctct tcccccaaa acccaaggac 900
 accctcatga tctcccggac cctgaggtc acatgcgtgg tggggagcgt gagccacgaa 960
 gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 1020
 aagccgcggg aggagcagta caacagcacg taccgtgtgg tcagcgtctc caccgtcctg 1080
 caccaggact ggctgaatgg caaggagtac aagtgaagg tctccaacaa agccctccca 1140
 30 gccccatcg agaaaacat ctcaaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac 1200
 accctgcccc catcccggga tgagctgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc 1260
 aaaggcttct atccaagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac 1320
 aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ccttcttct ctacagcaag 1380
 ctaccgtgg acaagagcag gtggcagcag ggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat 1440
 35 gaggctctgc acaaccacta cagcagaag agcctctccc tgtctccggg taaatctaga 1500
 gcctccacca agggcccatc ggttctccc ctggcaccct cctcaagag cacctctggg 1560
 ggcacagcgg ccctgggctg cctggtaag gactacttcc ccgagccggg gacggtgtcg 1620
 tggaaactag gcgcccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 1680
 ggacttact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagctggg caccagacc 1740
 40 tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agtttga 1797

<210> 27
 <211> 1818
 <212> ADN

45 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia de nucleótidos para ORN146 que comprende: scFv 4C04 (anti-RON), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 humano, CH3 humano y Ck(YAE) humano

50

<400> 27

atggaagcac cagcgcagct tcttctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 gacattcaga tgaccagctc tctgcctcc cagtctgcat ctctgggaga aagtgtcacc 120
 atcacatgcc tggcaagtca gaccattggt acatggttag catggtatca gcagaaacca 180
 55 gggaaatctc ctacgtctct gatttatgct gcaaccagct tggcagatgg ggtcccatca 240
 aggttcagtg ctagtggatc tggcacaata ttttcttca agatcgacag cctacagtct 300
 gaagatttg taagtatta ctgcaacaa cttacaata ctccgtggac gttcgggtga 360
 ggcaccaagc tggaaatcaa aggtggcggg ggctctggcg gaggtggatc cgggtggcggc 420
 ggctctcaga tccagctgca gcagtctgga cctgagctgg tgaagcctgg gacttcagtg 480

aagatatcct gcaaggcttc tgactacaca ctactgact tctatatgaa ctgggtgagg 540
cagaagcctg gacagggact tgagtggatt gggaggattt atcctggaac cgataaaact 600
agatacaatg agaaattcag ggacaaggcc atactgaccg tggacacgtc ctccagcaca 660
gcctacatgc agtcagcag cctgacatca gaggacactg ctgtctatft ctgtgcaaga 720
5 tccgcctact atgtaacta cgttgctatg gactactggg gtcaaggaac ctacgtcacc 780
gtctctcga gcgagcccaa atctctgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccattcc 840
ggagcacctg aactcctggg tggaccgtca gtcttctct tcccccaaa acccaaggac 900
accctcatga tctccggac cctgaggtc acatgcgtgg tggggacgt gagccacgaa 960
gacctgagg tcaagtcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 1020
10 aagccgctgg aggagcagta caacagcagc taccgtgtgg tcagcgtct caccgtcctg 1080
caccaggact ggctgaatgg caaggagtac aagtgaagg tctccaaca agccctcca 1140
gccccatcg agaaaacct ctcaaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac 1200
accctgccc catccggga tgagctgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc 1260
aaaggcttt atccaagcga catgcctgg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac 1320
15 aactacaaga ccacgctcc cgtgctggac tccgacggct ccttctct ctacagcaag 1380
ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag ggaacgtct tctatgctc ctgtatgcat 1440
gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg taaatctaga 1500
actgtggctg caccatctg ctctcttc ccgcatctg atgagcagt gaaatctgga 1560
actgcctctg ttgtgtcct gctgaattac ttctatcca gagaggcaa agtacagtgg 1620
20 aaggtggata acgccccta atcggtgaac tcccaggaga gtgccacaga gcaggacagc 1680
aaggacagca cctacagcct cagcagcag ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 1740
cacaagtct acgctgca agtcacccat cagggctga gctcggcct cacaagagc 1800
ttcaacagg gagagtga 1818

25 <210> 28
<211> 1806
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Secuencia de nucleótidos para ORN148 que comprende: scFv 11H09 anti-RON), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 humano, CH3 humano y Ck(YAE) humano

<400> 28

35 atggaagcac cagcgcagct tcttctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgtt 60
gacatccaga tgaccagtc tccatctcc ttatctgct ctctgggaga aagagtca 120
ctcactgtc gggcaagtca ggacattgt agtagctaa gctggctca gcaggaacca 180
gatgttacta taaacgct gatctactcc acatccagt tagattctgg tgtcccaaa 240
aggttcagt gcagtagtc ggggtcagat tattctctca ccatcagcag cctgagtt 300
40 gaagatttg tagactatta ctgtctaca tatgctagt ctccgtggac gttcgggga 360
ggcaccagc tggaaatcaa aggtggcgtt ggctctggc gaggtggatc cgtggcggc 420
ggctctcagg tccagctca gcagctggg gctgaactgg caaaacctgg ggcctcagt 480
aagatgtct gcaagtctc tggctacacc ttactagct actggataca ctgggtaaa 540
gagaggcctg gacaggtct ggaatggatt ggatacatt atcctaccac tggttact 600
45 gagtccaatc agaagtcaa ggacaaggcc acattgactg cagacaaatc ctccagcaca 660
gcctacatgc aactgagcag cctgacatct gaggactctg cagtctatta ctgttctca 720
ctacggcctt ggtactcga tgtctgggc gcagggacca cggtcaccgt ctctcgagc 780
gagcccaat ctctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gccatccgg agcacctgaa 840
ctctgggtg gaccgtcagt ctctcttc cccccaaac ccaaggacac cctcatgatc 900
50 tcccgaccct ctgaggtcac atgcgtggg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 960
aagtcaact ggtactgga cggcgtggag gtgcataat ccaagacaaa gccgcgggag 1020
gagcagta acagcagta ccgtgtgtc agcgtctca ccgtctgca ccaggactgg 1080
ctgaatgca aggagtaca gtgcaaggtc tccaacaaag ccctccagc cccatcgag 1140
aaaaccatc ccaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1200
55 tcccggtg agctgacca gaaccaggtc agcctgacct gctgtgcaa aggttctat 1260
ccaagcgaca tcgccgtgga tggggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1320
acgctcccg tctggactc cgacggtcc ttctctct acagcaagct caccgtggac 1380
aagagcaggt ggcagcagg gaacgtctc tcatgctcc gtatgcatga ggctctgac 1440
aaccactaca cgcagaagag cctctcctg tctccgggta aatctagaac tgtgctgca 1500

ccatctgtct tcattctccc gccatctgat gaggcaggat aatctggaac tgcctctgtt 1560
 gtgtgcctgc tgaattactt ctatcccaga gaggccaaag tacagtggaa ggtggataac 1620
 gccctccaat cgggtaactc ccaggagagt gccacagagc aggacagcaa ggacagcacc 1680
 tacagcctca gcagcgagct gacgctgagc aaagcagact acgagaaaca caaagtctac 1740
 5 gcctgcgaag tcacctca gggcctgagc tcgcccgtca caaagagctt caacagggga 1800
 gagtga 1806

<210> 29

<211> 581

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína madura ORN116 que comprende scFv MET021 (anti-c-Met), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2
 15 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 humano

<400> 29

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 Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Glu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 25 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Val Thr Pro Leu
 85 90 95
 30 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
 115 120 125
 Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
 35 130 135 140
 Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Tyr Asp
 145 150 155 160
 Met Leu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
 165 170 175
 40 Tyr Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Leu Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 180 185 190
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
 195 200 205
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 45 210 215 220
 Arg Arg Ala Pro Arg Ser Leu Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
 225 230 235 240
 Met Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
 245 250 255
 50 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ser Gly Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 260 265 270
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 275 280 285
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 55 290 295 300
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 305 310 315 320
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 325 330 335

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 340 345 350
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 355 360 365
 5 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 370 375 380
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 385 390 395 400
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 405 410 415
 10 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 420 425 430
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 435 440 445
 15 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 450 455 460
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 465 470 475 480
 Lys Ser Arg Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 485 490 495
 20 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 500 505 510
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 515 520 525
 25 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 530 535 540
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
 545 550 555 560
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 565 570 575
 30 Val Asp Lys Lys Val
 580

35 <210> 30
 <211> 578
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Proteína madura ORN145 que comprende: scFv 4C04 (anti-RON), bisagra SCC-P IgG1 humana, IgG1 CH2 humana, CH3 IgG1 humano y CH1 humano

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

115 120 125
 Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Ser Cys
 130 135 140
 Lys Ala Ser Asp Tyr Thr Leu Thr Asp Phe Tyr Met Asn Trp Val Arg
 5 145 150 155 160
 Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Tyr Pro Gly
 165 170 175
 Thr Asp Lys Thr Arg Tyr Asn Glu Lys Phe Arg Asp Lys Ala Ile Leu
 180 185 190
 10 Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu
 195 200 205
 Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Ala Tyr Tyr
 210 215 220
 Gly Asn Tyr Val Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr
 15 225 230 235 240
 Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 245 250 255
 Pro Cys Pro Ser Gly Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 260 265 270
 20 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 275 280 285
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 290 295 300
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 25 305 310 315 320
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 325 330 335
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 340 345 350
 30 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 355 360 365
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 370 375 380
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 35 385 390 395 400
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 405 410 415
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 420 425 430
 40 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 435 440 445
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 450 455 460
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg
 45 465 470 475 480
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 485 490 495
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 500 505 510
 50 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 515 520 525
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 530 535 540
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 55 545 550 555 560
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 565 570 575
 Lys Val

<210> 31

<211> 585

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína madura ORN146 que comprende: scFv 4C04 (anti-RON), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 humano, CH3 humano y Ck(YAE) humano

<400> 31

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Gln Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 15 Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ala
 20 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Ser Phe Lys Ile Asp Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Asn Thr Pro Trp
 85 90 95
 25 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Ile Gln Leu Gln Gln
 115 120 125
 Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Ser Cys
 30 130 135 140
 Lys Ala Ser Asp Tyr Thr Leu Thr Asp Phe Tyr Met Asn Trp Val Arg
 145 150 155 160
 Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Tyr Pro Gly
 165 170 175
 35 Thr Asp Lys Thr Arg Tyr Asn Glu Lys Phe Arg Asp Lys Ala Ile Leu
 180 185 190
 Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu
 195 200 205
 Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Ala Tyr Tyr
 40 210 215 220
 Gly Asn Tyr Val Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr
 225 230 235 240
 Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 245 250 255
 45 Pro Cys Pro Ser Gly Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 260 265 270
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 275 280 285
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 50 290 295 300
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 305 310 315 320
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 325 330 335
 55 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 340 345 350
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 355 360 365
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

370 375 380
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 385 390 395 400
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 5 405 410 415
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 420 425 430
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 435 440 445
 10 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 450 455 460
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg
 465 470 475 480
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 15 485 490 495
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr
 500 505 510
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 515 520 525
 20 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 530 535 540
 Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 545 550 555 560
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 25 565 570 575
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 580 585

30 <210> 32
 <211> 581
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Proteína madura ORN148 que comprende: scFv 11H09 (anti-RON), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 humano, CH3 humano y Ck(YAE) humano

<400> 32
 40 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Ser
 20 25 30
 Leu Ser Trp Leu Gln Gln Glu Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile
 45 35 40 45
 Tyr Ser Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser
 65 70 75 80
 50 Glu Asp Phe Val Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln
 55 115 120 125
 Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys
 130 135 140
 Lys Ser Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Ile His Trp Val Lys
 145 150 155 160

Glu Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Thr
 165 170 175
 Thr Gly Tyr Thr Glu Ser Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu
 180 185 190
 5 Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu
 195 200 205
 Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Phe Leu Leu Arg Pro Trp
 210 215 220
 Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ser
 10 225 230 235 240
 Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ser
 245 250 255
 Gly Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 260 265 270
 15 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 275 280 285
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 290 295 300
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 20 305 310 315 320
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 325 330 335
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 340 345 350
 25 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 355 360 365
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 370 375 380
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 30 385 390 395 400
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 405 410 415
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 420 425 430
 35 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 435 440 445
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 450 455 460
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Thr Val Ala Ala
 40 465 470 475 480
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 485 490 495
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 500 505 510
 45 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 515 520 525
 Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 530 535 540
 Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 50 545 550 555 560
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 565 570 575
 Phe Asn Arg Gly Glu
 580
 55

<210> 33
 <211> 1809
 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de nucleótidos para ORN160 que comprende: scFv 5D5 (anti-c-Met), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 humano

<400> 33

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gactttatga tgtcacagtc tccatctctc ctaactgtgt cagttggaga gaaggttact 120
10 gtgagctgca agtccagta gtcctttta tatactagca gtcagaagaa ctactggcc 180
tggtagcagc agaaaccagg tcagtctct aaactgtga ttactgggc atccactagg 240
gaatctgggg tccctgatgc cttcacagc agtggatctg ggacagatt cactctacc 300
atcaccagtg tgaaggcga cgacctggca gtttact gtcagcaata ttatgcctat 360
ccgtggacgt tccgtggagg caccaagtg gagctcaaag gtggcgggg ctctggcga 420
15 ggtggatccg gtggcggcg ctctcagtc caactgcagc agtctggcc tgagctggg 480
aggcctggg cttcagtga gatctctgc agggctcgg gctatacct caccagctac 540
tggttgact gggtaaaca gaggcctga caaggcctg agtggattg catgattgat 600
cctccaata gtgactag gttatccg aactcaagg acaaggccac attgaatga 660
gacagatct ccaacacagc ctacatgctg ctcagcagcc tgacatctg tgactctga 720
20 gctattact gtccacata tggtagctac gttccctc tggactact ggtcaagga 780
acctcagta ccgtctctc gagcgagccc aaatctctg acaaaactca cacatgcca 840
ccgtgccc atccggagcacc tgaactctg ggtggaccgt cagtctctc ctccccca 900
aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgctg ggtggggac 960
gtgagccacg aagacctga ggtcaagtc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020
25 aatgcaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagctc 1080
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgat ggcaaggagt acaagtcaa ggtctcaac 1140
aaagccctc cagccccat cgagaaaacc atctcaaag caaagggca gccccgaga 1200
ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260
acctgctg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320
30 cagccggaga acaactaca gaccagcct cccgtgctgg actccgacgg ctcttctc 1380
ctctacagca agctaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaact ctctcatgc 1440
tccgtgatc atgaggctct gcacaaccac tacacgaga agagcctct cctgtctcc 1500
gtaaatcta gagctccac caagggccca tgggtctcc cctggcacc ctctccaag 1560
agcactctc ggggaccaa ggcctgggc tgctgtgta aggactact cccgagccg 1620
35 gtgacggtgt cgtggaact agcgccctg accagcggcg tgcacacct cccggctgc 1680
ctacagtct caggactca ctccctcagc agcgtggta ccgtgcctc cagcagctg 1740
ggcaccaga cctacatctg caactggaat cacaagcca gcaacacaa ggtggacaag 1800
aaagttga 1809

40 <210> 34

<211> 1821

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

45 <220>

<223> Secuencia de nucleótidos para TSC001 que comprende: HD37 (anti-CD39), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 humano

<400> 34

50 atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gacattgic tgacccaat ccagctctc ttggctgtgt ctctaggca gaggccacc 120
atctcctgca aggcagcca aagtgtgat tatgatggtg atagttatt gaactgtac 180
caacagattc caggacagc accaaactc ctactatg atgcaccaa ttagttct 240
gggatccac ccaggttag tggcagtggt tctgggacag acttcacct caacatccat 300
55 cctgtggaga aggtgatgc tgcaacctat cactgccagc aaagtactga ggtccgtg 360
acgttcgtg gagcaccac gctgaaatc aaaggtggcg gtggctcgg cggtggggg 420
tccgtggcg gcggagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctgtgagg 480
cctgggtcct cagtgaagt ttctgcaag gctctggct atgcattcag tagctactgg 540
atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtctgagt ggattggaca gattggcct 600

ggagatggtg atactaacta caatgaaaag ttcaagggta aagccactct gactgcagac 660
 gaatcctcca gcacagccta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctgcggtc 720
 tatttctgtg caagacggga gactacgacg gtaggccgtt attactatgc tatggactac 780
 tggggtaag gaacctcagt caccgtctcc tcgagcgagc ccaaatcttc tgacaaaact 840
 5 cacacatgcc caccgtgcc atccggagca cctgaactcc tgggtggacc gtcagtcttc 900
 ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc 960
 gtgggtggtg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 1020
 gtggagggtg ataatgcaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 1080
 gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 1140
 10 aaggctcca acaaagccct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaagg 1200
 cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggatgagct gaccaagaac 1260
 caggtcagc tgacctgctt ggtaaaaggc ttctatccaa gcgacatcgc cgtggagtgg 1320
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1380
 ggctctctt tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1440
 15 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1500
 tccctgtctc cgggtaaatc tagagcctcc accaagggcc catcgtctt ccccctggca 1560
 cctctctcca agagcacctc tgggggca gcgccctgg cctgctggt caaggactac 1620
 ttccccgagc cggtagcgtg gctgtggaac tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc 1680
 ttccccgctg tctacagtc ctaggactc tactccctca gcagcgtgt gaccgtgccc 1740
 20 tccagcagct tgggcacca gacctacatc tgcaactgta atcacaagcc cagcaacacc 1800
 aagggtgaca agaaagtgtg a 1821

<210> 35

<211> 1800

25 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de nucleótidos para TSC002 que comprende: scFv 2H7 (anti-CD20), bisagra SCC-P IgG1
 30 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 humano

<400> 35

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 caaattgttc tctccagtc tccagcaatc ctgtctcat ctccaggga gaaggtcaca 120
 35 atgacttcca gggccagctc aagtgttaagt tacatgact ggtaccagca gaagccagga 180
 tcttccccca aaccctggat ttatgcccc tccaacctgg ctctggagt cctgtctgc 240
 ttcagtggca gtgggtctg gacctttac tcttcacaa tcagcagagt ggaggctgaa 300
 gatgctgcca ctattactg ccagcagtg agtttaacc caccacgtt cggctgctgg 360
 40 accaagctgg agctgaaga tggcgggtgg tcgggcggtg gtggatctgg aggagggtgg 420
 gctagccagg ctattctaca gcagctggg gctgagctgg tgaggcctgg ggcctcagt 480
 aagatgtct gcaaggcttc tggctacaca ttaccagtt acaatatgca ctgggtaaag 540
 cagacaccta gacagggcct ggaatggatt ggagctatt atccaggaaa tgggtatact 600
 tcttacaatc agaagtcaa gggcaaggcc acactgactg tagacaaatc ctccagcaca 660
 gcctacatgc agctcagcag cctgacatct gaagactctg cgtctattt ctgtcaaga 720
 45 gtgggtact atagtaact ttactgttac ttcgatgtct ggggcacagg gaccacggtc 780
 accgtctctc cgagcgagcc caaatctct gacaaaactc acacatgccc accgtgccc 840
 tccggagcac ctgaactctt ggggtggaccg tcagtcttc tcttcccc aaaacccaag 900
 gacaccctca tgatctccc gaccctgag gtcacatcgc tgggtggtga cgtgagccac 960
 gaagaccctg aggtcaagtt caactgttac gtggacggcg tggagggtgca taatgccaag 1020
 50 acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccctg tggctagcgt cctcaccgtc 1080
 ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtga aggtctcaa caaagccctc 1140
 ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaagggc agccccgaga accacaggtg 1200
 tacaccctgc cccatccc ggtgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgctg 1260
 gtcaaaggct tctatccaag cgacatgcc gtggagtggg agagcaatg gcagccggag 1320
 55 aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctctctt ctctacagc 1380
 aagctaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcat ctccgtgatg 1440
 catgaggctc tgacacaacca ctacacgag aagagcctct cctgtctcc gggtaaatct 1500
 agagcctcca ccaagggccc atcgtcttc cccctggcac cctctccaa gagcacctct 1560
 gggggcacag cggccctgg ctgctggtc aaggactact tccccgagcc ggtgacggtg 1620

tcgtggaact caggcgcct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 1680
 tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcaccag 1740
 acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttga 1800

5

<210> 36
 <211> 1851
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Secuencia de nucleótidos para TSC003 que comprende: scFv G19-4 (anti-CD3), bisagra IgA1 humana alterada, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y Ck(YAE) humano

15 <400> 36

atggaagcac cagcgcagct tcttctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgaagc ctggagcttc aatgaagatt 120
 tcttgaagg cctctggtta ctattcact ggctacatcg tgaactggct gaagcagagc 180
 catggaaga accttgagtg gattggactt attaatccat acaaggtct tactacctac 240
 20 aaccagaaat tcaaggcaca ggccacatta actgtagaca agtcatccag cacagcctac 300
 atggagctcc tcagtctgac atctgaagac tctgcagtct attactgtgc aagatctggg 360
 tactatggtg actcggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgct 420
 tcaagcgtg gcggagggtc tgggggtggc ggatccggag gtggtggctc tgacaagac 480
 atccagatga cacagactac atcctccctg tctgcctctc tgggagacag agtaccatc 540
 25 agttgcaggg caagtcagga cattcgcaat tatttaaact ggtatcagca gaaaccagat 600
 ggaactgta aactcctgat ctactacaca tcaagattac actcaggagt cccatcaagg 660
 ttcagtggca gtgggtctgg aacagattat tcttcacca ttccaacct gcaaccagaa 720
 gatattgcca ctacttttg ccaacagggt aatacgttc cgtggacgtt cgtggaggc 780
 accaaactgg taaccaaagc ctgagcccc tcaactccac ctaccccatc tccctcaact 840
 30 ccactacc catctccctc atgccaccg tggccagcac ctgaactct ggttgaccg 900
 tcagtctcc tctcccccc aaaaccaag gacaccctca tgatctccg gaccctgag 960
 gtcacatcg gtgtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 1020
 gtggacggcg tggagggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 1080
 acgtaccgtg tggcagcgt cctaccgct ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 1140
 35 tacaagtgca aggtctcaa caaacccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa 1200
 gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc cccatccccg ggtgagctg 1260
 accaagaacc aggtcagct gacctgctg gtcaaaggct tctatccaag cgacatgcc 1320
 gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tccgtgctg 1380
 gactccgacg gctcctct cctctacagc aagctaccg tggacaagag caggtggcag 1440
 40 caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcaacaaca ctacacgag 1500
 aagagcctct cctgtctcc ggtgaaatct agaactgtgg ctgcaccatc tgtctcatc 1560
 ttcccgcat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgct ctgtgtgtg cctgctgaat 1620
 tacttctatc ccagagaggg caaagtacag tgaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 1680
 aactcccagg agagtccac agagcaggac agcaaggaca gcacctacg cctcagcagc 1740
 45 gagctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaag tctacgctg cgaagtcacc 1800
 catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agctcaaca ggggagagtg a 1851

<210> 37
 <211> 1812
 50 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia de nucleótidos para TSC004 que comprende: scFv G19-4 (anti-CD3), bisagra IgA2 humana alterada, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y Ck(YAE) humano

55 <400> 37

atggaagcac cagcgcagct tcttctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgaagc ctggagcttc aatgaagatt 120

tctgcaagg cctctggta ctcaactact ggctacatcg tgaactggct gaagcagagc 180
 catggaaga accttgagtg gattggactt attaatccat acaaaggctt tactacctac 240
 aaccagaaat tcaagggcaa ggccacatta actgtagaca agtcatccag cacagcctac 300
 atggagctcc tcagtctgac atctgaagac tctgcagtct attactgtgc aagatctggg 360
 5 tactatggtg actcggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
 tcaagcggtg gcggagggtc tgggggtggc g gatccggag gtggtggctc tgcacaagac 480
 atccagatga cacagactac atcctccctg tctgcctctc tgggagacag agtcaccatc 540
 agttgcaggg caagtcagga cattcgcaat tatttaaact ggtatcagca gaaaccagat 600
 ggaactgta aactcctgat ctactacaca tcaagattac actcaggagt cccatcaagg 660
 10 ttcagtgga gtgggtctg aacagattat tcttcacca ttgccacct gcaaccagaa 720
 gatattgcca ctacttttg ccaacagggt aatacgctc cgtggacgt cggtggaggc 780
 accaaactgg taaccaaacg ctgagcctc ccaactccc catgcccacc gtgccagca 840
 cctgaactcc gagggtgacc gtcagtctc ctctcccc caaaaccaa ggacaccctc 900
 atgatctcc ggacccctga ggtcacatgc gtggtgggtg acgtgagcca cgaagaccct 960
 15 gagtcaagt tcaactgta cgtggacggc gtggagggtc ataatgcaa gacaaagccg 1020
 cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt gtggtcagcg tctcaccgt cctgcaccag 1080
 gactggctga atggcaagga gtacaagtc aaggtctcca acaaagccct cccagcccc 1140
 atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1200
 cccccatccc gggatgagct gaccaagaac caggtcagcc tgacctgct ggtcaaaggc 1260
 20 ttctatcaa gcgacatcg cgtggagtg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1320
 aagaccacgc ctcccgtgt ggactccgac ggctcctct tctctacag caagctcacc 1380
 gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctcogtga gcatgaggt 1440
 ctgcacaacc actacagca gaagaccctc tcctgtctc cgggtaaact tagaactgtg 1500
 gctgcacct ctgttctat ctcccgcca tctgatgagc agtgaatc tggaaactgccc 1560
 25 tctgtgtgt gctgctgaa ttactctat ccagagaggg ccaaagtaca gtggaaggtg 1620
 gataacgcc tcaatcggg taactccag gagagtcca cagagcagga cagcaaggac 1680
 agcacctaca gcctcagcag cgagctgacg ctgagcaagc cagactacga gaaacacaaa 1740
 gtctacgct gcgaagtcac ccatcagggc ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac 1800
 aggggagagt ga 1812

30 <210> 38
 <211> 1842
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos para TSC005 que comprende: scFv G19-4 (anti-CD3), bisagra IgA3 humana alterada, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y Ck(YAE) humano

40 <400> 38
 atggaagcag cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgaagc ctggagcttc aatgaagatt 120
 tctgcaagg cctctggta ctcaactact ggctacatcg tgaactggct gaagcagagc 180
 catggaaga accttgagtg gattggactt attaatccat acaaaggctt tactacctac 240
 45 aaccagaaat tcaagggcaa ggccacatta actgtagaca agtcatccag cacagcctac 300
 atggagctcc tcagtctgac atctgaagac tctgcagtct attactgtgc aagatctggg 360
 tactatggtg actcggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
 tcaagcggtg gcggagggtc tgggggtggc g gatccggag gtggtggctc tgcacaagac 480
 atccagatga cacagactac atcctccctg tctgcctctc tgggagacag agtcaccatc 540
 50 agttgcaggg caagtcagga cattcgcaat tatttaaact ggtatcagca gaaaccagat 600
 ggaactgta aactcctgat ctactacaca tcaagattac actcaggagt cccatcaagg 660
 ttcagtgga gtgggtctg aacagattat tcttcacca ttgccacct gcaaccagaa 720
 gatattgcca ctacttttg ccaacagggt aatacgctc cgtggacgt cggtggaggc 780
 accaaactgg taaccaaacg ctgagcggag ccaaatcta ggcacacacc tccccaaagc 840
 55 ccaaggctcc catgcccacc gtgccagca cctgaactcc tgggtggacc gtcagtctc 900
 ctctcccc caaaaccaa ggacaccctc atgatctcc ggaccctga ggtcacatgc 960
 gtggtgggtg acgtgagcca cgaagaccct gagtcaagt tcaactgta cgtggacggc 1020
 gtggagggtc ataatgcaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 1080
 gtggtcagcg tctcaccgt cctgcaccag cactggctga atggcaagga gtacaagtc 1140

aaggtctcca acaaagcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa agccaaagg 1200
 cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggatgagct gaccaagaac 1260
 cagggtcagcc tgacctgctt ggtaaaggc ttctatcaa gcgacatcgc cgtggagtg 1320
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1380
 5 ggctccttct tctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1440
 gtcttctcat gtcctgtag gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1500
 tccctgtctc cgggtaaate tagaactgtg gctgcacat ctgttctcat ctcccgcca 1560
 tctgatgagc agttgaaate tggaactgcc tctgtgtgt gctgtctgaa ttacttctat 1620
 ccagagaggg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag 1680
 10 gagagtcca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag cgagctgacg 1740
 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgctt gcgaagtcac ccatcagggc 1800
 ctgagctcgc ccgtcacaac gagcttcaac aggggagagt ga 1842

<210> 39

15 <211> 1899

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Secuencia de nucleótidos para TSC006 que comprende: scFv G19-4 (anti-CD3), bisagra IgD humana alterada, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y Ck(YAE) humano

<400> 39

atggaagcac cagcgcagct tcttctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 25 gagggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgaagc ctggagcttc aatgaagatt 120
 tctgcaagg cctctggtta ctcaatcact ggctacatcg tgaactggct gaagcagagc 180
 catggaaga acctgagtg gattgactt ataattccat acaaaggctt tactacctac 240
 aaccagaaat tcaagggcaa ggccacatta actgtagaca agtcatccag cacagcctac 300
 atggagctcc tcagtctgac atctgaagac tctgcagtct attactgtgc aagatctggg 360
 30 tactatggtg actcggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
 tcaagcgtg gcggagggtc tgggggtggc ggatccggag gtggtggctc tgcacaagac 480
 atccagatga cacagactac atcctccctg tctgcctctc tgggagacag agtcaccatc 540
 agttgcaggg caagtcagga cattcgcaat tatttaaact ggtatcagca gaaaccagat 600
 gaaactgta aactctgat ctactacaca tcaagattac actcaggagt ccaatcaagg 660
 35 ttcaagtgca gtgggtctg aacagattat tctctacca ttgccaacct gcaaccagaa 720
 gatattgcca ctacttttg ccaacagggt aatacgttc cgtggacgtt cgggtggaggc 780
 accaaactgg taaccaaacg ctgagcggag tctccaaagg cacaggcctc ctccgtgccc 840
 actgcacaac cccaagcaga gggcagcctc gccaaggcaa ccacagcccc agccaccacc 900
 cgtaacacat gccaccgtg cccagcacct gaactcctgg gtggaccgtc agtcttctc 960
 40 ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccga ccctgagggt cacatgcgtg 1020
 gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagtca actggtactg ggacggcgtg 1080
 gagggtcata atgccaagac aaagccgctg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 1140
 gtcagcgtcc tcaccgtctt gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtcaag 1200
 gttccaaca aagccctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1260
 45 ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg atgagctgac caagaaccag 1320
 gtcagcctga cctgctggt caaaggcttc tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag 1380
 agcaatggg agccggagaa caactacaag accacgcctc cgtgctgga ctccgacggc 1440
 tcttcttcc tctacagca gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1500
 ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1560
 50 ctgtctccgg gtaaacttag aactgtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgcatct 1620
 gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaatta ctctatccc 1680
 agagaggcca aagtacagtg gaagtggtat aacgcctcc aatcgggtaa ctccaggag 1740
 atgcccacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcga gctgacgctg 1800
 agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgctgag aagtcacca tcagggcctg 1860
 55 agctcgcctc tcacaaagag ctccaacagg ggagagtga 1899

<210> 40

<211> 1842

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de nucleótidos para TSC007 que comprende: scFv G19-4 (anti-CD3), bisagra IgG1 humana alterada, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y Ck(YAE) humano

<400> 40

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgaagc ctggagcttc aatgaagatt 120
 10 tctgcaagg cctctgggta ctattcact ggctacatcg tgaactggct gaagcagagc 180
 catggaaga acctgagtg gattggactt attaatccat acaaaggctt tactacctac 240
 aaccagaaat tcaagggcaa ggccacatta actgtagaca agtcatccag cacagcctac 300
 atggagctcc caagtctgac atctgaagac tctgcagtct attactgtgc aagatctggg 360
 tactatggtg actcggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
 15 tcaagcggtg gcggagggtc tgggggtggc ggatccggag gtggtggctc tgcacaagac 480
 atccagatga cacagactac atcctccctg tctgccttc tgggagacag agtcaccatc 540
 agttgcaggg caagtcagga cattcgcaat tatttaaact ggtatcagca gaaaccagat 600
 ggaactgta aactcctgat ctactacaca tcaagattac actcaggagt cccatcaagg 660
 20 ttcagtggca gtgggtctgg aacagattat tctctacca ttgccaacct gcaaccagaa 720
 gatattcca ctacttttg ccaacagggt aatacgcttc cgtggacgtt cgtgggaggc 780
 accaaactgg taaccaaacg ctcgagcgag cccaatctt ctgacaaaac tcacacaagc 840
 ccaccgagcc catgccacc gtgccagca cctgaactcc tgggtggacc gtcagtcttc 900
 ctcttcccc caaaaccaa ggacaccctc atgatctcc ggaccctga ggtcactgc 960
 gtgggtggtg acgtgagcca cgaagacct gaggtcaagt tcaactgta cgtggacggc 1020
 25 gtggagggtc ataagccaa gacaaagccg cggggaggag agtacaacag cacgtaccgt 1080
 gtggtcagcg tctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 1140
 aaggtctcca acaaagcct ccagccccc atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg 1200
 cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac 1260
 caggtcagcc tgacctgctt ggtcaaaggc ttctatcaa ggcacatgc cgtggagtgg 1320
 30 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtctt ggactccgac 1380
 ggctctctt tctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1440
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagctc 1500
 tccctgtctc cgggtaaatc tagaactgtg gctgcaccat ctgttctcat ctcccgcca 1560
 tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgc tctgtgtgt gctgtctgaa ttacttctat 1620
 35 ccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag 1680
 gagagtgcca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag cgagctgacg 1740
 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgctt gcgaagtac ccatcagggc 1800
 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttaac aggggagagt ga 1842

40 <210> 41

<211> 2115

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

45 <220>

<223> Secuencia de nucleótidos para TSC008 que comprende: scFv G19-4 (anti-CD3), bisagra CH2 IgE humana alterada, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y Ck(YAE) humano

<400> 41

50 atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgaagc ctggagcttc aatgaagatt 120
 tctgcaagg cctctgggta ctattcact ggctacatcg tgaactggct gaagcagagc 180
 catggaaga acctgagtg gattggactt attaatccat acaaaggctt tactacctac 240
 aaccagaaat tcaagggcaa ggccacatta actgtagaca agtcatccag cacagcctac 300
 55 atggagctcc caagtctgac atctgaagac tctgcagtct attactgtgc aagatctggg 360
 tactatggtg actcggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
 tcaagcggtg gcggagggtc tgggggtggc ggatccggag gtggtggctc tgcacaagac 480
 atccagatga cacagactac atcctccctg tctgccttc tgggagacag agtcaccatc 540
 agttgcaggg caagtcagga cattcgcaat tatttaaact ggtatcagca gaaaccagat 600

ggaactgta aactcctgat ctactacaca tcaagattac actcaggagt cccatcaagg 660
 ttcaagtggca gtgggtctg aacagattat tctctacca ttgccaacct gcaaccagaa 720
 gatattgcca ctacttttg ccaacagggt aatacgcttc cgtggacgtt cggtggaggc 780
 accaaactgg taaccaaacg ctgagctcc agggacttca ccccgccac cgtgaagatc 840
 5 ttacagtctg ccagcgacgg cggcgggac ttcccccca ccatccagct cctgtgcctc 900
 gtctctgggt acacccagg gactatcaac atcacctggc tggaggacgg gcaggctatg 960
 gacgtggact tgtccaccg ctctaccacg caggagggtg agctggcctc cacacaaagc 1020
 gagctaccc tcagccagaa gcaactggctg tcagaccgca cctacacctg ccaggtcacc 1080
 tatcaaggtc acaccttga ggacagcacc aagaagtctg catgccacc gtgctccgga 1140
 10 gcacctgaac tctgggtgg accgtcagtc ttcctctcc ccccaaaacc caaggacacc 1200
 ctcatgatc cccggacccc tgaggtcaca tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac 1260
 cctgaggtca agtcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatg caagacaaag 1320
 ccgctggagg agcagtaca cagcacgtac cgtgtggta gctcctcac cgtcctgcac 1380
 caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgaaggctt ccaacaaagc cctcccagcc 1440
 15 cccatcgaga aaacctctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 1500
 ctgccccat cccgggatga gctgaccaag aaccaggtca gctgacctg cctggtcaaa 1560
 ggctctatc caagcgacat cgcctggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 1620
 tacaagacca gcctcccgt gctggactc gacggctct tctctcta cagcaagctc 1680
 accgtggaca agagcagggt gcagcagggg aacgtctct catgctcct gatgcatgag 1740
 20 gctctgaca accactacac gcagaagagc ctctccctg tcccgggtaa atctagaact 1800
 gtggctgcac catctgtct catctccc ccatctgat agcagttgaa atctggaact 1860
 gcctctgtg tgtgctgt gaattactc tatccagag aggccaaagt acagtggaag 1920
 gtggataacg cctccaatc ggtaactcc caggagagt ccacagagca ggacagcaag 1980
 gacagcact acagcctcag cagcgagctg acgctgagca aagcagacta cgagaaacac 2040
 25 aaagtctacg cctgcaagt caccatcag ggctgagct cgcctgcac aaagagcttc 2100
 aacaggggag agtga 2115

<210> 42

<211> 2136

30 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de nucleótidos para TSC009 que comprende: scFv G19-4 (anti-CD3), bisagra CH2 IgM humana
 35 alterada, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y Ck(YAE) humano

<400> 42

atggaagcac cagcgagct tctctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgt 60
 gaggctcagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgaagc ctggagcttc aatgaagatt 120
 40 tctgcaagg cctctggtta ctactcact ggctacatcg tgaactggct gaagcagagc 180
 catggaaga aacttgagt gattgactt ataactcat acaaaggtct tactacctac 240
 aaccagaaat tcaaggcaca ggccacatta actgtagaca agtcatccag cacagcctac 300
 atggagctcc tcagtctgac atctgaagac tctgcagtct attactgtgc aagatctggg 360
 tactatggtg actcggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
 45 tcaagcggg gcggagggtc tgggggtggc ggtaccggag gtggtggctc tgcacaagac 480
 atccagatga cacagactac atcctccctg tctgccttc tgggagacag agtcaccatc 540
 agttgcagg caagtcagga cattcgcaat tatttaaact ggtatcagca gaaaccagat 600
 ggaactgta aactcctgat ctactacaca tcaagattac actcaggagt cccatcaagg 660
 ttcaagtggca gtgggtctg aacagattat tctctacca ttgccaacct gcaaccagaa 720
 50 gatattgcca ctacttttg ccaacagggt aatacgcttc cgtggacgtt cggtggaggc 780
 accaaactgg taaccaaacg ctgagcatt gccgagctgc ctccaaagt gagcgtctc 840
 gtcccacccc gcagcggct cctcgcaac ccccgcaagt ccaagctcat ctgccaggcc 900
 acgggttca gtcccggca gattcagggt tctggctgc gcgaggggaa gcagggtggg 960
 tctggctca ccacggacca ggtgacggct gaggccaaag agtctgggac cagcactac 1020
 55 aaggtgacca gcacactga catcaaagag agcactggc tcagccagag catgttacc 1080
 tgcgcgtg atcacaggg cctgacctc cagcagaatg cgtcctccat gagtgcctc 1140
 tgcaccact gccatccgg agcactgaa ctctgggtg gaccgtcagt ctctcttc 1200
 ccccaaaac ccaaggacac cctcatgat tcccggacc ctgaggtcac atgctgggtg 1260
 gtggacgtga gccacgaaga cctgaggtc aagtcaact ggtacgtgga cggcgtggag 1320

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgaggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 1380
 agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc 1440
 tccaacaaag ccctccagc ccccatcgag aaaacatct ccaaagccaa agggcagccc 1500
 cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc 1560
 5 agcctgacct gctgtgcaa aggttctat ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1620
 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1680
 ttcttctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtctc 1740
 tcatgtccg tgatgatga ggctgtcac aacctaca cgcagaagag cctctccctg 1800
 tctccgggta aatctagaac tgtggctgca ccatctgtct tcatctccc gccatctgat 1860
 10 gacagttga aatctggaac tgcctctgtt gtgtgcctgc tgaattactt ctatccaga 1920
 gaggccaaag tacagtggaa ggtggataac gccctcaat cgggtaactc ccaggagagt 1980
 gccacagagc aggacagcaa ggacagcacc tacagcctca gcagcgagct gacgctgagc 2040
 aaagcagact cagagaacaa caaagtctac gcctgcgaag tcacctatca gggcctgagc 2100
 tgcctcgta caaagagctt caacagggga gagtga 2136

15 <210> 43
 <211> 1839
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos para TSC010 que comprende: scFv HD37 (anti-CD19), bisagra IgA1 humana alterada, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 humano

25 <400> 43
 atggaagcac cagcgcagct tcttctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctaggca gaggccacc 120
 atctcctgca aggcagcca aagtgtgat tatgatggtg atagtattt gaactggtac 180
 caacagattc caggacagcc acccaaactc ctatctatg atgcatcaa tctagttct 240
 30 gggatccac ccaggtttag tggcagtggt tctgggacag acttcaccct caacatccat 300
 cctgtggaga aggtggatgc tgcaacatc cactgccagc aaagtactga ggtccgtgg 360
 acgttcggtg gaggaccaa gctggaatc aaaggtggcg gtggttcggg cgggtggtgg 420
 tcgggtggcg gcggagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg 480
 cctgggtctc cagtgaagat ttcttcaag gcttctggct atgcattcag tagctactgg 540
 35 atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtcttgagt ggattggaca gattggcct 600
 ggagatggtg atactaacta caatggaaag ttcaagggta aagccactct gactgcagac 660
 gaatctcca gcacagcta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctcggtc 720
 tattctgtg caagacggga gactacgacg gtaggcccgt attactatgc tatggactac 780
 tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc tcgagcccct caactccacc taccatct 840
 40 ccctcaactc cacctacccc atctccctca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 900
 ggtggaccgt cagtctctc ctcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 960
 accctgagc tcacatgctg ggtgggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 1020
 aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 1080
 tacaacagca cgtaccgtgt gtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1140
 45 ggcaaggagt acaagtcaa ggtctcaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1200
 atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1260
 gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 1320
 gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaaa gaccagcct 1380
 cccgtgtgg actccgacgg ctctctctc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1440
 50 aggtggcagc aggggaacgt ctctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1500
 tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatcta gagcctccac caagggccca 1560
 tcggtctcc cctggcacc ctctccaag agcacctctg ggggcacagc ggccctggg 1620
 tgctgtgta aggactact ccccgagccg gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg 1680
 accagcggcg tgcacactt cccggctgtc ctacagctc caggactcta ctccctcagc 1740
 55 agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg ggcaccaga cctacatctg caacgtgaat 1800
 cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag aaagtgtga 1839

<210> 44
 <211> 1800

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Secuencia de nucleótidos para TSC011 que comprende: scFv HD37 (anti-CD19), bisagra IgA2 humana alterada, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 humano

<400> 44

atggaagcac cagcgcagct tctctcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 10 gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120
 atctcctgca aggcagcca aagtgttgat tatgatggg atagtattt gaactggtac 180
 caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatcaa tctagtttct 240
 gggatcccac ccaggtttag tggcagtggt tctgggacag acttcaccct caacatccat 300
 cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg 360
 15 acgttcggtg gaggaccaa gctggaatc aaaggtggcg gtggttcggg cgggtgtggg 420
 tcgggtggcg gcggagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg 480
 cctgggtcct cagtgaagat ttctgcaag gcttctggct atgcattcag tagctactgg 540
 atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtcttgagt ggattggaca gatttggcct 600
 ggagatggtg atactaacta caatgaaaag ttcaagggta aagccactct gactgcagac 660
 20 gaatcctcca gcacagccta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctgcggtc 720
 tatttctgtg caagacggga gactacgacg gtaggcggtt attactatgc tatggactac 780
 tgggtgcaag gaacctcagt caccgtctcc tcgagcccc cacctcccc atgccaccg 840
 tgcccagcac ctgaactcct ggtggaccg tcagtctcc tctcccc aaaaccaag 900
 gacaccctca tgatctccc gaccctgag gtcacatgcg tgggtgggga cgtgagccac 960
 25 gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 1020
 acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 1080
 ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 1140
 ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaaggcg agccccgaga accacaggtg 1200
 tacaccctgc cccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gactgcctg 1260
 30 gtcaaaggct tctatccaag cgacatgcc gtggagtggt agagcaatgg gcagccggag 1320
 acaactaca agaccagccc tccctgctg gactccgacg gctccttct ctctacagc 1380
 aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1440
 catgaggctc tgcacaacca ctacagcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatct 1500
 agagcctcca ccaagggccc atcggtctc cccctggcac cctcctccaa gagcactct 1560
 35 gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgagcc ggtgacggtg 1620
 tcgtggaact caggccctc gaccagcggc gtgcacacct tccgggtgt cctacagtcc 1680
 tcaggactct actcctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcaccag 1740
 acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagtttga 1800

40

<210> 45
<211> 1830
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Secuencia de nucleótidos para TSC012 que comprende: scFv HD37 (anti-CD19), bisagra IgG1 humana alterada, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 humano

50 <400> 45

atggaagcac cagcgcagct tctctcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120
 atctcctgca aggcagcca aagtgttgat tatgatggg atagtattt gaactggtac 180
 caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatcaa tctagtttct 240
 55 gggatcccac ccaggtttag tggcagtggt tctgggacag acttcaccct caacatccat 300
 cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg 360
 acgttcggtg gaggaccaa gctggaatc aaaggtggcg gtggttcggg cgggtgtggg 420
 tcgggtggcg gcggagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg 480
 cctgggtcct cagtgaagat ttctgcaag gcttctggct atgcattcag tagctactgg 540

atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtcttgagt ggattggaca gatttggcct 600
 ggagatggtg atactaacta caatggaaag ttcaagggta aagccactct gactgcagac 660
 gaatcctcca gcacagccta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctgcggtc 720
 tatttctgtg caagacggga gactacgacg gtaggccgtt attactatgc tatggactac 780
 5 tggggtaag gaacctcagt caccgtctcc tcgagcagc ccaaatctc tgacaaaact 840
 cacacaagcc caccgagccc atgccaccg tgcccagcac ctgaactct gggtggaccg 900
 tcagtcttc tctcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctccc gaccctgag 960
 gtcacatcg tgggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 1020
 gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 1080
 10 acgtaccgtg tggcagcgt cctcaccgtc ctgaccagg actggctgaa tggcaaggag 1140
 tacaagtga aggtctcaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaa 1200
 gcaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc cccatcccg gtaggagctg 1260
 accaagaacc agtcagcct gacctgctg gtcaaaggct tctatccaag cgacatcgcc 1320
 gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1380
 15 gactccgacg gctcctctt cctctacagc aagctaccg tggacaagag caggtggcag 1440
 caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tcacacaacca ctacacgag 1500
 aagagcctct cctgtctcc gggtaaatct agagcctcca ccaagggccc atcggtcttc 1560
 cccctggcac cctctccaa gagcacctc gggggcacag cggccctggg ctgctggtc 1620
 aaggactact tcccagagcc ggtgacgggt tcgtggaact caggcgcct gaccagcggc 1680
 20 gtgcacact tcccggtgt cctacagctc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 1740
 accgtgccct ccagcagctt gggcaccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 1800
 agcaacacca aggtggacaa gaaagttga 1830

<210> 46

25 <211> 1830

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Secuencia de nucleótidos para TSC013 que comprende: scFv HD37 (anti-CD19), bisagra IgA3 humana alterada, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 humano

<400> 46

atggaagcag cagcgcagct tctctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 35 gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gaggccacc 120
 atctctgca aggccagcca aagtgtgat tatgatggtg atagttattt gaactggtac 180
 caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatcaa tctagttct 240
 gggatccac ccaggttagg tggcagtggt tctgggacag actcaccct caacatcat 300
 cctgtggaga aggtgtagtc tgcaacatc cactgcccagc aaagtactga ggatcgtgg 360
 40 acgttcggtg gaggaccaa gctggaatc aaaggtggcg gtggttcggg cgggtggtgg 420
 tcgggtggcg gcggagctag ccaggtcag ctgcagcagt ctgggctga gctggtgagg 480
 cctgggtcct cagtgaagat ttctgcaag gcttctggct atgcattcag tagctactgg 540
 atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtcttgagt ggattggaca gatttggcct 600
 ggagatggtg atactaacta caatggaaag ttcaagggta aagccactct gactgcagac 660
 45 gaatcctcca gcacagccta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctgcggtc 720
 tatttctgtg caagacggga gactacgacg gtaggccgtt attactatgc tatggactac 780
 tggggtaag gaacctcagt caccgtctcc tcgagcagc ccaaatctag cgacacacct 840
 ccccaagcc caccgtcccc atgccaccg tgcccagcac ctgaactct gggtggaccg 900
 tcagtcttc tctcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctccc gaccctgag 960
 50 gtcacatcg tgggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 1020
 gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 1080
 acgtaccgtg tggcagcgt cctcaccgtc ctgaccagg actggctgaa tggcaaggag 1140
 tacaagtga aggtctcaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaa 1200
 gcaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc cccatcccg gtaggagctg 1260
 55 accaagaacc agtcagcct gacctgctg gtcaaaggct tctatccaag cgacatcgcc 1320
 gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1380
 gactccgacg gctcctctt cctctacagc aagctaccg tggacaagag caggtggcag 1440
 caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tcacacaacca ctacacgag 1500
 aagagcctct cctgtctcc gggtaaatct agagcctcca ccaagggccc atcggtcttc 1560

cccctggcac cctctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 1620
 aaggactact tcccagagcc ggtgacggtg tctggaact caggcgcctt gaccagcggc 1680
 gtgcacacct tcccggtgt cctacagtcc taggactct actccctcag cagcgtggtg 1740
 accgtgccct ccagcagctt gggcaccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 1800
 5 agcaacacca aggtggacaa gaaagttga 1830

<210> 47
 <211> 1887
 <212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia de nucleótidos para TSC014 que comprende: scFv HD37 (anti-CD19), bisagra IgD humana alterada, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 humano

15

<400> 47
 atggaagcac cagcgcagct tctctcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120
 atctctgca aggccagcca aagtgtgat tatgatggtg atagtattt gaactgttac 180
 20 caacagattc caggacagcc acccaaaact ctcctatg atgcatccaa ttagttct 240
 gggatccac ccaggtttag tggcagtggt tctgggacag acttcaccct caacatccat 300
 cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg 360
 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaatc aaaggtggcg gtggttcggg cgggtggtgg 420
 tccgtggcg gcggagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg 480
 25 cctgggtcct cagtgaagat ttctgcaag gcttctggt atgcattcag tagctactgg 540
 atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtcttgagt ggattggaca gattggcct 600
 ggagatggtg atactaacta caatgaaag tcaaggga aagccactct gactgcagac 660
 gaatcctcca gcacagccta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctgcggtc 720
 tattctgtg caagacggga gactacgagc gtaggccgtt attactatgc tatggactac 780
 30 tgggtcaag gaacctcagt caccgtctcc tcgagcagat ctccaaaggc acaggcctcc 840
 tccgtgcca ctgcacaacc ccaagcagag ggcagcctcg ccaaggcaac cacagcccca 900
 gccaccacc gtaacacatg ccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg tggaccgtca 960
 gtcttctct tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctccggac cctgaggtc 1020
 acatcggtg tggtgagct gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg 1080
 35 gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgctgg aggagcagta caacagcag 1140
 taccgtgtg tcagcgtct caccgtctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 1200
 aagtcaagg tctcaacaa agcctcca gccccatcg agaaaacct ctccaagcc 1260
 aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgccc catccggga tgagctgacc 1320
 aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggctct atccaagcga catcgccgtg 1380
 40 gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 1440
 tccgacggt ccttctct ctacagcaag ctaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 1500
 ggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctc acaaccacta cagcagaag 1560
 agcctctccc tgtctcggg taaatctaga gcctccacca agggccatc ggtcttccc 1620
 ctggcacct cctcaagag cacctctggg ggcacagcgg cctgggctg cctggtcaag 1680
 45 gactactcc ccgagccgtt gacggtgtc tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg 1740
 cacacttcc cggctgtct acagtctca ggacttact ccctcagcag cgtggtgacc 1800
 gtgccctcca gcagctggg caccagacc tacatctgca acgtgaaat caagcccagc 1860
 aacaccaagg tggacaagaa agtttga 1887

50 <210> 48
 <211> 2103
 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos para TSC015 que comprende: scFv HD37 (anti-CD19), bisagra CH2 IgE humana alterada, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 humano

<400> 48

atggaagcac cagcgagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120
atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttattt gaactggtac 180
caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatcaa tctagtttct 240
5 gggatccac ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300
cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg 360
acgttcggtg gaggcaccaa gctggaatc aaaggtggcg gtggttcggg cgggtgtggg 420
tcgggtggcg gcggagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg 480
cctgggtcct cagtgaagat ttctgcaag gcttctggct atgcattcag tagctactgg 540
10 atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtcttgagt ggattggaca gatttggcct 600
ggagatggtg atactaacta caatggaag ttcaaggta aagccactct gactgcagac 660
gaatctcca gcacagcta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctcggtc 720
tattctgtg caagacggga gactacgacg gtaggccgtt attactatgc tatggactac 780
tgggtcaag gaacctcagt caccgtctcc tcgagctcca gggacttca cccgcccacc 840
15 tgaagatct tacagctgc cagcgacggc ggcgggact tcccccgac catccagctc 900
ctgtcctcg tctctgggta caccaggg actatcaaca tcacctggct ggaggacggg 960
caggtcatgg acgtggactt gtccaccgcc tctaccacgc aggagggta gctggcctcc 1020
acaaaagcg agtcaccct cagccagaag cactggctgt cagaccgac ctacacctgc 1080
caggtcacct atcaaggta cactttgag gacagacca agaagtctgc atgccaccg 1140
20 tgctccggag cactgaaact cctgggtgga ccgtcagtct tctcttccc ccaaaaacc 1200
aaggacacc tcattgatct ccggaccct gaggtacat gcgtggtgt ggacgtgagc 1260
cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc 1320
aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc 1380
gtcctgcaac aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaaggctc caacaaagcc 1440
25 ctcccagccc ccactgagaa aacctctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag 1500
gtgtacacc tgccccatc ccgggatgag ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc 1560
ctgtcaaag cctctatcc aagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tggcagccg 1620
gagaacaact acaagaccac gcctcccggt ctggactccg acggctcctt ctctctac 1680
agcaagctca ccgtggacia gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg 1740
30 atgcatgagg ctctgcaca cactacacg cagaagagcc tctcctgtc tccgggtaa 1800
tctagagcct ccaccaagg ccactcgtc ttcccctgg cacctctc caagagcacc 1860
tctgggggca cagcggcctt gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gccggtgacg 1920
gtgtcgtgga actcagggc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttccggc tgcctacag 1980
tctcaggac tctactcct cagcagcgtg gtgaccgtgc ctcccagcag ctgggacc 2040
35 cagacctaca tctgcaactg gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagt 2100
tga 2103

<210> 49
<211> 2124

40 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de nucleótidos para TSC016 que comprende: scFv HD37 (anti-CD19), bisagra CH2 IgM humana
45 alterada, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 humano

<400> 49

atggaagcac cagcgagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120
50 atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttattt gaactggtac 180
caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatcaa tctagtttct 240
gggatccac ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300
cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg 360
acgttcggtg gaggcaccaa gctggaatc aaaggtggcg gtggttcggg cgggtgtggg 420
55 tcgggtggcg gcggagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg 480
cctgggtcct cagtgaagat ttctgcaag gcttctggct atgcattcag tagctactgg 540
atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtcttgagt ggattggaca gatttggcct 600
ggagatggtg atactaacta caatggaag ttcaaggta aagccactct gactgcagac 660
gaatctcca gcacagcta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctcggtc 720

tatttctgtg caagacggga gactacgacg gtaggccgtt attactatgc tatggactac 780
 tggggtcaag gaaactcagt caccgtctcc tcgagcattg cagagctgcc tcccaaagtg 840
 agcgtcttcg tcccaccccg cgacggcttc ttgggcaacc cccgcaagtc caagctcctc 900
 tgccaggcca cgggttcag tccccggcag attcagggtg cctggctgcg cgaggggaag 960
 5 cagggtgggt ctggcgtcac caccgaccag gtgcaggctg aggccaaaga gtctgggcc 1020
 acgacctaca aggtgaccag cacactgacc atcaaagaga gcgactggct cagccagagc 1080
 atgttcacct gccgctgga tcacaggggc ctgacctcc agcagaatgc gtctccatg 1140
 agtgtcccct gccaccctg cccatccgga gcacctgaac tcttgggtg accgtcagtc 1200
 ttctcttcc cccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 1260
 10 tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggta agttcaactg gtacgtggac 1320
 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 1380
 cgtgtgtca gctcctcac cgtctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 1440
 tgcaaggctc ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaacctctc caaagccaaa 1500
 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggatga gctgaccaag 1560
 15 aaccaggta gccctgactg cctgttcaaa ggcttctatc caagcgacat cgccgtggag 1620
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccgt gctggactcc 1680
 gacggctcct tcttctcta cagcaagctc accgtggaca agagcagggt gcagcagggg 1740
 aacgtctct catgctcct gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1800
 ctctccctgt ctccgggtaa atctagagcc tccaccaagg gcccatcggg ctccccctg 1860
 20 gcacctctc ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgctt ggtcaaggac 1920
 tacttcccc agccgggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg cctgaccag cggcgtgcac 1980
 acctccccg ctgtcttaca gtctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 2040
 cctccagca gcttgggac ccagacctac atctgcaac tgaatcaca gccagcaac 2100
 accaaggtg acaagaaagt ttga 2124

25 <210> 50
 <211> 1788
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Secuencia de nucleótidos para TSC017 que comprende: scFv P2C2 (anti-CD79b), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 humano

35 <400> 50
 atggaagcac cagcgcagct tcttctctc ctgctactct ggtcccaga taccaccgtg 60
 gatattgtga tgatccagga tgaactctcc aatcctgtca gtctggaga atcagttcc 120
 atctcctgta ggtctagtaa gagtctcta gataaggaag ggaagacata ctgaattgg 180
 ttctgcaga gaccaggaca atctctcag ctctgatct atctgatgc catgctgaa 240
 40 tcaggagtct cagaccggtt tagtggcagt ggtcaggaa cagattcac cctgaaatc 300
 agtagagtga agctgagga tgtgggtgtg tattactgtc aacaactgt agagatccc 360
 tggacgttcg gtaggacac caagctggaa atcaaagggt gcggtggctc tggcggaggt 420
 ggatccggtg gcggcggctc tcagatccag ttggtgcagt ctggacctga gctgaagaag 480
 cctggagaga cagtaagat ctctgcaag gcttctggtt atacctcac agactttca 540
 45 atgactggg tgaggcaggc tccaggaaag ggtttaaagt ggatgggctg gataaacact 600
 gagactggg agccaacata tgcagatgac ttcaggggac gtttgcctt ctcttggaa 660
 acttctgcca gactgccta ttgcatgac aacaacctca aaaatgagga cacggctaca 720
 tatttttga cctggtctg tctctgggc caagggactc tggctactgt ctctgctcg 780
 agcagccca aatcttctga caaaactcac acatgccac cgtgccatc cggagcacct 840
 50 gaactcctgg gtggaccctg agtcttctc ttcccccaa aaccaagga caccctcatg 900
 atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960
 gtcaagtca actggtact ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagcccgcg 1020
 gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtct gcaccaggac 1080
 tggctgaatg gcaaggagta caagtgaag gtctccaaca aagcctccc agccccatc 1140
 55 gagaaaacca tctccaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
 ccatccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgctggt caaaggctc 1260
 tatccaagcg acatgcctg ggagtgagg agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
 accacgctc cctgctgga ctccgacggc tcttcttcc tctacagca gctcaccgtg 1380
 gacaagagca ggtgcagca ggggaacgct ttctatgct cctgatgca tgaggctctg 1440

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaactag agcctccacc 1500
 aagggcccat cgtgtctccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 1560
 gccctgggct gcctggtaaa ggactacttc cccgagccgg tgacgggtgc gtggaactca 1620
 ggcgcctga ccagcggcgt gcacacctc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 1680
 5 tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 1740
 aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagtttga 1788

<210> 51
 <211> 1812

10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de nucleótidos para TSC018 que comprende: scFv M0042 (anti-HLA-DR), bisagra SCC-P IgG1
 15 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 humano

<400> 51

atggaagcac cagcgcagct tctctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 gacatccaga tgaccagtc tcttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
 20 atcacttgcg gggccagtc gagtattagt agctgggtgg cctggatca gcagaaacca 180
 gggaaagccc ctaagctcct ggtctattct gttccagtt tgcaaatggg ggtcccatca 240
 aggttcagtg gcagtgatc cgggacagat ttactctca ccatcaacag tctgcaacct 300
 gaagattttg ccactacta ctgtcaacag agttacagta cccattcac ttcggccct 360
 gggaccaaag tggatatcaa aggggggtgga ggctctggg cgggtggctc tggcggaggt 420
 25 ggatccggtg gcggcggctc tgaagtcaa ttgtagagt ctggggcgg tctgttcag 480
 cctgggtggt cttactgct tcttgcgct gctccggat tcacttctc tcattactat 540
 atgtctggg ttcgcaagc tctgtgtaa ggttggagt gggtttcta taccggctc 600
 tctgggtggt ttactgcta tgctgactcc gttaaaggc gcttcaact ctctagagac 660
 aacttaaga atactctca ctgcagatg aacagctta gggctgagga cacggcgtg 720
 30 tattactgtg cgagagacgg gtgggttgg agcgagaact actccggtat ggacgtctg 780
 ggcaagggg ccacggctc ctcgagcag cccaaatct ctgacaaaac tcacacatgc 840
 ccaccgtgc catccggagc acctgaact ctgggtggac cgtcagctt ccttctccc 900
 ccaaaacca aggacacct catgatctc cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960
 cagctgagcc acgaagacc tgaggtcaag ttcaactgt acgtggacgg cgtggaggtg 1020
 35 cataatgcca agacaaaagg gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080
 gtctctaccg tctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagt caaggtctc 1140
 acaaagccc tccagcccc catcgagaaa accatctca aagcaaagg gcagccccga 1200
 gaaccacagg tctacacct gccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260
 ctgactctcc tggtaaaagg ctctatcca agcagatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320
 40 gggcagccgg agaacaacta caagaccag cctcccgtg tggactccga cggctcttc 1380
 ttctctaca gaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440
 tctccctgga tgcagtaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtc 1500
 ccgggtaaat ctgagcctc caccaaggc ccatcggtc tcccctggc accctctcc 1560
 aagagcacct ctgggggac agcggccctg ggctgcctg tcaaggacta cttcccggag 1620
 45 ccggtgacgg tctctggaa ctcaggcgc ctgaccagc gcgtgcacac cttcccggct 1680
 gtctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtg tgaccgtgc cttcagcagc 1740
 ttgggcacc agacctacat ctgcaacgtg aatcacaagc ccagcaaac caaggtggac 1800
 aagaaagtt ga 1812

50 <210> 52
 <211> 1833

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de nucleótidos para TSC019 que comprende: scFv G19-4 (anti-CD3), bisagra SCC-P IgG1
 humana, CH2 humano, CH3 humano y Ck(YAE) humano

<400> 52

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgaagc ctggagcttc aatgaagatt 120
tcctgcaagg cctctggfta ctattcact ggctacatcg tgaactggct gaagcagagc 180
catggaaga accttgagt gattggactt attaatccat acaaaggtct tactacctac 240
5 aaccagaaat tcaagggcaa ggccacatta actgtagaca agtcatccag cacagcctac 300
atggagctcc tcagtctgac atctgaagac tctgcagtct attactgtgc aagatctggg 360
tactatgggt actcggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
tcaagcggtg gcggagggtc tgggggtggc ggatccggag gtggtggctc tgcacaagac 480
atccagatga cacagactac atcctcctg tctgccttc tgggagacag agtcaccatc 540
10 agttgcaggg caagtcagga cattcgcaat tatttaaact ggtatcagca gaaaccagat 600
ggaactgfta aactcctgat ctactacaca tcaagattac actcaggagt ccatcaagg 660
ttcagtggca gtgggtctg aacagattat tcttcacca tgccaacct gcaaccagaa 720
gatattgcca ctacttttg ccaacagggt aatacgttc cgtggacgtt cgtgggaggc 780
accaaactgg taaccaaacg ctgcagcag cccaaatct ctgacaaaac tcacacatgc 840
15 ccaccgtgcc catccggagc acctgaactc ctgggtggac cgtcagtctt cctcttccc 900
ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggaccctg aggtcacatg cgtggtgggt 960
gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag ttcaactgtt acgtggacgg cgtggaggtg 1020
cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080
gtcctcaccg tctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 1140
20 aacaaagccc tccagccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200
gaaccacagg tgtaccctt gccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260
ctgacctgcc tggtaaaagg ctctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320
ggcagccgg agaacaacta caagaccag cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380
ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440
25 tgcctcgtga tgcagtaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctcccgtct 1500
ccgggtaa atctagaactgt ggctgcacca tctgtctca tctcccgc atctgatgag 1560
cagttgaaat ctggaactgc ctctgtgtg tgcctgtga attacttcta tccagagag 1620
gccaaagtac agtggaaagt ggataacgcc ctccaatcg gtaactccca ggagagtgc 1680
acagagcagg acagcaagga cagcacctac agcctcagca gcgagctgac gctgagcaaa 1740
30 gcagactacg agaaacacaa agtctacgcc tgcgaagtca cccatcaggg cctgagctcg 1800
ccgctcaca agagctcaa caggggagag tga 1833

<210> 53

<211> 582

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Proteína madura ORN160 que comprende: scFv 5D5 (anti-c-Met), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 humano

<400> 53

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

130 135 140
 Ser Val Lys Met Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 145 150 155 160
 Trp Leu His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 5 165 170 175
 Gly Met Ile Asp Pro Ser Asn Ser Asp Thr Arg Phe Asn Pro Asn Phe
 180 185 190
 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Asn Val Asp Arg Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 195 200 205
 10 Met Leu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Ala Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 210 215 220
 Ala Thr Tyr Gly Ser Tyr Val Ser Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 225 230 235 240
 Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr
 15 245 250 255
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ser Gly Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 260 265 270
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 275 280 285
 20 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 290 295 300
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 305 310 315 320
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 25 325 330 335
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 340 345 350
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 355 360 365
 30 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 370 375 380
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 385 390 395 400
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 35 405 410 415
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 420 425 430
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 435 440 445
 40 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 450 455 460
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 465 470 475 480
 Gly Lys Ser Arg Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 45 485 490 495
 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 500 505 510
 Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 515 520 525
 50 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 530 535 540
 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
 545 550 555 560
 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 55 565 570 575
 Lys Val Asp Lys Lys Val
 580

<210> 54
 <211> 586
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Proteína madura TSC001 que comprende: HD37 (anti-CD39), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 humano

10 <400> 54

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30
 15 Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 20 Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
 85 90 95
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
 100 105 110
 25 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Gln
 115 120 125
 Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser
 130 135 140
 Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp
 145 150 155 160
 30 Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 165 170 175
 Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys
 180 185 190
 35 Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
 195 200 205
 Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 210 215 220
 Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 225 230 235 240
 40 Trp Gly Gln Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser
 245 250 255
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ser Gly Ala Pro Glu
 260 265 270
 45 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 275 280 285
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 290 295 300
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 305 310 315 320
 50 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 325 330 335
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 340 345 350
 55 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 355 360 365
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 370 375 380
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn

385 390 395 400
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 405 410 415
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 5 420 425 430
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 435 440 445
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 450 455 460
 10 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 465 470 475 480
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 485 490 495
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 15 500 505 510
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 515 520 525
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 530 535 540
 20 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 545 550 555 560
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 565 570 575
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
 25 580 585

<210> 55

<211> 579

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína madura TSC002 que comprende: scFv 2H7 (anti-CD20), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 humano

<400> 55

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 40 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
 35 40 45
 Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 45 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr
 85 90 95
 50 Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Asp Gly Gly Gly Ser Gly
 100 105 110
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Gln Ala Tyr Leu Gln Gln
 115 120 125
 Ser Gly Ala Glu Ser Val Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys
 55 130 135 140
 Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val Lys
 145 150 155 160
 Gln Thr Pro Arg Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly
 165 170 175

Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu
 180 185 190
 Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu
 195 200 205
 5 Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Val Val Tyr Tyr
 210 215 220
 Ser Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Thr Gly Thr Thr Val
 225 230 235 240
 10 Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
 245 250 255
 Pro Pro Cys Pro Ser Gly Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 260 265 270
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 275 280 285
 15 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 290 295 300
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 305 310 315 320
 20 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 325 330 335
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 340 345 350
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 355 360 365
 25 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 370 375 380
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 385 390 395 400
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 405 410 415
 30 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 420 425 430
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 435 440 445
 35 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 450 455 460
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser
 465 470 475 480
 Arg Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
 485 490 495
 40 Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
 500 505 510
 Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
 515 520 525
 45 Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
 530 535 540
 Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
 545 550 555 560
 50 Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
 565 570 575
 Lys Lys Val

55 <210> 56
 <211> 596
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína madura TSC003 que comprende: scFv G19-4 (anti-CD3), bisagra IgA1 humana alterada, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y Ck(YAE) humano

5 <400> 56
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 10 Ile Val Asn Trp Leu Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Leu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 15 65 70 75 80
 Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
 100 105 110
 20 Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr
 130 135 140
 Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile
 25 145 150 155 160
 Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
 165 170 175
 Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg
 180 185 190
 30 Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 195 200 205
 Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ala Asn Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
 210 215 220
 Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly
 35 225 230 235 240
 Thr Lys Leu Val Thr Lys Arg Ser Ser Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro
 245 250 255
 Ser Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro Ser Cys Pro Pro Cys Pro
 260 265 270
 40 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 275 280 285
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 290 295 300
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 45 305 310 315 320
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 325 330 335
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 340 345 350
 50 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 355 360 365
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 370 375 380
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 55 385 390 395 400
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 405 410 415
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 420 425 430

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 435 440 445
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 450 455 460
 5 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 465 470 475 480
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro
 485 490 495
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 10 500 505 510
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 515 520 525
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 530 535 540
 15 Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 545 550 555 560
 Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 565 570 575
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 20 580 585 590
 Asn Arg Gly Glu
 595

25 <210> 57
 <211> 583
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Proteína madura TSC004 que comprende: scFv G19-4 (anti-CD3), bisagra IgA2 humana alterada, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y Ck(YAE) humano

<400> 57
 35 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Ile Val Asn Trp Leu Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
 40 35 40 45
 Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Leu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 45 Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly
 50 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr
 130 135 140
 Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile
 145 150 155 160
 55 Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
 165 170 175
 Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg
 180 185 190
 Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

195 200 205
 Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ala Asn Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
 210 215 220
 Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly
 5 225 230 235 240
 Thr Lys Leu Val Thr Lys Arg Ser Ser Pro Pro Pro Pro Cys Pro
 245 250 255
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 260 265 270
 10 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 275 280 285
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 290 295 300
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 15 305 310 315 320
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 325 330 335
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 340 345 350
 20 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 355 360 365
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 370 375 380
 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 25 385 390 395 400
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 405 410 415
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 420 425 430
 30 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 435 440 445
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 450 455 460
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Thr Val
 35 465 470 475 480
 Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
 485 490 495
 Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg
 500 505 510
 40 Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
 515 520 525
 Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
 530 535 540
 Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
 45 545 550 555 560
 Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
 565 570 575
 Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 580

50

<210> 58

<211> 593

<212> PRT

55 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína madura TSC005 que comprende: scFv G19-4 (anti-CD3), bisagra IgA3 humana alterada, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y Ck(YAE) humano

<400> 58
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 5 Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Ile Val Asn Trp Leu Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Leu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 10 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 15 Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr
 20 130 135 140
 Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile
 145 150 155 160
 Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
 165 170 175
 25 Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg
 180 185 190
 Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 195 200 205
 Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ala Asn Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
 30 210 215 220
 Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly
 225 230 235 240
 Thr Lys Leu Val Thr Lys Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Thr
 245 250 255
 35 Pro Pro Pro Ser Pro Arg Ser Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 260 265 270
 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 275 280 285
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 40 290 295 300
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 305 310 315 320
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 325 330 335
 45 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 340 345 350
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 355 360 365
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 50 370 375 380
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
 385 390 395 400
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 405 410 415
 55 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 420 425 430
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 435 440 445
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

450 455 460
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 465 470 475 480
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
 5 485 490 495
 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 500 505 510
 Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 515 520 525
 10 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr
 530 535 540
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr
 545 550 555 560
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 15 565 570 575
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 580 585 590
 Glu

 20
 <210> 59
 <211> 612
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Proteína madura TSC006 que comprende: scFv G19-4 (anti-CD3), bisagra IgD humana alterada, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y Ck(YAE) humano

 30 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 375
 <223> Xaa = cualquier aminoácido

 35 <400> 59
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 40 Ile Val Asn Trp Leu Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Leu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 45 65 70 75 80
 Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
 100 105 110
 50 Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr
 130 135 140
 Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile
 55 145 150 155 160
 Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
 165 170 175
 Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg
 180 185 190

Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 195 200 205
 Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ala Asn Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
 210 215 220
 5 Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly
 225 230 235 240
 Thr Lys Leu Val Thr Lys Arg Ser Ser Glu Ser Pro Lys Ala Gln Ala
 245 250 255
 Ser Ser Val Pro Thr Ala Gln Pro Gln Ala Glu Gly Ser Leu Ala Lys
 10 260 265 270
 Ala Thr Thr Ala Pro Ala Thr Thr Arg Asn Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 275 280 285
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 290 295 300
 15 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 305 310 315 320
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 325 330 335
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 20 340 345 350
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 355 360 365
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Xaa Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 370 375 380
 25 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 385 390 395 400
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 405 410 415
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 30 420 425 430
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 435 440 445
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 450 455 460
 35 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 465 470 475 480
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 485 490 495
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro
 40 500 505 510
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 515 520 525
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 530 535 540
 45 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 545 550 555 560
 Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 565 570 575
 Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 50 580 585 590
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 595 600 605
 Asn Arg Gly Glu
 610
 55
 <210> 60
 <211> 593
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína madura TSC007 que comprende: scFv G19-4 (anti-CD3), bisagra IgG1 humana alterada, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y Ck(YAE) humano

<400> 60

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 10 Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Ile Val Asn Trp Leu Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Leu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 15 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 20 Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr
 25 130 135 140
 Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile
 145 150 155 160
 Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
 165 170 175
 30 Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg
 180 185 190
 Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 195 200 205
 Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ala Asn Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
 35 210 215 220
 Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly
 225 230 235 240
 Thr Lys Leu Val Thr Lys Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys
 245 250 255
 40 Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 260 265 270
 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 275 280 285
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 45 290 295 300
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 305 310 315 320
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 325 330 335
 50 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 340 345 350
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 355 360 365
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 55 370 375 380
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
 385 390 395 400
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 405 410 415

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 420 425 430
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 435 440 445
 5 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 450 455 460
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 465 470 475 480
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
 10 485 490 495
 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 500 505 510
 Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 515 520 525
 15 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr
 530 535 540
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr
 545 550 555 560
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 20 565 570 575
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 580 585 590
 Glu

25

<210> 61
 <211> 684
 <212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína madura TSC008 que comprende: scFv G19-4 (anti-CD3), bisagra CH2 IgE humana alterada (SEQ ID NO:757), CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano, y Ck(YAE) humano

35

<400> 61

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 40 20 25 30
 Ile Val Asn Trp Leu Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Leu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 45 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
 50 100 105 110
 Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr
 130 135 140
 55 Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile
 145 150 155 160
 Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
 165 170 175
 Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg

180 185 190
 Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 195 200 205
 Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ala Asn Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
 5 210 215 220
 Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly
 225 230 235 240
 Thr Lys Leu Val Thr Lys Arg Ser Ser Ser Arg Asp Phe Thr Pro Pro
 245 250 255
 10 Thr Val Lys Ile Leu Gln Ser Ser Ser Asp Gly Gly Gly His Phe Pro
 260 265 270
 Pro Thr Ile Gln Leu Leu Cys Leu Val Ser Gly Tyr Thr Pro Gly Thr
 275 280 285
 Ile Asn Ile Thr Trp Leu Glu Asp Gly Gln Val Met Asp Val Asp Leu
 15 290 295 300
 Ser Thr Ala Ser Thr Thr Gln Glu Gly Glu Leu Ala Ser Thr Gln Ser
 305 310 315 320
 Glu Leu Thr Leu Ser Gln Lys His Trp Leu Ser Asp Arg Thr Tyr Thr
 325 330 335
 20 Cys Gln Val Thr Tyr Gln Gly His Thr Phe Glu Asp Ser Thr Lys Lys
 340 345 350
 Ser Ala Cys Pro Pro Cys Ser Gly Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 355 360 365
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 25 370 375 380
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 385 390 395 400
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 405 410 415
 30 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 420 425 430
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 435 440 445
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 35 450 455 460
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 465 470 475 480
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 485 490 495
 40 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 500 505 510
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 515 520 525
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 45 530 535 540
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 545 550 555 560
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 565 570 575
 50 Lys Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
 580 585 590
 Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
 595 600 605
 Tyr Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
 55 610 615 620
 Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys
 625 630 635 640
 Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
 645 650 655

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
 660 665 670
 Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 675 680

5

<210> 62
 <211> 691
 <212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Proteína madura TSC009 que comprende: scFv G19-4 (anti-CD3), bisagra CH2 IgM humana alterada, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y Ck(YAE) humano

15

<400> 62
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Ile Val Asn Trp Leu Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Leu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

25

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

30

Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125

35

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr
 130 135 140
 Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile
 145 150 155 160

40

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
 165 170 175
 Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg
 180 185 190

Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 195 200 205
 Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ala Asn Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
 210 215 220

45

Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly
 225 230 235 240
 Thr Lys Leu Val Thr Lys Arg Ser Ser Ile Ala Glu Leu Pro Pro Lys
 245 250 255

50

Val Ser Val Phe Val Pro Pro Arg Asp Gly Phe Phe Gly Asn Pro Arg
 260 265 270
 Lys Ser Lys Leu Ile Cys Gln Ala Thr Gly Phe Ser Pro Arg Gln Ile
 275 280 285

Gln Val Ser Trp Leu Arg Glu Gly Lys Gln Val Gly Ser Gly Val Thr
 290 295 300

55

Thr Asp Gln Val Gln Ala Glu Ala Lys Glu Ser Gly Pro Thr Thr Tyr
 305 310 315 320
 Lys Val Thr Ser Thr Leu Thr Ile Lys Glu Ser Asp Trp Leu Ser Gln
 325 330 335

Ser Met Phe Thr Cys Arg Val Asp His Arg Gly Leu Thr Phe Gln Gln

340 345 350
 Asn Ala Ser Ser Met Ser Val Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ser Gly Ala
 355 360 365
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 5 370 375 380
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 385 390 395 400
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 405 410 415
 10 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 420 425 430
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 435 440 445
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 15 450 455 460
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 465 470 475 480
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 485 490 495
 20 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 500 505 510
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 515 520 525
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 25 530 535 540
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 545 550 555 560
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 565 570 575
 30 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
 580 585 590
 Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
 595 600 605
 Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
 35 610 615 620
 Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
 625 630 635 640
 Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu
 645 650 655
 40 Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
 660 665 670
 Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
 675 680 685
 Arg Gly Glu
 45 690

<210> 63

<211> 592

50 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

55 <223> Proteína madura TSC010 que comprende: scFv HD37 (anti-CD19), bisagra IgA1 humana alterada, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 humano

<400> 63

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30
 Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 5 Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 10 Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
 85 90 95
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
 100 105 110
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Gln
 115 120 125
 15 Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser
 130 135 140
 Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp
 145 150 155 160
 20 Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 165 170 175
 Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys
 180 185 190
 Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
 195 200 205
 25 Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 210 215 220
 Arg Arg Glu Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 225 230 235 240
 Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Pro Ser Thr Pro
 245 250 255
 30 Pro Thr Pro Ser Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro Ser Cys Pro
 260 265 270
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 275 280 285
 35 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 290 295 300
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 305 310 315 320
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 325 330 335
 40 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 340 345 350
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 355 360 365
 45 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 370 375 380
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 385 390 395 400
 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 405 410 415
 50 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 420 425 430
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 435 440 445
 55 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 450 455 460
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 465 470 475 480
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Ala Ser

485 490 495
 Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
 500 505 510
 Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
 5 515 520 525
 Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
 530 535 540
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
 545 550 555 560
 10 Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
 565 570 575
 Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
 580 585 590

15

<210> 64
 <211> 579
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> Proteína madura TSC011 que comprende: scFv HD37 (anti-CD19), bisagra IgA2 humana alterada, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 humano

25 <400> 64

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30
 30 Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 35 65 70 75 80
 Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
 85 90 95
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
 100 105 110
 40 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Gln
 115 120 125
 Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser
 130 135 140
 Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp
 45 145 150 155 160
 Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 165 170 175
 Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys
 180 185 190
 50 Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
 195 200 205
 Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 210 215 220
 Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 55 225 230 235 240
 Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Pro Pro Pro Pro
 245 250 255
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 260 265 270

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 275 280 285
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 290 295 300
 5 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 305 310 315 320
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 325 330 335
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 10 340 345 350
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 355 360 365
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 370 375 380
 15 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 385 390 395 400
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 405 410 415
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 20 420 425 430
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 435 440 445
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 450 455 460
 25 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser
 465 470 475 480
 Arg Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
 485 490 495
 Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
 30 500 505 510
 Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
 515 520 525
 Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
 530 535 540
 35 Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
 545 550 555 560
 Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
 565 570 575
 Lys Lys Val
 40

<210> 65

<211> 589

45 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> Proteína madura TSC012 que comprende: scFv HD37 (anti-CD19), bisagra IgG1 humana alterada, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 humano

<400> 65

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 55 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30
 Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro

50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
 5 85 90 95
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
 100 105 110
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Gln
 115 120 125
 10 Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser
 130 135 140
 Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp
 145 150 155 160
 Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 15 165 170 175
 Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys
 180 185 190
 Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
 195 200 205
 20 Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 210 215 220
 Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 225 230 235 240
 Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser
 25 245 250 255
 Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Cys Pro Pro Cys Pro
 260 265 270
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 275 280 285
 30 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 290 295 300
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 305 310 315 320
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 35 325 330 335
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 340 345 350
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 355 360 365
 40 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 370 375 380
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 385 390 395 400
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 45 405 410 415
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 420 425 430
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 435 440 445
 50 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 450 455 460
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 465 470 475 480
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Ala Ser Thr Lys Gly
 55 485 490 495
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 500 505 510
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 515 520 525

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 530 535 540
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 545 550 555 560
 5 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 565 570 575
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
 580 585

10
 <210> 66
 <211> 589
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15
 <220>
 <223> Proteína madura TSC013 que comprende: scFv HD37 (anti-CD19), bisagra IgA3 humana alterada, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 humano

20 <400> 66
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30
 25 Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 30 Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
 85 90 95
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
 100 105 110
 35 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Gln
 115 120 125
 Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser
 130 135 140
 Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp
 145 150 155 160
 40 Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 165 170 175
 Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys
 180 185 190
 45 Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
 195 200 205
 Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 210 215 220
 Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 225 230 235 240
 50 Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser
 245 250 255
 Ser Asp Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Ser Pro Cys Pro Pro Cys Pro
 260 265 270
 55 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 275 280 285
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 290 295 300
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

305 310 315 320
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 325 330 335
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 5 340 345 350
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 355 360 365
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 370 375 380
 10 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 385 390 395 400
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 405 410 415
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 15 420 425 430
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 435 440 445
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 450 455 460
 20 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 465 470 475 480
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Ala Ser Thr Lys Gly
 485 490 495
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 25 500 505 510
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 515 520 525
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 530 535 540
 30 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 545 550 555 560
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 565 570 575
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
 35 580 585

<210> 67

<211> 608

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína madura TSC014 que comprende: scFv HD37 (anti-CD19), bisagra IgD humana alterada, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 humano

<400> 67

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

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
 100 105 110
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Gln
 115 120 125
 5 Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser
 130 135 140
 Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp
 145 150 155 160
 Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 10 165 170 175
 Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys
 180 185 190
 Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Thr Ala Tyr Met
 195 200 205
 15 Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 210 215 220
 Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 225 230 235 240
 Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Ser Pro Lys
 20 245 250 255
 Ala Gln Ala Ser Ser Val Pro Thr Ala Gln Pro Gln Ala Glu Gly Ser
 260 265 270
 Leu Ala Lys Ala Thr Thr Ala Pro Ala Thr Thr Arg Asn Thr Cys Pro
 275 280 285
 25 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 290 295 300
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 305 310 315 320
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 30 325 330 335
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 340 345 350
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 355 360 365
 35 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 370 375 380
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 385 390 395 400
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 40 405 410 415
 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 420 425 430
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 435 440 445
 45 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 450 455 460
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 465 470 475 480
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 50 485 490 495
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Ala Ser
 500 505 510
 Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
 515 520 525
 55 Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
 530 535 540
 Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
 545 550 555 560
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

565 570 575
 Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
 580 585 590
 Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
 5 595 600 605

<210> 68
 <211> 680
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Proteína madura TSC015 que comprende: scFv HD37 (anti-CD19), bisagra CH2 IgE humana alterada, CH2
 15 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 humano

<400> 68
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 20 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30
 Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
 25 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
 85 90 95
 30 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
 100 105 110
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Gln
 115 120 125
 Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser
 35 130 135 140
 Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp
 145 150 155 160
 Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 165 170 175
 40 Gln Ile Trp Pro Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys
 180 185 190
 Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
 195 200 205
 Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 45 210 215 220
 Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 225 230 235 240
 Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Arg Asp Phe
 245 250 255
 50 Thr Pro Pro Thr Val Lys Ile Leu Gln Ser Ser Ser Asp Gly Gly Gly
 260 265 270
 His Phe Pro Pro Thr Ile Gln Leu Leu Cys Leu Val Ser Gly Tyr Thr
 275 280 285
 Pro Gly Thr Ile Asn Ile Thr Trp Leu Glu Asp Gly Gln Val Met Asp
 55 290 295 300
 Val Asp Leu Ser Thr Ala Ser Thr Thr Gln Glu Gly Glu Leu Ala Ser
 305 310 315 320
 Thr Gln Ser Glu Leu Thr Leu Ser Gln Lys His Trp Leu Ser Asp Arg
 325 330 335

Thr Tyr Thr Cys Gln Val Thr Tyr Gln Gly His Thr Phe Glu Asp Ser
 340 345 350
 Thr Lys Lys Ser Ala Cys Pro Pro Cys Ser Gly Ala Pro Glu Leu Leu
 355 360 365
 5 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 370 375 380
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 385 390 395 400
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 10 405 410 415
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 420 425 430
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 435 440 445
 15 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 450 455 460
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 465 470 475 480
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 20 485 490 495
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 500 505 510
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 515 520 525
 25 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 530 535 540
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 545 550 555 560
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 30 565 570 575
 Ser Pro Gly Lys Ser Arg Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 580 585 590
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 595 600 605
 35 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 610 615 620
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 625 630 635 640
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 40 645 650 655
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 660 665 670
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
 675 680

45

<210> 69

<211> 687

<212> PRT

50 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína madura TSC016 que comprende: scFv HD37 (anti-CD19), bisagra CH2 IgM humana alterada, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 humano

55

<400> 69

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

20 25 30
 Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
 5 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
 85 90 95
 10 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
 100 105 110
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Gln
 115 120 125
 Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser
 15 130 135 140
 Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp
 145 150 155 160
 Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 165 170 175
 20 Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys
 180 185 190
 Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
 195 200 205
 Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 25 210 215 220
 Arg Arg Glu Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 225 230 235 240
 Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Ile Ala Glu Leu
 245 250 255
 30 Pro Pro Lys Val Ser Val Phe Val Pro Pro Arg Asp Gly Phe Phe Gly
 260 265 270
 Asn Pro Arg Lys Ser Lys Leu Ile Cys Gln Ala Thr Gly Phe Ser Pro
 275 280 285
 Arg Gln Ile Gln Val Ser Trp Leu Arg Glu Gly Lys Gln Val Gly Ser
 35 290 295 300
 Gly Val Thr Thr Asp Gln Val Gln Ala Glu Ala Lys Glu Ser Gly Pro
 305 310 315 320
 Thr Thr Tyr Lys Val Thr Ser Thr Leu Thr Ile Lys Glu Ser Asp Trp
 325 330 335
 40 Leu Ser Gln Ser Met Phe Thr Cys Arg Val Asp His Arg Gly Leu Thr
 340 345 350
 Phe Gln Gln Asn Ala Ser Ser Met Ser Val Pro Cys Pro Pro Cys Pro
 355 360 365
 Ser Gly Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 45 370 375 380
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 385 390 395 400
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 405 410 415
 50 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 420 425 430
 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 435 440 445
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 55 450 455 460
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 465 470 475 480
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 485 490 495

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 500 505 510
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 515 520 525
 5 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 530 535 540
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 545 550 555 560
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 10 565 570 575
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Ala Ser Thr
 580 585 590
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 595 600 605
 15 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 610 615 620
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 625 630 635 640
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 20 645 650 655
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 660 665 670
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
 675 680 685
 25

<210> 70

<211> 575

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína madura TSC017 que comprende: scFv P2C2 (anti-CD79b), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 humano

35

<400> 70

Asp Ile Val Met Ile Gln Asp Glu Leu Ser Asn Pro Val Ser Ser Gly
 1 5 10 15
 Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Asp Lys
 40 20 25 30
 Glu Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Met Ser Met Arg Glu Ser Gly Val Ser
 50 55 60
 45 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Glu Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Lys Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu
 85 90 95
 Val Glu Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 50 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln
 115 120 125
 Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu Thr
 130 135 140
 55 Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Phe Ser
 145 150 155 160
 Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met Gly
 165 170 175
 Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Arg

180 185 190
 Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Leu
 195 200 205
 Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Thr
 5 210 215 220
 Trp Ser Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ser
 225 230 235 240
 Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 245 250 255
 10 Ser Gly Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 260 265 270
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 275 280 285
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 15 290 295 300
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 305 310 315 320
 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 325 330 335
 20 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 340 345 350
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 355 360 365
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 25 370 375 380
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 385 390 395 400
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 405 410 415
 30 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 420 425 430
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 435 440 445
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 35 450 455 460
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Ala Ser Thr
 465 470 475 480
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 485 490 495
 40 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 500 505 510
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 515 520 525
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 45 530 535 540
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 545 550 555 560
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
 565 570 575

50

<210> 71

<211> 583

<212> PRT

55 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína madura TSC018 que comprende: scFv M0042 (anti-HLA-DR), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y CH1 humano

<400> 71

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 5 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val
 35 40 45
 Tyr Ser Val Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 10 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe
 85 90 95
 15 Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
 115 120 125
 Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
 20 130 135 140
 Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr Tyr
 145 150 155 160
 Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
 165 170 175
 25 Tyr Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 180 185 190
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
 195 200 205
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 30 210 215 220
 Arg Asp Gly Trp Val Gly Ser Glu Asn Tyr Ser Gly Met Asp Val Trp
 225 230 235 240
 Gly Gln Gly Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys
 245 250 255
 35 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ser Gly Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 260 265 270
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 275 280 285
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 40 290 295 300
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 305 310 315 320
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 325 330 335
 45 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 340 345 350
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 355 360 365
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 50 370 375 380
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 385 390 395 400
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 405 410 415
 55 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 420 425 430
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 435 440 445
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

450 455 460
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 465 470 475 480
 Pro Gly Lys Ser Arg Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 5 485 490 495
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 500 505 510
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 515 520 525
 10 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 530 535 540
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 545 550 555 560
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 15 565 570 575
 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
 580

20 <210> 72
 <211> 590
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Proteína madura TSC019 que comprende: scFv G19-4 (anti-CD3), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 humano, CH3 humano y Ck(YAE) humano

<400> 72
 30 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Ile Val Asn Trp Leu Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
 35 35 40 45
 Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Leu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 40 Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 45 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr
 130 135 140
 Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile
 145 150 155 160
 50 Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
 165 170 175
 Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg
 180 185 190
 Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 195 200 205
 55 Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ala Asn Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
 210 215 220
 Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly
 225 230 235 240

Thr Lys Leu Val Thr Lys Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys
 245 250 255
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ser Gly Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 260 265 270
 5 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 275 280 285
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 290 295 300
 10 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 305 310 315 320
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 325 330 335
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 340 345 350
 15 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 355 360 365
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 370 375 380
 20 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 385 390 395 400
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 405 410 415
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 420 425 430
 25 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 435 440 445
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 450 455 460
 30 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 465 470 475 480
 Pro Gly Lys Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
 485 490 495
 Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
 500 505 510
 35 Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
 515 520 525
 Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp
 530 535 540
 40 Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys
 545 550 555 560
 Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
 565 570 575
 Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 580 585 590
 45
 <210> 73
 <211> 2292
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia de ADN 4C04 (anti-RON) x G19-4 (anti-CD3) Scorpion (SO266)
 55 <400> 73
 atggaagcac cagcgagct tctctcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 gacatcaga tgaccagtc tctgcctcc cagtctgcat ctctgggaga aagtgtcacc 120
 atcacatgcc tggcaagtca gaccattggt acatggtag catggtatca gcagaaacca 180
 gggaaatctc ctgactct gattatgct gcaaccagct tggcagatgg ggtccatca 240

aggttcagtg ctagtggatc tggcacaanaa ttttcttca agatcgacag cctacagtct 300
 gaagatttg taagtatta ctgcaacaa ctttacaata ctccgtggac gttcggtgga 360
 ggcaccaagc tggaaatcaa aggtggcggg ggctctggcg gaggtggatc cgggtggcggc 420
 ggctctcaga tccagctgca gcagctctgga cctgagctgg tgaagcctgg gacttcagtg 480
 5 aagatattct gcaaggttc tgactacaca ctactgact tctatatgaa ctgggtgagg 540
 cagaagcctg gacagggact tgaatggatt gggaggattt atcctggaac cgataaaact 600
 agatacaatg agaattcag ggacaaggcc atactgaccg tggacacgtc ctccagcaca 660
 gcctacatgc agctcagcag cctgacatca gaggacactg ctgtctattt ctgtgcaaga 720
 tccgctact atgtaacta cgttgctatg gactactggg gtaaggaac ctcaatcacc 780
 10 gtctcctcga gcgagcccaa atctctgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca 840
 cctgaactcc tgggtggacc gtcagtcttc ctctcccc caaaaccaa ggacaccctc 900
 atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc tgggtggtgg acgtgagcca cgaagacct 960
 gaggcaagt tcaaggtga cgtggacggc tggagggtgc ataagccaa gacaagccg 1020
 cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt gtggtcagcg tctcaccgt cctgaccag 1080
 15 gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagcccc 1140
 atcgagaaaa ccatctcaa agcaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1200
 cccccatcc gggatgagct gaccaagaac caggtcagcc tgacctgctt ggtcaaagc 1260
 ttctatcaa gcgacatgc cgtggagtg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1320
 aagaccacgc ctcccgtct ggactccgac ggctcctct tctctacag caagctcacc 1380
 20 tgggacaaga gcaggtgga gcaggggaac gtcttctat gctccgtgat gcatgaggct 1440
 ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tccctgtctc cgggtcagag gcacaacaat 1500
 tcttccctga atacaggaac tcagatggca ggtcatttc cgaattctga ggtccagctg 1560
 caacagtctg gacctgaact ggtgaagcct ggagctcaa tgaagatttc ctgcaaggcc 1620
 tctggtfact caitcactgg ctacatcgtg aactggctga agcagagcca tggaaagaac 1680
 25 cttagtgga ttggactat taatccatac aaaggtctta ctacctaca ccagaaattc 1740
 aagggcaagg ccacattaac ttagacaag tcatccagca cagctacat ggagctctc 1800
 atctgacat ctgaagactc tgcagtctat tactgtgcaa gatctgggta ctatggtgac 1860
 tccgactggt acttcatgt ctggggcgca gggaccacgg tcaccgtctc aagcgggtggc 1920
 ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt ggtggctctg cacaagacat ccagatgaca 1980
 30 cagactacat cctccctgct gcctctctg ggagacagag tcaccatcag ttgcagggca 2040
 agtcaggaca ttgcgaatta ttaaactgg taccagcaga aaccagatgg aactgttaa 2100
 ctctgatct actacacatc aagattacac tcaggagtcc catcaagggt cagtggcagt 2160
 ggtctggaa cagattatc tctaccatt gccaacctgc aaccagaaga tattgccact 2220
 tactttgcc aacaggttaa tacgctccg tggacgttcg tggaggcac caaactgta 2280
 35 accaaacgat aa 2292

<210> 74

<211> 743

<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> 4C04 (anti-RON) x G19-4 (anti-CD3) secuencia de proteínas maduras Scorpion (SO266)

45 <400> 74

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

1 5 10 15

Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp

20 25 30

50 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ala

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Ser Phe Lys Ile Asp Ser Leu Gln Ser

55 65 70 75 80

Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Asn Thr Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile Gln Leu Gln Gln
 115 120 125
 Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Ser Cys
 130 135 140
 5 Lys Ala Ser Asp Tyr Thr Leu Thr Asp Phe Tyr Met Asn Trp Val Arg
 145 150 155 160
 Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Tyr Pro Gly
 165 170 175
 Thr Asp Lys Thr Arg Tyr Asn Glu Lys Phe Arg Asp Lys Ala Ile Leu
 10 180 185 190
 Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu
 195 200 205
 Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Ala Tyr Tyr
 210 215 220
 15 Gly Asn Tyr Val Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr
 225 230 235 240
 Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 245 250 255
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 20 260 265 270
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 275 280 285
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 290 295 300
 25 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 305 310 315 320
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 325 330 335
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 30 340 345 350
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 355 360 365
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 370 375 380
 35 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 385 390 395 400
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 405 410 415
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 40 420 425 430
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 435 440 445
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 450 455 460
 45 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn
 465 470 475 480
 Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser
 485 490 495
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 50 500 505 510
 Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 515 520 525
 Ile Val Asn Trp Leu Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
 530 535 540
 55 Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Leu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 545 550 555 560
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 565 570 575
 Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

580 585 590
 Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
 595 600 605
 Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly
 5 610 615 620
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr
 625 630 635 640
 Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile
 645 650 655
 10 Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
 660 665 670
 Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg
 675 680 685
 Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 15 690 695 700
 Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ala Asn Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
 705 710 715 720
 Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly
 725 730 735
 20 Thr Lys Leu Val Thr Lys Arg
 740

<210> 75

25 <400> 75
 000

<210> 76

30 <400> 76
 000

<210> 77

35 <211> 510
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> M0039 mutado

<220>

<221> SEÑAL
 <222> (1)...(22)

45 <400> 77

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
 -20 -15 -10
 Val Ile Met Ser Arg Gly Val Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro
 50 -5 1 5 10
 Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser
 15 20 25
 Gly Phe Ser Leu Thr Gly Tyr Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro
 30 35 40
 55 Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr
 45 50 55
 Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn
 60 65 70
 Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp

75 80 85 90
 Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Asn Phe His Tyr
 95 100 105
 Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 5 110 115 120
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
 125 130 135
 Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala
 140 145 150
 10 Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser
 155 160 165 170
 Val Glu Tyr Tyr Val Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 175 180 185
 Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser
 15 190 195 200
 Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser
 205 210 215
 Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys
 220 225 230
 20 Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 235 240 245 250
 Glu Ile Lys Arg Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
 255 260 265
 Ser Pro Pro Ser Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 25 270 275 280
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 285 290 295
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 300 305 310
 30 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 315 320 325 330
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 335 340 345
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 35 350 355 360
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 365 370 375
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 380 385 390
 40 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 395 400 405 410
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 415 420 425
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 45 430 435 440
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 445 450 455
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 460 465 470
 50 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 475 480 485

<210> 78

55 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Conector H68 (conector scorpion derivado de NKG2D)

<400> 78

Asn Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr
 5 1 5 10 15
 Ser Pro Asn Ser
 20

10 <210> 79

<211> 366

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> VH de A2

<400> 79

gaagttcaat tggtagagtc tggggcggt ctgttcagc ctgggtggtc tttacgtctt 60
 20 tcttgcgctg ctcccgatt cacittctct tttaccaga tgcattgggt tcgccaagct 120
 cctggtaaag gttggagtg gtttctggt atctatcctt ctgggtggcta tactaagtat 180
 gctgactccg ttaaaggctg cttcactatc tctagagaca actctaagaa tactctctac 240
 ttgcagatga acagcttaag ggctgaggac actgcagtct actattgtgc gagagatcta 300
 25 gggtacggca gtagctgga ctacttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
 tcaagc 366

<210> 80

<211> 122

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> VH de A2

35 <400> 80

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

<210> 81

55 <400> 81
 000

<210> 82

<400> 82

000

<210> 83

<211> 330

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VL de A2

10

<400> 83

cagagcgctt tgactcagc tgctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcacatc 60
 tcctgcagtg gaaccgacag tgacgttggg ggtataacc atgtctcctg gtaccaaca 120
 caccaggaagg agggcccaaa actcataatt tatgatgtcg atcatcggcc ctgaggatc 180
 15 tctaaccgtt tctctggctc caagtctggc aacacggcct cctgaccat ctctgggctc 240
 caggctgagg acgaggctga ttactctgc agctcatata gaagcggtag cacttatgtc 300
 ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta 330

<210> 84

20 <211> 110

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> VL de A2

<400> 84

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

<210> 85

45 <211> 741

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> scFv A2

<400> 85

gaagtcaat tgtagagtc tggtagcggg ctgttcagc ctggtaggtc ttacgtctt 60
 tctgcgctg ctccggatt cactttctt tttaccaga tgcatgggt tcgccaagct 120
 55 cctggtaaa gtttgagtg gtttctggt atctatcct ctggtaggta tactaagat 180
 gctgactcgg taaaggctg cttcactatc tctagagaca actctaagaa tacttctac 240
 ttgcagatga acagcttaag ggctgaggac actgcagctt actattgtgc gagagatcta 300
 gggtagcggca gtactgtgta ctactttgac tactggggcc agggaaacct ggtcaccgtc 360
 tcaagcgggt gcggcgggtc ggggggtggc ggaagtggag gtggaggagg tcagagcgct 420

ttgactcagc ctgcctccgt gtctgggtct cctggacagt cगतcaccat ctctgcagt 480
 ggaaccgaca gtgacgttg tggtataac catgtctct ggtaccaaca acaccaggc 540
 aaggcccca aactcataat ttatgatgc gatcatcggc cctcagggat ctctaaccgt 600
 ttctctggct ccaagtctgg caacacggcc tccctgacca tctctgggt ccaggctgag 660
 5 gacgaggctg attattactg cagctcatat agaagcggta gcacttatgt ctcggaact 720
 ggaccaagg tcaccgtct a 741

<210> 86
 <211> 247

10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> scFv A2

15 <400> 86
 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 Phe Tyr
 20 20 25 30
 Gln Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Tyr Thr Lys 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
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Leu Gly Tyr Gly Ser Ser Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 30 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro
 130 135 140
 35 Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Ser
 145 150 155 160
 Gly Thr Asp Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn His Val Ser Trp Tyr Gln
 165 170 175
 Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Val Asp His
 180 185 190
 40 Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn
 195 200 205
 Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp
 210 215 220
 45 Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Val Phe Gly Thr
 225 230 235 240
 Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 245

50 <210> 87
 <211> 603
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> PLD ECD

<400> 87

ttattcacag tgacagtccc taaggaactg tacataatag agcatggcag caatgtgacc 60
 ctggaatgca actttgacac tggaaagtcat gtgaaccttg gagcaataac agccagtttg 120
 caaaagggtg aaaatgatac atccccacac cgtgaaagag ccactttgct ggaggagcag 180
 ctgcccttag ggaaggcctc gttccacata cctcaagtcc aagtgagggg cgaaggacag 240
 5 taccaatgca taatcatcta tggggtcgcc tgggactaca agtacctgac tctgaaagtc 300
 aaagcttct acaggaaaat aaacactcac atcctaaagg ttccagaaac agatgaggta 360
 gagctcacct gccaggctac aggttatcct ctggcagaag taccctggcc aaacgtcagc 420
 gttcctgcca acaccagcca ctccaggacc cctgaaggcc tctaccaggt caccagtgtt 480
 ctgcgcttaa agccaccccc tggcagaaac ttcagctgtg tgttctggaa tactcacgtg 540
 10 agggaactta cttggccag cattgacctt caaagtcaag tggaaaccag gacctatcca 600
 acc 603

<210> 88

<211> 201

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> PLD ECD

20

<400> 88

Leu Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Glu Leu Tyr Ile Ile Glu His Gly

1 5 10 15

Ser Asn Val Thr Leu Glu Cys Asn Phe Asp Thr Gly Ser His Val Asn

25

20 25 30

Leu Gly Ala Ile Thr Ala Ser Leu Gln Lys Val Glu Asn Asp Thr Ser

35 40 45

Pro His Arg Glu Arg Ala Thr Leu Leu Glu Glu Gln Leu Pro Leu Gly

50 55 60

30

Lys Ala Ser Phe His Ile Pro Gln Val Gln Val Arg Asp Glu Gly Gln

65 70 75 80

Tyr Gln Cys Ile Ile Ile Tyr Gly Val Ala Trp Asp Tyr Lys Tyr Leu

85 90 95

Thr Leu Lys Val Lys Ala Ser Tyr Arg Lys Ile Asn Thr His Ile Leu

35

100 105 110

Lys Val Pro Glu Thr Asp Glu Val Glu Leu Thr Cys Gln Ala Thr Gly

115 120 125

Tyr Pro Leu Ala Glu Val Ser Trp Pro Asn Val Ser Val Pro Ala Asn

130 135 140

40

Thr Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Gly Leu Tyr Gln Val Thr Ser Val

145 150 155 160

Leu Arg Leu Lys Pro Pro Pro Gly Arg Asn Phe Ser Cys Val Phe Trp

165 170 175

Asn Thr His Val Arg Glu Leu Thr Leu Ala Ser Ile Asp Leu Gln Ser

45

180 185 190

Gln Met Glu Pro Arg Thr His Pro Thr

195 200

50 <210> 89

<211> 498

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

55 <220>

<223> monoIL10

<400> 89

agcccaggcc agggcaccca gtctgagaac agctgcaccc acttcccagg caacctgcct 60

aacatgcttc gagatctccg agatgccttc agcagagtga agactttct tcaaatgaag 120
 gatcagctgg acaactgtt gtaaaggag tccttgctgg aggacttaa gggttacctg 180
 ggttgccaag cctgtctga gatgatccag ttttacctgg aggaggtgat gcccgaagct 240
 gagaaccaag acccagacat caaggcgcgcat gtgaactccc tgggggagaa cctgaagacc 300
 5 ctcaggctga ggctacggcg ctgcatcga tttcttcct gtgaaaacgg tggtgatcc 360
 ggcggtaaaga gcaaggccgt ggagcagggt aagaatgcct ttaataagct ccaagagaaa 420
 ggcatctaca aagccatgag tgagttgac atcttcatca actacataga agcctacatt 480
 acaatgaaga tacgaaac 498

10 <210> 90
 <211> 166
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> monoIL10

<400> 90
 Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro
 20 1 5 10 15
 Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg
 20 25 30
 Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu
 35 40 45
 25 Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala
 50 55 60
 Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala
 65 70 75 80
 Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu
 85 90 95
 30 Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu
 100 105 110
 Pro Cys Glu Asn Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu
 115 120 125
 35 Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys
 130 135 140
 Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Ile
 145 150 155 160
 Thr Met Lys Ile Arg Asn
 40 165

<210> 91
 <211> 348
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> VH de 3D1

50 <400> 91
 caggctcagc tgcagcagtc tgggctgag ctggtgaggc ctggggaatc agtgaagatt 60
 tcctgcaag gttccggcta cacattcact gattatgcta tacagtgggt gaagcagagt 120
 catgcaaaga gtctagagtg gattggagt attaatatt actatgataa taaaactac 180
 55 aaccagaagt ttaagggcaa ggcacaatg actgtagaca aatcctccag cacagcctat 240
 atggaacttg ccagattgac atctgaggat tctgcatct attactgtgc aagagcggcc 300
 tggtatatgg actactgggg tcaaggaacc tcagtcaccg tctcctca 348

<210> 92

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

5 <220>
 <223> VH de 3D1

<400> 92
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Glu
 10 1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Gln Trp Val Lys Gln Ser His Ala Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 15 Gly Val Ile Asn Ile Tyr Tyr Asp Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ala Arg Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
 20 85 90 95
 Ala Arg Ala Ala Trp Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

25

<210> 93
 <400> 93
 000

30

<210> 94
 <400> 94
 000

35 <210> 95
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> VL de 3D1

<400> 95
 gacattgtgc tgtcacagtc tccatcctcc ctggctgtgt cagcaggaga gaaggtcact 60
 45 atgagctgca aatccagtc gagtctgctc aacagtagaa cccgagagaa ctactggct 120
 tggtagcagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgctga tctactgggc atccactagg 180
 gaatctgggg tcctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 240
 atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gcacgcaatc ttataatctt 300
 tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaa 336

50

<210> 96
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> VL de 3D1

<400> 96

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

15

<210> 97

<211> 744

<212> ADN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> scFv 3D1

25 <400> 97

caggtccagc tgcagcagtc tgggcctgag ctggtgagcc ctggggaatc agtgaagatt 60
 tctgcaagg gttccggcta cacattcact gattatgcta tacagtgggt gaagcagagt 120
 catgcaaaga gtctagagtg gattggagtt attaatatct actatgataa tacaactac 180
 aaccagaagt ttaaggcaaa ggccacaatg actgtagaca aatcctccag cacagcctat 240
 30 atggaacttg ccagattgac atctgaggat tctgccatct attactgtgc aagagcggcc 300
 tggatatgg actactgggg tcaaggaacc tcagtcaccg tctcctcagg ggttgaggcc 360
 tctgggtggc gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctga cattgtgctg 420
 tcacagtctc catcctccct ggctgtgta gcaggagaga aggtcactat gagctgcaaa 480
 tccagtcaaa gtctgctcaa cagtgaacc cgagagaact acttgcttg gtaccagcag 540
 35 aaaccaggc agtctcctaa actgctgac tactgggcat ccactaggga atctggggtc 600
 cctgatcgct tcacaggcag tggatctggg acagattca ctctacat cagcagtggt 660
 caggctgaag acctggcagt ttattactgc acgcaatctt ataatcttta cacgttcgga 720
 ggggggacca agctggaat aaaa 744

40 <210> 98

<211> 248

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45 <220>

<223> scFv 3D1

<400> 98

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

85 90 95
 Ala Arg Ala Ala Trp Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 5 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro
 130 135 140
 Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys
 145 150 155 160
 10 Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Glu Asn Tyr Leu Ala
 165 170 175
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp
 180 185 190
 Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly
 15 195 200 205
 Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp
 210 215 220
 Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln Ser Tyr Asn Leu Tyr Thr Phe Gly
 225 230 235 240
 20 Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 245

<210> 99

25 <211> 247

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> scFv MET021

<400> 99

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 Ser Ile Arg Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Glu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 40 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Val Thr Pro Leu
 85 90 95
 45 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser
 100 105 110
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
 115 120 125
 Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
 50 130 135 140
 Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Tyr Asp
 145 150 155 160
 Met Leu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
 165 170 175
 55 Tyr Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Leu Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 180 185 190
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
 195 200 205
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

210 215 220
 Arg Arg Ala Pro Arg Ser Leu Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
 225 230 235 240
 Met Val Thr Val Ser Ser Ser
 5 245

<210> 100
 <211> 120
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> VH de scFv MET021

15 <400> 100
 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 Lys Tyr
 20 20 25 30
 Asp Met Leu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Tyr Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Leu Thr Glu 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
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Ala Pro Arg Ser Leu Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 30 100 105 110
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ser
 115 120

35 <210> 101
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> VL de scFv MET021

<400> 101
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 45 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Glu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu 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
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Val Thr Pro Leu
 55 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 102
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> scFv G19-4

<400> 102

10 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Ile Val Asn Trp Leu Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
 15 35 40 45
 Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Leu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 20 Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly
 25 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr
 130 135 140
 Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile
 145 150 155 160
 30 Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
 165 170 175
 Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg
 180 185 190
 Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 35 195 200 205
 Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ala Asn Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
 210 215 220
 Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly
 225 230 235 240
 40 Thr Lys Leu Val Thr Lys Arg Ser Ser
 245

<210> 103
 45 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 50 <223> VH de G19-4

<400> 103

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 55 Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Ile Val Asn Trp Leu Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Leu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 5 85 90 95
 Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

10

<210> 104

<211> 112

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> VL de G19-4

20 <400> 104

Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser

1 5 10 15

Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg

20 25 30

25 Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ala Asn Leu

30 65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu

85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Val Thr Lys Arg Ser Ser

100 105 110

35

<210> 105

<211> 252

<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> scFv HD37

45 <400> 105

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

20 25 30

50 Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro

50 55 60

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

55 65 70 75 80

Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr

85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly

100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Gln
 115 120 125
 Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser
 130 135 140
 5 Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp
 145 150 155 160
 Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 165 170 175
 Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys
 180 185 190
 10 Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
 195 200 205
 Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 210 215 220
 15 Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 225 230 235 240
 Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser
 245 250

20
 <210> 106
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25
 <220>
 <223> VH de scFv 2E12

<400> 106
 30 Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ser Val Ala Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 35 40 45
 Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
 65 70 75 80
 40 Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Asp Gly Tyr Ser Asn Phe His Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 45 115 120

<210> 107
 <211> 111
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> VL de scFv 2E12

55
 <400> 107
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr

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

<210> 108
 15 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 20 <223> Conector de scFv 2E12

<400> 108
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5 10 15
 25 Gly Gly Gly Ser
 20

<210> 109
 30 <211> 252
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 35 <223> longitud completa scFv 2E12

<400> 109
 Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ser Val Ala Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 40 Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
 45 50 55 60
 Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
 65 70 75 80
 Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 50 Arg Asp Gly Tyr Ser Asn Phe His Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val
 55 130 135 140
 Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala
 145 150 155 160
 Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Val Thr Ser
 165 170 175

Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
 180 185 190
 Ile Ser Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 195 200 205
 5 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His Pro Val Glu
 210 215 220
 Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro
 225 230 235 240
 Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 10 245 250

<210> 110
 <211> 22
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido de señal de scFv 2E12

20 <400> 110
 Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
 1 5 10 15
 Val Ile Met Ser Arg Gly
 25 20

<210> 111
 <211> 20
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido de señal en varias proteínas de fusión de cadena única (X01xx)

35 <400> 111
 Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15
 Asp Thr Thr Gly
 40 20

<210> 112
 <211> 107
 45 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 112
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 50 1 5 10 15
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 20 25 30
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 35 40 45
 55 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 50 55 60
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 65 70 75 80
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

85 90 95
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

5
 <210> 113
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10
 <400> 113
 Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15
 Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
 15 20 25 30
 Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro
 35 40 45
 Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
 50 55 60
 20 Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
 65 70 75 80
 Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
 85 90 95
 Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 25 100 105

<210> 114
 <211> 98
 30 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 114
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 35 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 40 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 45 85 90 95
 Lys Val

50 <210> 115
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

55 <400> 115
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 1 5 10 15
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 20 25 30

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

<210> 116

<211> 107

15 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 116

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

35 <210> 117

<211> 125

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40 <220>

<223> VH de HD37

<400> 117

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

<210> 118
 <400> 118
 5 000

<210> 119
 <211> 111
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> VL de HD37
 15

<400> 119
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 20 25 30
 Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
 50 55 60
 25 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
 85 90 95
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 30 100 105 110

<210> 120
 <211> 249
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> M0042 scFv (VL-VH)
 40

<400> 120
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 45 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val
 35 40 45
 Tyr Ser Val Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 50 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe
 85 90 95
 Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
 55 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
 115 120 125
 Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
 130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr Tyr
 145 150 155 160
 Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
 165 170 175
 5 Tyr Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 180 185 190
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
 195 200 205
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 10 210 215 220
 Arg Asp Gly Trp Val Gly Ser Glu Asn Tyr Ser Gly Met Asp Val Trp
 225 230 235 240
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Ser Ser Ser
 245

15

<210> 121

<211> 122

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> VH de M0042

25 <400> 121

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 His Tyr

20 25 30

30 Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Ala 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

Ala Arg Asp Gly Trp Val Gly Ser Glu Asn Tyr Ser Gly Met Asp Val

100 105 110

40 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Ser Ser Ser

115 120

<210> 122

45 <211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> VL de M0042

<400> 122

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

1 5 10 15

55 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Val Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe
 5 85 90 95
 Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

 <210> 123
 10 <400> 123
 000

 <210> 124
 <400> 124
 15 000

 <210> 125
 <211> 20
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Conector NKG2D

 25 <400> 125
 Asn Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr
 1 5 10 15
 Ser Pro Asn Ser
 20
 30
 <210> 126
 <400> 126
 000

 35 <210> 127
 <400> 127
 000

 <210> 128
 40 <400> 128
 000

 <210> 129
 <400> 129
 45 000

 <210> 130
 <400> 130
 000
 50
 <210> 131
 <400> 131
 000

 55 <210> 132
 <400> 132
 000

 <210> 133

<400> 133
000

<210> 134
5 <400> 134
000

<210> 135
<400> 135
10 000

<210> 136
<400> 136
000
15

<210> 137
<400> 137
000

20 <210> 138
<400> 138
000

<210> 139
25 <400> 139
000

<210> 140
30 <211> 105
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
35 <223> Secuencia CI humana alterada usada para construir interceptores

<400> 140
Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15
40 Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
20 25 30
Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val
35 40 45
Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
45 50 55 60
Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
65 70 75 80
His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
85 90 95
50 Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Ser Ser
100 105

<210> 141
55 <211> 105
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia Ck humana alterada usada para construir interceptores

<400> 141

```

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

<210> 142

20 <211> 105

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Ck humano alterado con sustitución N29A

<400> 142

```

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

<210> 143

45 <211> 105

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> Ck humano alterado con sustitución N30A

<400> 143

```

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1      5      10     15
55  Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Ala Phe Tyr
   20     25     30
   Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
   35     40     45
   Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
    
```


50 55 60
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 5 85 90 95
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 100 105

10 <210> 144
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Ck humano alterado con sustitución Q52A

<400> 144
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 20 1 5 10 15
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 20 25 30
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45
 25 Gly Asn Ser Ala Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 30 85 90 95
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 100 105

35 <210> 145
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Ck humano alterado con sustitución V55A

<400> 145
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 45 1 5 10 15
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 20 25 30
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45
 50 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 55 85 90 95
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 100 105

<210> 146
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Ck humano alterado con sustitución T56A

<400> 146

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

25

<210> 147
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Ck humano alterado con sustitución S68A

<400> 147

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

50

<210> 148
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55

<220>
 <223> Ck humano alterado con sustitución T70A

<400> 148

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

15

<210> 149

<211> 105

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ck humano alterado con sustitución V55A N29A

25 <400> 149

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

40

<210> 150

<211> 105

<212> PRT

45 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ck humano alterado con sustitución V55A N30A

50 <400> 150

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Ala Phe Tyr
 20 25 30
 55 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

65 70 75 80
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 5 100 105

<210> 151
 <211> 105
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Ck humano alterado con sustitución V55A Q52A

15 <400> 151
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 20 20 25 30
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45
 Gly Asn Ser Ala Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60
 25 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 30 100 105

<210> 152
 <211> 105
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Ck humano alterado con sustitución V55A S68A

40 <400> 152
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 45 20 25 30
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60
 50 Tyr Ser Leu Ala Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 55 100 105

<210> 153
 <211> 105

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Ck humano alterado con sustitución V55A T70A

<400> 153

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

<210> 154

25 <211> 105
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Ck humano alterado con sustitución V55A N29A N30A

<400> 154

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

<210> 155

50 <211> 105
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

55 <223> Ck humano alterado con sustitución V55A N29A S68A

<400> 155

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

15 <210> 156
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Ck humano alterado con sustitución V55A S68A T70A

<400> 156
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 25 1 5 10 15
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 20 25 30
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45
 30 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60
 Tyr Ser Leu Ala Ser Ala Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 35 85 90 95
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 100 105

40 <210> 157
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Ck humano alterado con sustitución V55A Q52A S68A

<400> 157
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 50 1 5 10 15
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 20 25 30
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45
 55 Gly Asn Ser Ala Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60
 Tyr Ser Leu Ala Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

85 90 95
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 100 105

5

<210> 158
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Ck humano alterado con sustitución N29R V55A T70A

<400> 158

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

30

<210> 159
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 <223> Ck humano alterado con sustitución N29AK V55A T70A

<400> 159

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

55

<210> 160
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ck humano alterado con sustitución N29W V55A T70A

5 <400> 160

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

20

<210> 161

<211> 105

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ck humano alterado con sustitución N29Y V55A T70A

30 <400> 161

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

45

<210> 162

<211> 105

<212> PRT

50 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ck humano alterado con sustitución S68K V55A

55 <400> 162

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 20 25 30

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

<210> 163

<211> 105

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ck humano alterado con sustitución S68E V55A

20

<400> 163

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15

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

25

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

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60

30

Tyr Ser Leu Glu Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 100 105

35

100 105

<210> 164

<211> 105

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ck humano alterado con sustitución S68Q V55A

45

<400> 164

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15

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

50

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

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60

55

Tyr Ser Leu Gln Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu

100 105

<210> 165
 5 <211> 105
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 10 <223> Ck humano alterado con sustitución T70E V55A

<400> 165
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15
 15 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 20 25 30
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45
 20 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60
 Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95
 25 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 100 105

<210> 166
 30 <211> 105
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 35 <223> Ck humano alterado con sustitución Q52L N29A N30A

<400> 166
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15
 40 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Ala Ala Phe Tyr
 20 25 30
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45
 45 Gly Asn Ser Leu Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95
 50 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 100 105

<210> 167
 55 <211> 105
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ck humano alterado con sustitución N30R V55A T70A

<400> 167

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

20 <210> 168

<211> 105

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Ck humano alterado con sustitución N30K V55A T70A

<400> 168

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

45 <210> 169

<211> 105

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> Ck humano alterado con sustitución N30W V55A T70A

<400> 169

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 55 1 5 10 15
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Trp Phe Tyr
 20 25 30
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60
 Tyr Ser Leu Ser Ser Ala Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80
 5 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 100 105

10

<210> 170
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Ck humano alterado con sustitución N30E V55A T70A

<400> 170

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

35

<210> 171
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Ck humano alterado con sustitución N30G V55A T70A

<400> 171

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

<210> 172

<211> 105

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ck humano alterado con sustitución V55R N29A N30A

10 <400> 172

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Ala Ala Phe Tyr

20 25 30

15 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Arg Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

20 65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu

100 105

25

<210> 173

<211> 105

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ck humano alterado con sustitución V55W N29A N30A

35 <400> 173

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Ala Ala Phe Tyr

20 25 30

40 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Trp Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

45 65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu

100 105

50

<210> 174

<211> 105

<212> PRT

55 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ck humano alterado con sustitución V55E N29A N30A

<400> 174
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Ala Ala Phe Tyr
 5 20 25 30
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Glu Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60
 10 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 15 100 105

<210> 175
 <211> 105
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Ck humano alterado con sustitución N29W N30Y V55A T70E (WYAE)

25 <400> 175
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Trp Tyr Phe Tyr
 30 20 25 30
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60
 35 Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 40 100 105

<210> 176
 <211> 105
 45 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Ck humano alterado con sustitución N29Y N30Y V55A T70E (YYAE)

50 <400> 176
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Tyr Tyr Phe Tyr
 55 20 25 30
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95
 5 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 100 105

<210> 177
 10 <211> 105
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 15 <223> Ck humano alterado con sustitución N30E V55A T70E (EAE)

<400> 177
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15
 20 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Glu Phe Tyr
 20 25 30
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 25 50 55 60
 Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95
 30 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 100 105

<210> 178
 35 <211> 105
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 40 <223> Ck humano alterado con sustitución N30Y V55A T70E (YAE)

<400> 178
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15
 45 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr
 20 25 30
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 50 55 60
 Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95
 55 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 100 105

<210> 179

<400> 179
000

<210> 180
5 <400> 180
000

<210> 181
10 <211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
15 <223> Parte de bisagra IgG1 humana

<400> 181
Cys Pro Pro Cys
1
20

<210> 182
<211> 112
<212> PRT
25 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> VL de scFv P2C2

30 <400> 182
Asp Ile Val Met Ile Gln Asp Glu Leu Ser Asn Pro Val Ser Ser Gly
1 5 10 15
Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Asp Lys
20 25 30
35 Glu Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Met Ser Met Arg Glu Ser Gly Val Ser
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Glu Ile
40 65 70 75 80
Ser Arg Val Lys Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu
85 90 95
Val Glu Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
45

<210> 183
<211> 15
<212> PRT
50 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Conector de scFv P2C2

55 <400> 183
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 184
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> VH de scFv P2C2

<400> 184

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

25

<210> 185
 <211> 239
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> longitud completa de scFv P2C2

<400> 185

35 Asp Ile Val Met Ile Gln Asp Glu Leu Ser Asn Pro Val Ser Ser Gly
 1 5 10 15
 Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Asp Lys
 20 25 30
 Glu Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 40 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Met Ser Met Arg Glu Ser Gly Val Ser
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Glu Ile
 65 70 75 80
 45 Ser Arg Val Lys Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu
 85 90 95
 Val Glu Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln
 50 115 120 125
 Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu Thr
 130 135 140
 Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Phe Ser
 145 150 155 160
 55 Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met Gly
 165 170 175
 Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Arg
 180 185 190
 Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Leu

195 200 205
 Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Thr
 210 215 220
 Trp Ser Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 5 225 230 235

<210> 186
 <211> 102
 10 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 186
 Ala Ser Pro Thr Ser Pro Lys Val Phe Pro Leu Ser Leu Cys Ser Thr
 15 1 5 10 15
 Gln Pro Asp Gly Asn Val Val Ile Ala Cys Leu Val Gln Gly Phe Phe
 20 25 30
 Pro Gln Glu Pro Leu Ser Val Thr Trp Ser Glu Ser Gly Gln Gly Val
 35 40 45
 20 Thr Ala Arg Asn Phe Pro Pro Ser Gln Asp Ala Ser Gly Asp Leu Tyr
 50 55 60
 Thr Thr Ser Ser Gln Leu Thr Leu Pro Ala Thr Gln Cys Leu Ala Gly
 65 70 75 80
 Lys Ser Val Thr Cys His Val Lys His Tyr Thr Asn Pro Ser Gln Asp
 25 85 90 95
 Val Thr Val Pro Cys Pro
 100

30 <210> 187
 <211> 102
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35 <400> 187
 Ala Ser Pro Thr Ser Pro Lys Val Phe Pro Leu Ser Leu Asp Ser Thr
 1 5 10 15
 Pro Gln Asp Gly Asn Val Val Val Ala Cys Leu Val Gln Gly Phe Phe
 20 25 30
 40 Pro Gln Glu Pro Leu Ser Val Thr Trp Ser Glu Ser Gly Gln Asn Val
 35 40 45
 Thr Ala Arg Asn Phe Pro Pro Ser Gln Asp Ala Ser Gly Asp Leu Tyr
 50 55 60
 Thr Thr Ser Ser Gln Leu Thr Leu Pro Ala Thr Gln Cys Pro Asp Gly
 45 65 70 75 80
 Lys Ser Val Thr Cys His Val Lys His Tyr Thr Asn Pro Ser Gln Asp
 85 90 95
 Val Thr Val Pro Cys Pro
 100

50

<210> 188
 <211> 101
 <212> PRT
 55 <213> Homo sapiens

<400> 188
 Ala Pro Thr Lys Ala Pro Asp Val Phe Pro Ile Ile Ser Gly Cys Arg
 1 5 10 15

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

15 <210> 189
 <211> 103
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 189
 Ala Ser Thr Gln Ser Pro Ser Val Phe Pro Leu Thr Arg Cys Cys Lys
 1 5 10 15
 Asn Ile Pro Ser Asn Ala Thr Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Ala Thr
 20 25 30
 25 Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Met Val Thr Cys Asp Thr Gly Ser Leu
 35 40 45
 Asn Gly Thr Thr Met Thr Leu Pro Ala Thr Thr Leu Thr Leu Ser Gly
 50 55 60
 His Tyr Ala Thr Ile Ser Leu Leu Thr Val Ser Gly Ala Trp Ala Lys
 65 70 75 80
 30 Gln Met Phe Thr Cys Arg Val Ala His Thr Pro Ser Ser Thr Asp Trp
 85 90 95
 Val Asp Asn Lys Thr Phe Ser
 100

35
 <210> 190
 <211> 98
 <212> PRT
 40 <213> Homo sapiens

<400> 190
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 45 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 55 Thr Val

<210> 191

<211> 98
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 191
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 10 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 15 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val

20

<210> 192
 <211> 98
 <212> PRT
 25 <213> Homo sapiens

<400> 192
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 30 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 35 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 40 Arg Val

<210> 193
 <400> 193
 45 000

<210> 194
 <211> 104
 50 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 194
 Gly Ser Ala Ser Ala Pro Thr Leu Phe Pro Leu Val Ser Cys Glu Asn
 55 1 5 10 15
 Ser Pro Ser Asp Thr Ser Ser Val Ala Val Gly Cys Leu Ala Gln Asp
 20 25 30
 Phe Leu Pro Asp Ser Ile Thr Leu Ser Trp Lys Tyr Lys Asn Asn Ser
 35 40 45

Asp Ile Ser Ser Thr Arg Gly Phe Pro Ser Val Leu Arg Gly Gly Lys
 50 55 60
 Tyr Ala Ala Thr Ser Gln Val Leu Leu Pro Ser Lys Asp Val Met Gln
 65 70 75 80
 5 Gly Thr Asp Glu His Val Val Cys Lys Val Gln His Pro Asn Gly Asn
 85 90 95
 Lys Glu Lys Asn Val Pro Leu Pro
 100

10
 <210> 195
 <211> 101
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15
 <400> 195
 Cys Cys His Pro Arg Leu Ser Leu His Arg Pro Ala Leu Glu Asp Leu
 1 5 10 15
 Leu Leu Gly Ser Glu Ala Asn Leu Thr Cys Thr Leu Thr Gly Leu Arg
 20 25 30
 Asp Ala Ser Gly Val Thr Phe Thr Trp Thr Pro Ser Ser Gly Lys Ser
 35 40 45
 Ala Val Gln Gly Pro Pro Glu Arg Asp Leu Cys Gly Cys Tyr Ser Val
 50 55 60
 25 Ser Ser Val Leu Pro Gly Cys Ala Glu Pro Trp Asn His Gly Lys Thr
 65 70 75 80
 Phe Thr Cys Thr Ala Ala Tyr Pro Glu Ser Lys Thr Pro Leu Thr Ala
 85 90 95
 Thr Leu Ser Lys Ser
 30 100

<210> 196
 <211> 101
 35 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 196
 Cys Cys His Pro Arg Leu Ser Leu His Arg Pro Ala Leu Glu Asp Leu
 40 1 5 10 15
 Leu Leu Gly Ser Glu Ala Asn Leu Thr Cys Thr Leu Thr Gly Leu Arg
 20 25 30
 Asp Ala Ser Gly Ala Thr Phe Thr Trp Thr Pro Ser Ser Gly Lys Ser
 35 40 45
 45 Ala Val Gln Gly Pro Pro Glu Arg Asp Leu Cys Gly Cys Tyr Ser Val
 50 55 60
 Ser Ser Val Leu Pro Gly Cys Ala Gln Pro Trp Asn His Gly Glu Thr
 65 70 75 80
 Phe Thr Cys Thr Ala Ala His Pro Glu Leu Lys Thr Pro Leu Thr Ala
 50 85 90 95
 Asn Ile Thr Lys Ser
 100

55 <210> 197
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 197

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

<210> 198

<211> 107

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 198

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

40 <210> 199

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

45 <400> 199

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

<210> 200
 <211> 110
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 200
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 10 1 5 10 15
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 20 25 30
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr
 35 40 45
 15 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 50 55 60
 Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 65 70 75 80
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 20 85 90 95
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
 100 105 110

25 <210> 201
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30 <400> 201
 Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 1 5 10 15
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 20 25 30
 35 Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
 35 40 45
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 50 55 60
 Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 40 65 70 75 80
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 85 90 95
 Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 100 105 110

45

<210> 202
 <211> 105
 <212> PRT
 50 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región Ck humano alterado + T70E, N29A, N30A, V55A

55 <400> 202
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Ala Ala Phe Tyr
 20 25 30

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

<210> 203

<211> 112

15 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 203

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

35 <210> 204

<211> 131

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40 <400> 204

Gly Asn Thr Phe Arg Pro Glu Val His Leu Leu Pro Pro Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Glu Leu Ala Leu Asn Glu Leu Val Thr Leu Thr Cys Leu Ala Arg Gly
 20 25 30
 45 Phe Ser Pro Lys Asp Val Leu Val Arg Trp Leu Gln Gly Ser Gln Glu
 35 40 45
 Leu Pro Arg Glu Lys Tyr Leu Thr Trp Ala Ser Arg Gln Glu Pro Ser
 50 55 60
 Gln Gly Thr Thr Thr Phe Ala Val Thr Ser Ile Leu Arg Val Ala Ala
 65 70 75 80
 50 Glu Asp Trp Lys Lys Gly Asp Thr Phe Ser Cys Met Val Gly His Glu
 85 90 95
 Ala Leu Pro Leu Ala Phe Thr Gln Lys Thr Ile Asp Arg Leu Ala Gly
 100 105 110
 55 Lys Pro Thr His Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly
 115 120 125
 Thr Cys Tyr
 130

<210> 205

<211> 131

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 205

Gly Asn Thr Phe Arg Pro Glu Val His Leu Leu Pro Pro Pro Ser Glu
1 5 10 1510 Glu Leu Ala Leu Asn Glu Leu Val Thr Leu Thr Cys Leu Ala Arg Gly
20 25 30Phe Ser Pro Lys Asp Val Leu Val Arg Trp Leu Gln Gly Ser Gln Glu
35 40 4515 Leu Pro Arg Glu Lys Tyr Leu Thr Trp Ala Ser Arg Gln Glu Pro Ser
50 55 60Gln Gly Thr Thr Thr Phe Ala Val Thr Ser Ile Leu Arg Val Ala Ala
65 70 75 80Glu Asp Trp Lys Lys Gly Asp Thr Phe Ser Cys Met Val Gly His Glu
85 90 9520 Ala Leu Pro Leu Ala Phe Thr Gln Lys Thr Ile Asp Arg Leu Ala Gly
100 105 110Lys Pro Thr His Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly
115 120 125

Thr Cys Tyr

25 130

<210> 206

<211> 117

30 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 206

Ala Ala Gln Ala Pro Val Lys Leu Ser Leu Asn Leu Leu Ala Ser Ser
35 1 5 10 15Asp Pro Pro Glu Ala Ala Ser Trp Leu Leu Cys Glu Val Ser Gly Phe
20 25 30Ser Pro Pro Asn Ile Leu Leu Met Trp Leu Glu Asp Gln Arg Glu Val
35 40 4540 Asn Thr Ser Gly Phe Ala Pro Ala Arg Pro Pro Pro Gln Pro Arg Ser
50 55 60Thr Thr Phe Trp Ala Trp Ser Val Leu Arg Val Pro Ala Pro Pro Ser
65 70 75 80

Pro Gln Pro Ala Thr Tyr Thr Cys Val Val Ser His Glu Asp Ser Arg

45 Thr Leu Leu Asn Ala Ser Arg Ser Leu Glu Val Ser Tyr Val Thr Asp
85 90 95

100 105 110

His Gly Pro Met Lys

115

50

<210> 207

<211> 108

<212> PRT

55 <213> Homo sapiens

<400> 207

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

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

15 <210> 208
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 208
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
 1 5 10 15
 Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 20 25 30
 25 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 35 40 45
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 50 55 60
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 30 65 70 75 80
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 85 90 95
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 100 105

35
 <210> 209
 <211> 107
 <212> PRT
 40 <213> Homo sapiens

<400> 209
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
 1 5 10 15
 45 Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 20 25 30
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu
 35 40 45
 Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 50 50 55 60
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 65 70 75 80
 Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe
 85 90 95
 55 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 100 105

<210> 210

<211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 210
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu
 1 5 10 15
 Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 20 25 30
 10 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 35 40 45
 Asn Asn Tyr Lys Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 50 55 60
 Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
 15 65 70 75 80
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 85 90 95
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 100 105

20

<210> 211
 <211> 7
 <212> PRT
 25 <213> Homo sapiens

<400> 211
 Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu
 1 5

30

<210> 212
 <211> 106
 <212> PRT
 35 <213> Homo sapiens

<400> 212
 Asp Gln Asp Thr Ala Ile Arg Val Phe Ala Ile Pro Pro Ser Phe Ala
 1 5 10 15
 40 Ser Ile Phe Leu Thr Lys Ser Thr Lys Leu Thr Cys Leu Val Thr Asp
 20 25 30
 Leu Thr Thr Tyr Asp Ser Val Thr Ile Ser Trp Thr Arg Gln Asn Gly
 35 40 45
 Glu Ala Val Lys Thr His Thr Asn Ile Ser Glu Ser His Pro Asn Ala
 45 50 55 60
 Thr Phe Ser Ala Val Gly Glu Ala Ser Ile Cys Glu Asp Asp Trp Asn
 65 70 75 80
 Ser Gly Glu Arg Phe Thr Cys Thr Val Thr His Thr Asp Leu Pro Ser
 85 90 95
 50 Pro Leu Lys Gln Thr Ile Ser Arg Pro Lys
 100 105

<210> 213
 55 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 213

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

15

<210> 214

<211> 131

<212> PRT

20 <213> Homo sapiens

<400> 214

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

Thr Cys Tyr

40 130

<210> 215

<211> 19

45 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 215

Val Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro
 50 1 5 10 15
 Ser Pro Ser

55 <210> 216

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 216
 Val Pro Pro Pro Pro Pro
 1 5

5
 <210> 217
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10
 <400> 217
 Glu Ser Pro Lys Ala Gln Ala Ser Ser Val Pro Thr Ala Gln Pro Gln
 1 5 10 15
 Ala Glu Gly Ser Leu Ala Lys Ala Thr Thr Ala Pro Ala Thr Thr Arg
 15 20 25 30
 Asn Thr Gly Arg Gly Gly Glu Glu Lys Lys Lys Glu Lys Glu Lys Glu
 35 40 45
 Glu Gln Glu Glu Arg Glu Thr Lys Thr Pro
 50 55

20
 <210> 218
 <400> 218
 000

25
 <210> 219
 <211> 12
 <212> PRT
 30 <213> Homo sapiens

<400> 219
 Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro
 1 5 10

35
 <210> 220
 <211> 62
 <212> PRT
 40 <213> Homo sapiens

<400> 220
 Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys
 1 5 10 15
 45 Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
 20 25 30
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu
 35 40 45
 Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
 50 50 55 60

<210> 221
 <211> 12
 55 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 221
 Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro

1 5 10

<210> 222
 5 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 222
 10 Glu Ser Pro Lys Ala Gln Ala Ser Ser Val Pro Thr Ala Gln Pro Gln
 1 5 10 15
 Ala Glu Gly Ser Leu Ala Lys Ala Thr Thr Ala Pro Ala Thr Thr Arg
 20 25 30
 Asn Thr
 15

<210> 223
 <211> 106
 20 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 223
 25 Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15
 Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
 20 25 30
 Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
 35 40 45
 30 Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
 50 55 60
 Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
 65 70 75 80
 Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
 35 85 90 95
 Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 100 105

40 <210> 224
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

45 <400> 224
 Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15
 Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
 20 25 30
 50 Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
 35 40 45
 Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
 50 55 60
 Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
 55 65 70 75 80
 Ser His Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
 85 90 95
 Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 100 105

<210> 225
 <211> 106
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 225
 Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
 10 1 5 10 15
 Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
 20 25 30
 Phe Tyr Pro Gly Ala Val Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro
 35 40 45
 15 Val Asn Thr Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
 50 55 60
 Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
 65 70 75 80
 Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
 20 85 90 95
 Glu Lys Thr Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 100 105

25 <210> 226
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30 <400> 226
 Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15
 Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Val Ser Asp
 20 25 30
 35 Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro
 35 40 45
 Val Lys Val Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
 50 55 60
 Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
 40 65 70 75 80
 Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Arg Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
 85 90 95
 Glu Lys Thr Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 100 105

45

<210> 227
 <211> 10
 <212> PRT
 50 <213> Homo sapiens

<400> 227
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 1 5 10
 55

<210> 228
 <211> 5
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 228

Cys Pro Pro Cys Pro

5 1 5

<210> 229

<400> 229

10 000

<210> 230

<400> 230

15 000

<210> 231

<400> 231

20 000

<210> 232

<211> 15

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Bisagra IgG1 humana alterada (CSC-P)

30

<400> 232

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro

1 5 10 15

35

<210> 233

<400> 233

000

40

<210> 234

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Bisagra IgG1 humana alterada (CCS-P)

<400> 234

50 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro

1 5 10 15

<210> 235

55 <400> 235

000

<210> 236

<400> 236
000

5 <210> 237
<400> 237
000

10 <210> 238
<400> 238
000

15 <210> 239
<400> 239
000

20 <210> 240
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Bisagra IgG1 humana alterada (CCS-S)

<400> 240
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Ser
30 1 5 10 15

<210> 241
<211> 12
35 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Región de tallo de CD69
40 <400> 241
Gln Tyr Asn Cys Pro Gly Gln Tyr Thr Phe Ser Met
1 5 10

45 <210> 242
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Región de tallo de CD72

<400> 242
55 Pro Phe Phe Thr Cys Gly Ser Ala Asp Thr Cys
1 5 10

<210> 243

<211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Región de tallo de CD94

<400> 243
 Glu Pro Ala Phe Thr Pro Gly Pro Asn Ile Glu Leu Gln Lys Asp Ser
 10 1 5 10 15
 Asp Cys

15 <210> 244
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Región de tallo de NKG2A

<400> 244
 Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Arg Thr Gln Lys Ala Arg
 25 1 5 10 15
 His Cys

30 <210> 245
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35 <400> 245
 Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr
 1 5 10

40 <210> 246
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

45 <400> 246
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro
 1 5 10

50 <210> 247
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

55 <400> 247
 Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
 1 5

<210> 248
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5
 <400> 248
 Cys Pro Arg Cys Pro
 1 5

10
 <210> 249
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15
 <400> 249
 Cys Pro Ser Cys Pro
 1 5

20
 <210> 250
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25
 <400> 250
 Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys
 1 5 10 15
 Pro

30
 <210> 251
 <211> 15
 35 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 251
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
 40 1 5 10 15

<210> 252
 <211> 24
 45 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 252
 Gly Arg Gly Gly Glu Glu Lys Lys Lys Glu Lys Glu Lys Glu Glu Gln
 50 1 5 10 15
 Glu Glu Arg Glu Thr Lys Thr Pro
 20

55 <210> 253
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 253

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

<210> 254

<211> 112

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 254

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

40 <210> 255

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45 <220>

<223> Bisagra superior CH2 humana alterada como secuencia de IgE

<400> 255

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

85 90 95
 His Thr Phe Glu Asp Ser Thr Lys Lys Ser Ala
 100 105

5
 <210> 256
 <211> 268
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10
 <220>
 <223> 5D5 scFv (VLVH)

<220>
 15 <221> SEÑAL
 <222> (10)...(20)

<400> 256
 Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 20 -20 -15 -10 -5
 Asp Thr Thr Gly Asp Phe Met Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr
 1 5 10
 Val Ser Val Gly Glu Lys Val Thr Val Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser
 15 20 25
 25 Leu Leu Tyr Thr Ser Ser Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
 30 35 40
 Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg
 45 50 55 60
 Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 30 65 70 75
 Phe Thr Leu Thr Ile Thr Ser Val Lys Ala Asp Asp Leu Ala Val Tyr
 80 85 90
 Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ala Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr
 95 100 105
 35 Lys Leu Glu Leu Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 110 115 120
 Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val
 125 130 135 140
 Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Thr
 40 145 150 155
 Phe Thr Ser Tyr Trp Leu His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly
 160 165 170
 Leu Glu Trp Ile Gly Met Ile Asp Pro Ser Asn Ser Asp Thr Arg Phe
 175 180 185
 45 Asn Pro Asn Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Asn Val Asp Arg Ser Ser
 190 195 200
 Asn Thr Ala Tyr Met Leu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Ala Asp Ser Ala
 205 210 215 220
 Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Tyr Gly Ser Tyr Val Ser Pro Leu Asp Tyr
 50 225 230 235
 Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser
 240 245

<210> 257
 55 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> 5D5 scFv (VLVH) proteína madura sin el péptido de señal

<400> 257

Asp Phe Met Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Ser Val Gly
 5 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Val Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Thr
 20 25 30
 Ser Ser Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 10 Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Thr Ser Val Lys Ala Asp Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95
 15 Tyr Tyr Ala Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu
 100 105 110
 Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
 115 120 125
 20 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
 130 135 140
 Ser Val Lys Met Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 145 150 155 160
 Trp Leu His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 165 170 175
 25 Gly Met Ile Asp Pro Ser Asn Ser Asp Thr Arg Phe Asn Pro Asn Phe
 180 185 190
 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Asn Val Asp Arg Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 195 200 205
 30 Met Leu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Ala Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 210 215 220
 Ala Thr Tyr Gly Ser Tyr Val Ser Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 225 230 235 240
 Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser
 35 245

<210> 258

<211> 120

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 5D5 VH

45
 <400> 258
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 50 Trp Leu His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Met Ile Asp Pro Ser Asn Ser Asp Thr Arg Phe Asn Pro Asn Phe
 50 55 60
 55 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Asn Val Asp Arg Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Leu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Ala Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Thr Tyr Gly Ser Tyr Val Ser Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110
 Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser
 115 120

5
 <210> 259
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10
 <220>
 <223> 5D5 VL

<400> 259
 15 Asp Phe Met Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Val Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Thr
 20 25 30
 Ser Ser Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 20 35 40 45
 Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 25 Ile Thr Ser Val Lys Ala Asp Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95
 Tyr Tyr Ala Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu
 100 105 110
 Lys

30
 <210> 260
 <211> 792
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> scFv 4C04 anti-Ron con péptido de señal y aminoácidos de unión SSS en el extremo carboxilo

40 <400> 260
 atggaagcac cagcgcagct tctctcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 gacattcaga tgaccagctc tcctgcctcc cagtctgcat ctctgggaga aaggtcacc 120
 atcacatgcc tggcaagtca gaccattggt acatggtag catggtatca gcagaaacca 180
 45 gggaaatctc ctacgctcct gattatgct gcaaccagct tggcagatgg ggtcccatca 240
 aggttcagtg ctagtggatc tggcacaata tttcttca agatcgacag cctacagctc 300
 gaagatttg taagttatta ctgtcaaca cttacaata ctccgtggac gttcggtgga 360
 ggcaccaagc tggaaatcaa aggtggcggg ggctctggcg gaggtggatc cggtggcggc 420
 ggctctcaga tccagctgca gcagctgga cctgagctgg tgaagcctgg gacttcagtg 480
 50 aagatattct gcaaggcttc tgactacaca ctactgact tctatatgaa ctgggtgagg 540
 cagaagcctg gacagggact tgagtggatt gggaggattt atcctggaac cgataaaact 600
 agatacaatg agaaattcag ggacaaggcc atactgaccg tggacacgct cccagcaca 660
 gcctacatgc agctcagcag cctgacatca gaggacactg ctgtctattt ctgtgcaaga 720
 tccgcctact atgtaacta cgttgctatg gactactggg gtcaaggaac ctacgtcacc 780
 55 gtcctcga gc 792

<210> 261
 <211> 244
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> scFv 4C04 anti-Ron con péptido de señal y aminoácidos de unión SSS en el extremo carboxilo

5

<400> 261

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

1 5 10 15

Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp

10 20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ala

50 55 60

15 Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Ser Phe Lys Ile Asp Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Asn Thr Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser

20 100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Ile Gln Leu Gln Gln

115 120 125

Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Ser Cys

130 135 140

25 Lys Ala Ser Asp Tyr Thr Leu Thr Asp Phe Tyr Met Asn Trp Val Arg

145 150 155 160

Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Tyr Pro Gly

165 170 175

Thr Asp Lys Thr Arg Tyr Asn Glu Lys Phe Arg Asp Lys Ala Ile Leu

30 180 185 190

Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu

195 200 205

Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Ala Tyr Tyr

210 215 220

35 Gly Asn Tyr Val Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr

225 230 235 240

Val Ser Ser Ser

40

<210> 262

<211> 2115

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Polipéptido de cadena única 4C04 anti-Ron (scFv 4C04 -CH1-CH2-CH3-Ck con péptido de señal)

<400> 262

50 atggaagcac cagcgcagct tctctcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gacattcaga tgaccagctc tctgcctcc cagtctgcat ctctgggaga aagtgtcacc 120

atcacatgcc tggcaagtca gaccattggt acatggtag catggtatca gcagaaacca 180

gggaaatctc ctacgctctc gatttatgct gcaaccagct tggcagatgg ggtcccatca 240

aggttcagtg ctagtggatc tggcacaataa tttctttca agatcgacag cctacagtct 300

55 gaagatttg taagttatta ctgtcaaca cttacaata ctccgtggac gttcgggtga 360

ggcaccaagc tggaaataca aggtggcggg ggctctggcg gaggtggatc cgggtggcggc 420

ggctctcaga tccagctgca gcagtctgga cctgagctgg tgaagcctgg gacttcagtg 480

aagatatcct gcaaggcttc tgactacaca ctactgact tctatatgaa ctgggtgagg 540

cagaagcctg gacagggact tgagtggatt gggaggattt atcctggaac cgataaaact 600

agatacaatg agaaattcag ggacaaggcc atactgaccg tggacacgtc ctccagcaca 660
 gcctacatgc agctcagcag cctgacatca gaggacactg ctgtctattt ctgtgcaaga 720
 tccgcctact atggtaacta cgttgctatg gactactggg gtcaaggaac ctacgtcacc 780
 gtctcctcga ggcctccac caagggccca tcggctctcc ccctggcacc ctctccaag 840
 5 agcacctctg ggggcacagc ggccttggc tgctgtgca aggactactt ccccgagccg 900
 gtgacgggtg cgtggaactc aggcgcctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc 960
 ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtgtgga ccgtgcctc cagcagctg 1020
 ggcaccaga cctacatctg caactggaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 1080
 aaagttcgtc cggagcccaa atcttctgac aaaactcaca catgccacc gtgccatcc 1140
 10 ggagcacctg aactcctggg tggaccgtca gtcttctct tcccccaaa acccaaggac 1200
 accctcatga tctcccggac cctgaggtc acatgcgtgg tggggacgt gagccacgaa 1260
 gacctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 1320
 aagccgcggg aggagcagta caacagcacg taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg 1380
 caccaggact ggctgaatgg caaggagtac aagtgcagg tctccaacaa agccctcca 1440
 15 gccccatcg agaaaacat ctcaaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac 1500
 acctgcccc catcccggga tgagctgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc 1560
 aaaggcttct atcaagcga catcgccgtg gactgggaga gcaatgggca gccggagaac 1620
 aactacaaga ccagcctcc cgtgctggac tccgacggct ccttctct ctacagcaag 1680
 ctaccctgg acaagagcag gtggcagcag ggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat 1740
 20 gaggctctgc acaaccacta cagcagaag agcctctccc tctctcggg taaatctaga 1800
 actgtggctg caccatctgt ctctcttc ccgcatctg atgagcagtt gaaatctgga 1860
 actgctctg ttgtgtcct gctgaatac ttctatcca gagaggccaa agtacagtg 1920
 aaggtggata acgcccctca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 1980
 aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgtga gcaaagcaga ctacgagaaa 2040
 25 cacaaagtct acgctgcca agtcacccat cagggcctga gctgcgccg cacaaagagc 2100
 ttcaacaggg gagag 2115

<210> 263

<400> 263

30 000

<210> 264

<400> 264

35 000

<210> 265

<211> 240

<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> scFv 11H09 anti-RON proteína madura sin el péptido de señal pero con aminoácidos de unión SSS en el extremo carboxilo

45

<400> 265

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Ser

50 20 25 30

Leu Ser Trp Leu Gln Gln Glu Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly

50 55 60

55 Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser

100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln
 115 120 125
 Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys
 5 130 135 140
 Lys Ser Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Ile His Trp Val Lys
 145 150 155 160
 Glu Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Thr
 165 170 175
 10 Thr Gly Tyr Thr Glu Ser Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu
 180 185 190
 Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu
 195 200 205
 Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Phe Leu Leu Arg Pro Trp
 15 210 215 220
 Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ser
 225 230 235 240

20 <210> 266
 <400> 266
 000

 <210> 267
 25 <400> 267
 000

 <210> 268
 <400> 268
 30 000

 <210> 269
 <400> 269
 35 000

 <210> 270
 <400> 270
 40 000

 <210> 271
 <400> 271
 45 000

 <210> 272
 <400> 272
 50 000

 <210> 273
 <400> 273
 55 000

 <210> 274
 <400> 274

000

<210> 275
5 <400> 275
000

<210> 276
10 <400> 276
000

<210> 277
15 <400> 277
000

<210> 278
20 <400> 278
000

<210> 279
25 <400> 279
000

<210> 280
30 <400> 280
000

<210> 281
35 <400> 281
000

<210> 282
40 <400> 282
000

<210> 283
45 <400> 283
000

<210> 284
50 <400> 284
000

<210> 285
55 <400> 285
000

<210> 286

<400> 286
000

5 <210> 287
<400> 287
000

10 <210> 288
<400> 288
000

15 <210> 289
<400> 289
000

20 <210> 290
<400> 290
000

25 <210> 291
<400> 291
000

30 <210> 292
<400> 292
000

35 <210> 293
<400> 293
000

40 <210> 294
<400> 294
000

45 <210> 295
<400> 295
000

<210> 296
50 <211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
55 <223> Región de determinación de complementariedad de cadena ligera Anti-c-Met

<400> 296
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 297
 <211> 7
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Región de determinación de complementariedad de cadena ligera Anti-c-Met
 10
 <400> 297
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

 15
 <210> 298
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Región de determinación de complementariedad de cadena ligera Anti-c-Met

 <400> 298
 25 Gln Gln Ser Tyr Val Thr Pro Leu Thr
 1 5

 30 <210> 299
 <400> 299
 000

 35 <210> 300
 <400> 300
 000

 40 <210> 301
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 45 <223> Secuencia de aminoácidos VH OKT3

 <400> 301
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 50 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
 20 25 30
 Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 55 50 55 60
 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

5

<210> 302
 <211> 106
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia de aminoácidos VL OKT3

15

<400> 302
 Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 20 25 30
 Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
 35 40 45
 Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser
 50 55 60
 25 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
 85 90 95
 Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn
 30 100 105

<210> 303
 35 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 40 <223> Secuencia de aminoácidos VH BC3

<400> 303
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Ala Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 45 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
 20 25 30
 Thr Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Ile Gly Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 50 55 60
 Lys Asp Lys Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 55 Ala Arg Ser Lys Val Tyr Tyr Asp Tyr Asp Val Tyr Ser Met Asp Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 304
 5 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 10 <223> Secuencia de aminoácidos VL BC3

<400> 304
 Gln Ile Ile Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 15 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
 35 40 45
 Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 20 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
 85 90 95
 25 Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

30 <210> 305
 <211> 217
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> G1 N297A CH2-CH3 (N297ST - A297ST)

<400> 305
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 40 1 5 10 15
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 20 25 30
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 35 40 45
 45 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 50 55 60
 Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 65 70 75 80
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 50 85 90 95
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 100 105 110
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 115 120 125
 55 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 130 135 140
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 145 150 155 160
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 180 185 190
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 5 195 200 205
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 210 215

10 <210> 306
 <211> 216
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> IgG1 AA N297A CH2CH3 (sustituciones Ala en 234, 235, 237 y 297; 236 suprimidos)

 <400> 306
 Ala Pro Glu Ala Ala Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 20 1 5 10 15
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 20 25 30
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 35 40 45
 25 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 50 55 60
 Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 65 70 75 80
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 30 85 90 95
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 100 105 110
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 115 120 125
 35 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 130 135 140
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 145 150 155 160
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 40 165 170 175
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 180 185 190
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 195 200 205
 45 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 210 215

<210> 307
 50 <211> 216
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 55 <223> G2 AA N297A CH2CH3 (sustituciones Ala en 234, 236 y 297)

 <400> 307
 Ala Pro Glu Ala Ala Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 1 5 10 15

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 20 25 30
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
 35 40 45
 5 Asp Gly Met Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 50 55 60
 Phe Ala Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln
 65 70 75 80
 10 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
 85 90 95
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro
 100 105 110
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 115 120 125
 15 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 130 135 140
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 145 150 155 160
 20 Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 165 170 175
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 180 185 190
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 195 200 205
 25 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 210 215

 <210> 308
 30 <211> 216
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 35 <223> G4 AA N297A CH2CH3 (sustituciones Ala en 234, 235, 237 y 297; 236 suprimido)

 <400> 308
 Ala Pro Glu Ala Ala Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 1 5 10 15
 40 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 20 25 30
 Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
 35 40 45
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 45 50 55 60
 Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 65 70 75 80
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
 85 90 95
 50 Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 100 105 110
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
 115 120 125
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 55 130 135 140
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 145 150 155 160
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 165 170 175

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
 180 185 190
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 195 200 205
 5 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 210 215

10 <210> 309
 <211> 153
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> DeltaCH2 (g1CH3 sólo)

<400> 309
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 20 1 5 10 15
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 20 25 30
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 35 40 45
 25 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 50 55 60
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 65 70 75 80
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 85 90 95
 30 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Gly Leu Asn Asp
 100 105 110
 Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Asp Tyr Lys Asp Asp
 115 120 125
 35 Asp Asp Lys Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Asp Tyr Lys Asp Asp
 130 135 140
 Asp Asp Lys His His His His His His His
 145 150

40
 <210> 310
 <211> 246
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> BC3-VH-VL secuencia de aminoácidos (incluye conector g4s)

<400> 310
 50 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Ala Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
 20 25 30
 Thr Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 55 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Ile Gly Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asp Lys Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Lys Val Tyr Tyr Asp Tyr Asp Val Tyr Ser Met Asp Tyr
100 105 110
5 Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Gln Ile Ile Leu
130 135 140
Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr
10 145 150 155 160
Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln
165 170 175
Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys
180 185 190
15 Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205
Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr
210 215 220
Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly
20 225 230 235 240
Thr Lys Leu Glu Leu Lys
245

<210> 311
25 <211> 242
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
30 <223> OKT3-VH-VL secuencia de aminoácidos (incluye conector g4s)

<400> 311
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15
35 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
40 50 55 60
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
45 Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Ser Ala Gln Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
50 130 135 140
Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser
145 150 155 160
Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly
165 170 175
55 Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly
180 185 190
Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
195 200 205
Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln

210 215 220
 Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu
 225 230 235 240
 Ile Asn
 5

 <210> 312
 <211> 244
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> H57 VH-Conector-VL (sin líder)

 15 <400> 312
 Glu Val Tyr Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Val Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Phe
 20 25 30
 Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Arg Ile Lys Asn Lys Pro Asn Asn Tyr Ala Thr Glu Tyr Ala Asp
 50 55 60
 Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Arg Asn Ser
 25 65 70 75 80
 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Arg Leu Arg Val Asp Asp Thr Ala Ile Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Thr Arg Ala Gly Arg Phe Asp His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 30 Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Gln Tyr Glu Leu Ile Gln Pro Ser
 130 135 140
 Ser Ala Ser Val Thr Val Gly Glu Thr Val Lys Ile Thr Cys Ser Gly
 35 145 150 155 160
 Asp Gln Leu Pro Lys Asn Phe Ala Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Ser Asp
 165 170 175
 Lys Asn Ile Leu Leu Leu Ile Tyr Met Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly
 180 185 190
 40 Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu
 195 200 205
 Thr Ile Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Ala Tyr Tyr Cys Leu
 210 215 220
 Ser Ser Tyr Gly Asp Asn Asn Asp Leu Val Phe Gly Ser Gly Thr Gln
 45 225 230 235 240
 Leu Thr Val Leu

50 <210> 313
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> H57 Null2 SMIP – aminoácido VH

<400> 313
 Glu Val Tyr Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Ser

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

<210> 314

<211> 110

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ratón IGHG2c mutado CH2 (sustituciones de alanina en posiciones L234, L235, G237, E318, K320 y K322)

25

<400> 314

Ala Pro Asp Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val

30

 20 25 30

Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe

 35 40 45

Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu

 50 55 60

35

Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His

 65 70 75 80

Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Ala Phe Ala Cys Ala Val Asn Asn Arg

 85 90 95

Ala Leu Pro Ser Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Pro Arg

40

 100 105 110

<210> 315

<211> 107

45 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> H57 Null2 SMIP - Secuencia de aminoácidos VL

50

<400> 315

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

1 5 10 15

Val Lys Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gln Leu Pro Lys Asn Phe Ala Tyr

55

 20 25 30

Trp Phe Gln Gln Lys Ser Asp Lys Asn Ile Leu Leu Leu Ile Tyr Met

 35 40 45

Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Thr

 50 55 60

Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp
 65 70 75 80
 Glu Ala Ala Tyr Tyr Cys Leu Ser Ser Tyr Gly Asp Asn Asn Asp Leu
 85 90 95
 5 Val Phe Gly Ser Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 316
 10 <400> 316
 000

<210> 317
 15 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 20 <223> 2C11 Null2 SMIP – aminoácido VH

<400> 317
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Lys
 1 5 10 15
 25 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Ser Val
 35 40 45
 Ala Tyr Ile Thr Ser Ser Ser Ile Asn Ile Lys Tyr Ala Asp Ala Val
 30 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Leu Leu Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ile Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 35 Ala Arg Phe Asp Trp Asp Lys Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

40
 <210> 318
 <211> 107
 <212> PRT
 45 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> 2C11 Null2 SMIP – amionácido VL

50 <400> 318
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Pro Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 55 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Asn Lys Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Arg Asp Ser Ser Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser

65 70 75 80
 Glu Asp Ile Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 5 100 105

<210> 319
 10 <211> 240
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 15 <223> 2C11 VH-Conector-VL (sin líder)

<400> 319
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Lys
 1 5 10 15
 20 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Ser Val
 35 40 45
 Ala Tyr Ile Thr Ser Ser Ser Ile Asn Ile Lys Tyr Ala Asp Ala Val
 25 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Leu Leu Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ile Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 30 Ala Arg Phe Asp Trp Asp Lys Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
 35 130 135 140
 Pro Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln
 145 150 155 160
 Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
 165 170 175
 40 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Asn Lys Leu Ala Asp Gly Val Pro
 180 185 190
 Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Arg Asp Ser Ser Phe Thr Ile
 195 200 205
 Ser Ser Leu Glu Ser Glu Asp Ile Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
 45 210 215 220
 Tyr Asn Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 225 230 235 240

50
 <210> 320
 <211> 110
 <212> PRT
 55 <213> Mus musculus

<220>
 <223> Dominio CH2 IGHG2c humano

<400> 320
 Ala Pro Asp Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys
 1 5 10 15
 Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val
 5 20 25 30
 Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe
 35 40 45
 Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu
 50 55 60
 10 Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His
 65 70 75 80
 Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Arg
 85 90 95
 Ala Leu Pro Ser Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Pro Arg
 15 100 105 110

<210> 321
 <211> 213
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> HM1 (IgM CH3:IgG1 CH3) sin cola en el extremo C

25 <400> 321
 Asp Gln Asp Thr Ala Ile Arg Val Phe Ala Ile Pro Pro Ser Phe Ala
 1 5 10 15
 Ser Ile Phe Leu Thr Lys Ser Thr Lys Leu Thr Cys Leu Val Thr Asp
 30 20 25 30
 Leu Thr Thr Tyr Asp Ser Val Thr Ile Ser Trp Thr Arg Gln Asn Gly
 35 40 45
 Glu Ala Val Lys Thr His Thr Asn Ile Ser Glu Ser His Pro Asn Ala
 50 55 60
 35 Thr Phe Ser Ala Val Gly Glu Ala Ser Ile Cys Glu Asp Asp Trp Asn
 65 70 75 80
 Ser Gly Glu Arg Phe Thr Cys Thr Val Thr His Thr Asp Leu Pro Ser
 85 90 95
 Pro Leu Lys Gln Thr Ile Ser Arg Pro Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 40 100 105 110
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 115 120 125
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 130 135 140
 45 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 145 150 155 160
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 165 170 175
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 50 180 185 190
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 195 200 205
 Leu Ser Pro Gly Lys
 210

55

<210> 322
 <211> 109
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> IgG4 AA CH2

5

<400> 322

Ala Pro Glu Ala Ala Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

1 5 10 15

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

10 20 25 30

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val

35 40 45

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

50 55 60

15 Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

65 70 75 80

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly

85 90 95

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

20 100 105

<210> 323

25 <211> 217

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> CH2 IgG1 humano CH3 Null2

<400> 323

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

35 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

40 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys

85 90 95

45 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

50 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

55 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

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

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 324

5 <211> 110

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> IgG1 N297A CH2

<400> 324

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

15 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

20 50 55 60

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

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

85 90 95

25 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

100 105 110

<210> 325

30 <211> 109

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> CH2 AA IgG1

<400> 325

Ala Pro Glu Ala Ala Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

1 5 10 15

40 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

20 25 30

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

35 40 45

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

45 50 55 60

Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

65 70 75 80

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

85 90 95

50 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

100 105

<210> 326

55 <211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> IgG2 AA CH2

<400> 326

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

20 <210> 327

<211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Aminoácido de hibridoma murino Cris7-VH

<220>

<221> ACT_SITE

30 <222> (31)...(35)

<223> región de determinación de complementariedad

<220>

<221> ACT_SITE

35 <222> (50)...(66)

<223> región de determinación de complementariedad

<220>

<221> ACT_SITE

40 <222> (100)...(110)

<223> región de determinación de complementariedad

<400> 327

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

<210> 328
 <211> 107
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Aminoácido de hibridoma murino Cris7-VL
 10
 <220>
 <221> ACT_SITE
 <222> (24)...(33)
 <223> región de determinación de complementariedad
 15
 <220>
 <221> ACT_SITE
 <222> (49)...(55)
 <223> región de determinación de complementariedad
 20
 <220>
 <221> ACT_SITE
 <222> (88)...(96)
 <223> región de determinación de complementariedad
 25
 <400> 328
 Gln Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Phe Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30
 30 Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
 35 40 45
 Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 35 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Thr Glu
 65 70 75 80
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg
 40 100 105

 <210> 329
 45 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 50 <223> HuCris7 VL.1

 <220>
 <221> ACT_SITE
 <222> (24)...(33)
 55 <223> región de determinación de complementariedad

 <220>
 <221> ACT_SITE
 <222> (49)...(55)

<223> región de determinación de complementariedad

<220>

<221> ACT_SITE

5 <222> (88)...(96)

<223> región de determinación de complementariedad

<400> 329

```

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

25 <210> 330

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> HuCris7 VL.2

<400> 330

```

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

50 <210> 331

<211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55 <220>

<223> HuCris7 VH.1

<220>

<221> ACT_SITE

<222> (31)...(35)

<223> región de determinación de complementariedad

<220>

5 <221> ACT_SITE

<222> (50)...(66)

<223> región de determinación de complementariedad

<220>

10 <221> ACT_SITE

<222> (100)...(110)

<223> región de determinación de complementariedad

<400> 331

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

<210> 332

<211> 121

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HuCris7 VH.2

40

<400> 332

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

<210> 333
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5
 <220>
 <223> HuCRIS7 VH.3

<400> 333
 10 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser
 20 25 30
 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 15 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe
 65 70 75 80
 20 Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 25 115 120

<210> 334
 30 <211> 245
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 35 <223> Cris7-(VH-VL)

<220>
 <221> SITE
 <222> (122)...(138)
 40 <223> Conector

<400> 334
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 45 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser
 20 25 30
 Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 50 55 60
 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 55 Ala Ser Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Gln Val Val Leu Thr Gln

130 135 140
 Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Phe Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr
 145 150 155 160
 Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
 5 165 170 175
 Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala
 180 185 190
 Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr
 195 200 205
 10 Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Thr Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr
 210 215 220
 Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 225 230 235 240
 Leu Gln Ile Thr Arg
 15 245

<210> 335
 <211> 245
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> HuCris7-(VH1-VL1)

25 <220>
 <221> SITE
 <222> (122)...(138)
 <223> Conector

30 <400> 335
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser
 35 20 25 30
 Thr Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 40 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
 45 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln
 130 135 140
 50 Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr
 145 150 155 160
 Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
 165 170 175
 Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Ser Lys Leu Ala
 55 180 185 190
 Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
 195 200 205
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
 210 215 220

Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 225 230 235 240
 Leu Gln Ile Thr Arg
 245

5

<210> 336
 <211> 245
 <212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> HuCris7-(VH1-VL2)

15 <220>

<221> SITE
 <222> (122)...(138)
 <223> Conector

20 <400> 336

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

25 Thr Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

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

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

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

35 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln
 130 135 140

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
 145 150 155 160
 Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Thr
 165 170 175

40 Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala
 180 185 190

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 195 200 205
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr
 210 215 220

45 Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 225 230 235 240

Leu Gln Ile Thr Arg
 245

55 <210> 337

<211> 245
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> HuCris7-(VH2-VL1)

<220>

5 <221> SITE

<222> (122)...(138)

<223> Conector

<400> 337

10 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser
 20 25 30
 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 15 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 20 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 25 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln
 130 135 140
 Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr
 145 150 155 160
 30 Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
 165 170 175
 Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala
 180 185 190
 Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
 35 195 200 205
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
 210 215 220
 Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 225 230 235 240
 40 Leu Gln Ile Thr Arg
 245

<210> 338

45 <211> 245

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> HuCris7-(VH2-VL2)

<220>

<221> SITE

<222> (122)...(138)

55 <223> Conector

<400> 338

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser
 20 25 30
 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 5 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Lys Asn 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
 10 Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 15 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln
 130 135 140
 Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
 145 150 155 160
 Cys Ser Ala Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Thr
 165 170 175
 20 Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala
 180 185 190
 Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 195 200 205
 25 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr
 210 215 220
 Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 225 230 235 240
 Leu Gln Ile Thr Arg
 30 245

<210> 339

<211> 245

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HuCris7-(VH3-VL1)

40

<220>

<221> SITE

<222> (122)...(138)

<223> Conector

45

<400> 339

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

50 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

55 Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly

100 105 110
 Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln
 5 130 135 140
 Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr
 145 150 155 160
 Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
 165 170 175
 10 Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala
 180 185 190
 Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
 195 200 205
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
 15 210 215 220
 Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 225 230 235 240
 Leu Gln Ile Thr Arg
 245

20

<210> 340

<211> 245

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> HuCris7-(VH3-VL2)

30 <220>

<221> SITE

<222> (122)...(138)

<223> Conector

35 <400> 340

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser

20 25 30

40 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe

45 65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly

100 105 110

50 Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln

130 135 140

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr

55 145 150 155 160

Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Thr

165 170 175

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala

180 185 190

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 195 200 205
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr
 210 215 220
 5 Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 225 230 235 240
 Leu Gln Ile Thr Arg
 245

10

<210> 341
 <211> 216
 <212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Regiones CH2-CH3 casi nulas

20 <400> 341

Pro Asp Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile
 1 5 10 15

Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val
 20 25 30

25 Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val
 35 40 45

Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp
 50 55 60

Tyr Ala Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln

30 65 70 75 80

Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Arg Ala
 85 90 95

Leu Pro Ser Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Pro Arg Gly Pro Val
 100 105 110

35 Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Ala Glu Glu Met Thr
 115 120 125

Lys Lys Glu Phe Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Gly Phe Leu Pro Ala
 130 135 140

Glu Ile Ala Val Asp Trp Thr Ser Asn Gly Arg Thr Glu Gln Asn Tyr

40 145 150 155 160

Lys Asn Thr Ala Thr Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr
 165 170 175

Ser Lys Leu Arg Val Gln Lys Ser Thr Trp Glu Arg Gly Ser Leu Phe
 180 185 190

45 Ala Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His Leu Thr Thr Lys
 195 200 205

Thr Ile Ser Arg Ser Leu Gly Lys
 210 215

50

<210> 342
 <211> 213
 <212> PRT

55 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> HM2 (ratón CH3mu-CH3gamma) sin cola en el extremo C

<400> 342
 Ser Pro Ser Thr Asp Ile Leu Thr Phe Thr Ile Pro Pro Ser Phe Ala
 1 5 10 15
 Asp Ile Phe Leu Ser Lys Ser Ala Asn Leu Thr Cys Leu Val Ser Asn
 5 20 25 30
 Leu Ala Thr Tyr Glu Thr Leu Asn Ile Ser Trp Ala Ser Gln Ser Gly
 35 40 45
 Glu Pro Leu Glu Thr Lys Ile Lys Ile Met Glu Ser His Pro Asn Gly
 50 55 60
 10 Thr Phe Ser Ala Lys Gly Val Ala Ser Val Cys Val Glu Asp Trp Asn
 65 70 75 80
 Asn Arg Lys Glu Phe Val Cys Thr Val Thr His Arg Asp Leu Pro Ser
 85 90 95
 Pro Gln Lys Lys Phe Ile Ser Lys Pro Asn Gly Pro Val Arg Ala Pro
 15 100 105 110
 Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Ala Glu Glu Met Thr Lys Lys Glu
 115 120 125
 Phe Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Gly Phe Leu Pro Ala Glu Ile Ala
 130 135 140
 20 Val Asp Trp Thr Ser Asn Gly Arg Thr Glu Gln Asn Tyr Lys Asn Thr
 145 150 155 160
 Ala Thr Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu
 165 170 175
 Arg Val Gln Lys Ser Thr Trp Glu Arg Gly Ser Leu Phe Ala Cys Ser
 25 180 185 190
 Val Val His Glu Gly Leu His Asn His Leu Thr Thr Lys Thr Ile Ser
 195 200 205
 Arg Ser Leu Gly Lys
 210
 30

<210> 343
 <211> 110
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> CH2 AA IgG4 humano y sustituciones de alanina en F234 y N297

40 <400> 343
 Ala Pro Glu Ala Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 1 5 10 15
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 45 20 25 30
 Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
 35 40 45
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 50 55 60
 50 Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 65 70 75 80
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 85 90 95
 Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 55 100 105 110

<210> 344
 <211> 110

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> CH2 AA IgG4 AA humano con sustituciones de alanina en L235 y N297

<400> 344

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

<210> 345

25 <211> 110

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> CH2 AA IgG4 humano con sustituciones de alanina en G236 y N297

<400> 345

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

<210> 346

50 <211> 110

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

55 <223> CH2 AA IgG4 humano con sustituciones de alanina en G237 y N297

<400> 346

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

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

15 <210> 347
 <400> 347
 000

<210> 348
 20 <400> 348
 000

<210> 349
 <400> 349
 25 000

<210> 350
 <400> 350
 000

30 <210> 351
 <400> 351
 000

35 <210> 352
 <400> 352
 000

<210> 353
 40 <400> 353
 000

<210> 354
 <400> 354
 45 000

<210> 355
 <400> 355
 000

50 <210> 356
 <400> 356
 000

55 <210> 357
 <400> 357
 000

<210> 358

<400> 358
000

<210> 359
5 <400> 359
000

<210> 360
<400> 360
10 000

<210> 361
<400> 361
000
15

<210> 362
<400> 362
000

20 <210> 363
<400> 363
000

<210> 364
25 <400> 364
000

<210> 365
<400> 365
30 000

<210> 366
<400> 366
000
35

<210> 367
<400> 367
000

40 <210> 368
<400> 368
000

<210> 369
45 <400> 369
000

<210> 370
<400> 370
50 000

<210> 371
<400> 371
000

55 <210> 372
<400> 372
000

<210> 373
 <400> 373
 000

5 <210> 374
 <400> 374
 000

<210> 375
 10 <400> 375
 000

<210> 376
 <400> 376
 15 000

<210> 377
 <400> 377
 000
 20

<210> 378
 <400> 378
 000

25
 <210> 379
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30
 <220>
 <223> Conector 134

<400> 379
 35 Glu Pro Met Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15

<210> 380
 40 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 45 <223> Conector 135

<400> 380
 Glu Pro Met Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15

50
 <210> 381
 <211> 15
 <212> PRT
 55 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Conector 136

<400> 381

Glu Pro Met Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15

5

<210> 382

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Conector 137

<400> 382

15 Glu Pro Met Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro
 1 5 10 15

<210> 383

20 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Conector 138

<400> 383

Glu Pro Met Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15

30

<210> 384

<211> 15

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Conector 139

40 <400> 384

Glu Pro Met Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro
 1 5 10 15

45 <210> 385

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> Conector 140

<400> 385

55 Glu Pro Met Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro
 1 5 10 15

<210> 386

<211> 15

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Conector 141

<400> 386
 Glu Pro Met Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Ser
 1 5 10 15

10

<210> 387

<211> 15

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Conector 142

20 <400> 387

Glu Pro Met Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Ser
 1 5 10 15

25 <210> 388

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Conector 143

<400> 388

Glu Pro Met Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser
 1 5 10 15

35

<210> 389

<211> 15

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Conector 144

45

<400> 389

Glu Pro Met Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15

50

<210> 390

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55

<220>

<223> Conector 145

<400> 390

Glu Pro Met Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser
 1 5 10 15

5 <210> 391
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Conector 146

<400> 391
 Glu Pro Met Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro
 15 1 5 10 15

<210> 392
 <211> 15
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Conector 147

25 <400> 392
 Glu Pro Met Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15

30 <210> 393
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Conector 148

<400> 393
 40 Glu Pro Thr Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15

<210> 394
 45 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 50 <223> Conector 149

<400> 394
 Glu Pro Thr Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15

55 <210> 395
 <211> 15
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Conector 150

5

<400> 395

Glu Pro Thr Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15

10

<210> 396

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Conector 151

<400> 396

20 Glu Pro Thr Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro
 1 5 10 15

<210> 397

25 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Conector 152

<400> 397

Glu Pro Thr Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15

35

<210> 398

<211> 15

<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Conector 153

45 <400> 398

Glu Pro Thr Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro
 1 5 10 15

50 <210> 399

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55 <220>

<223> Conector 154

<400> 399

Glu Pro Thr Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro

1 5 10 15

<210> 400
 5 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 10 <223> Conector 155

<400> 400
 Glu Pro Thr Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Ser
 1 5 10 15
 15

<210> 401
 <211> 15
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Conector 156

25 <400> 401
 Glu Pro Thr Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Ser
 1 5 10 15

30 <210> 402
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Conector 157

<400> 402
 Glu Pro Thr Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser
 40 1 5 10 15

<210> 403
 <211> 15
 45 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Conector 158

50 <400> 403
 Glu Pro Thr Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15

55 <210> 404
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Conector 159

5 <400> 404

Glu Pro Thr Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser
 1 5 10 15

10 <210> 405

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Conector 160

<400> 405

Glu Pro Thr Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Ser
 20 1 5 10 15

<210> 406

<211> 15

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Conector 161

30

<400> 406

Glu Pro Thr Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15

35

<210> 407

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Conector 162

<400> 407

45 Glu Pro Ala Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15

<210> 408

50 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

55 <223> Conector 163

<400> 408

Glu Pro Ala Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15

<210> 409
 <211> 15
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Conector 164
 10
 <400> 409
 Glu Pro Ala Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15

 15
 <210> 410
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Conector 165

 <400> 410
 25 Glu Pro Ala Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro
 1 5 10 15

 <210> 411
 30 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 35 <223> Conector 166

 <400> 411
 Glu Pro Ala Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15
 40

 <210> 412
 <211> 15
 <212> PRT
 45 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Conector 167

 50 <400> 412
 Glu Pro Ala Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro
 1 5 10 15

 55 <210> 413
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Conector 168

<400> 413

5 Glu Pro Ala Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro
1 5 10 15

<210> 414

10 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Conector 169

<400> 414

20 Glu Pro Ala Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Ser
1 5 10 15

<210> 415

<211> 15

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Conector 170

30 <400> 415

Glu Pro Ala Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Ser
1 5 10 15

35 <210> 416

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40 <220>

<223> Conector 171

<400> 416

45 Glu Pro Ala Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser
1 5 10 15

<210> 417

<211> 15

50 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Conector 172

55

<400> 417

Glu Pro Ala Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

<210> 418
 <211> 15
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Conector 173

 10 <400> 418
 Glu Pro Ala Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser
 1 5 10 15

 15 <210> 419
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Conector 174

 <400> 419
 Glu Pro Ala Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Ser
 25 1 5 10 15

 <210> 420
 <211> 15
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Conector 175
 35
 <400> 420
 Glu Pro Ala Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15

 40
 <210> 421
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Conector 176

 <400> 421
 50 Glu Pro Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 1 5 10

 <210> 422
 55 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>

<223> Conector 177

<400> 422

Glu Pro Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
5 1 5 10

<210> 423

<211> 14

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Conector 178

15

<400> 423

Glu Pro Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
1 5 10

20

<210> 424

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Conector 179

<400> 424

30 Glu Pro Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro
1 5 10

<210> 425

35 <211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Conector 180

<400> 425

Glu Pro Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
1 5 10

45

<210> 426

<211> 14

<212> PRT

50 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Conector 181

55 <400> 426

Glu Pro Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro
1 5 10

<210> 427
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Conector 182

 <400> 427
 10 Glu Pro Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro
 1 5 10

 <210> 428
 15 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 20 <223> Conector 183

 <400> 428
 Glu Pro Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Ser
 1 5 10
 25

 <210> 429
 <211> 14
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Conector 184

 35 <400> 429
 Glu Pro Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Ser
 1 5 10

 40 <210> 430
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> Conector 185

 <400> 430
 Glu Pro Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser
 50 1 5 10

 <210> 431
 <211> 14
 55 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Conector 186

<400> 431
 Glu Pro Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Ser
 1 5 10
 5

<210> 432
 <211> 14
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Conector 187

15 <400> 432
 Glu Pro Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser
 1 5 10

20 <210> 433
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Conector 188

<400> 433
 Glu Pro Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Ser
 30 1 5 10

<210> 434
 <211> 14
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Conector 189

40 <400> 434
 Glu Pro Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Ser
 1 5 10

45 <210> 435
 <400> 435
 000

50 <210> 436
 <400> 436
 000

55 <210> 437
 <400> 437
 000

<210> 438

<400> 438
000

5 <210> 439
<400> 439
000

10 <210> 440
<400> 440
000

<210> 441
15 <400> 441
000

<210> 442
20 <400> 442
000

<210> 443
25 <400> 443
000

<210> 444
<400> 444
30 000

<210> 445
<400> 445
35 000

<210> 446
<400> 446
40 000

<210> 447
<400> 447
000
45

<210> 448
<400> 448
000
50

<210> 449
<400> 449
000
55

<210> 450
<400> 450
000

<210> 451
<400> 451
000

5

<210> 452
<400> 452
000

10

<210> 453
<400> 453
000

15

<210> 454
<400> 454
000

20

<210> 455
<400> 455
000

25

<210> 456
<400> 456
000

30

<210> 457
<400> 457
000

35

<210> 458
<400> 458
000

40

<210> 459
<400> 459
000

45

<210> 460
<400> 460
000

50

<210> 461
<400> 461
000

55

<210> 462
<400> 462
000

<210> 463
<400> 463

000

<210> 464

5 <211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Región de determinación de complementariedad de cadena pesada anti-c-Met

<400> 464

Lys Tyr Asp Met Leu

1 5

15

<210> 465

<211> 17

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región de determinación de complementariedad de cadena pesada anti-c-Met

25 <400> 465

Tyr Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Leu Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

30

<210> 466

<211> 10

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región de determinación de complementariedad de cadena pesada anti-c-Met

40 <400> 466

Arg Ala Pro Arg Ser Leu Ser Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 467

45 <400> 467

000

<210> 468

50 <400> 468

000

<210> 469

55 <400> 469

000

<210> 470

<400> 470

000

<210> 471
5 <400> 471
000

<210> 472
10 <400> 472
000

<210> 473
<400> 473
15 000

<210> 474
<400> 474
20 000

<210> 475
<400> 475
25 000

<210> 476
<400> 476
000
30

<210> 477
<400> 477
000
35

<210> 478
<400> 478
000

40
<210> 479
<400> 479
000

45
<210> 480
<400> 480
000

50 <210> 481
<400> 481
000

55 <210> 482
<400> 482
000

<210> 483
<400> 483
000

5 <210> 484
<400> 484
000

10 <210> 485
<400> 485
000

15 <210> 486
<400> 486
000

20 <210> 487
<400> 487
000

25 <210> 488
<400> 488
000

30 <210> 489
<400> 489
000

35 <210> 490
<400> 490
000

40 <210> 491
<400> 491
000

45 <210> 492
<400> 492
000

50 <210> 493
<400> 493
000

55 <210> 494
<400> 494
000

<210> 495
<400> 495
000

<210> 496
<400> 496
000

5

<210> 497
<400> 497
000

10

<210> 498
<400> 498
000

15

<210> 499
<400> 499
000

20 <210> 500
<400> 500
000

25 <210> 501
<400> 501
000

30 <210> 502
<400> 502
000

35 <210> 503
<400> 503
000

40 <210> 504
<400> 504
000

45 <210> 505
<400> 505
000

50 <210> 506
<400> 506
000

55 <210> 507
<400> 507
000

<210> 508
<400> 508

000

<210> 509

<400> 509

5 000

<210> 510

<400> 510

10 000

<210> 511

<400> 511

000

15

<210> 512

<400> 512

000

20

<210> 513

<400> 513

000

25

<210> 514

<400> 514

000

30

<210> 515

<400> 515

000

35

<210> 516

<400> 516

000

40

<210> 517

<400> 517

000

45

<210> 518

<400> 518

000

50

<210> 519

<400> 519

000

55

<210> 520

<400> 520

000

<210> 521

<400> 521

000

<210> 522
5 <400> 522
000

<210> 523
10 <400> 523
000

<210> 524
<400> 524
15 000

<210> 525
<400> 525
20 000

<210> 526
<400> 526
25 000

<210> 527
<400> 527
000
30

<210> 528
<400> 528
000
35

<210> 529
<400> 529
000
40

<210> 530
<400> 530
000

45
<210> 531
<400> 531
000

50 <210> 532
<400> 532
000

55 <210> 533
<400> 533
000

<210> 534
<400> 534
000

5 <210> 535
<400> 535
000

10 <210> 536
<400> 536
000

15 <210> 537
<400> 537
000

20 <210> 538
<400> 538
000

25 <210> 539
<400> 539
000

30 <210> 540
<400> 540
000

35 <210> 541
<400> 541
000

40 <210> 542
<400> 542
000

45 <210> 543
<400> 543
000

50 <210> 544
<400> 544
000

55 <210> 545
<400> 545
000

<210> 546
<400> 546
000

<210> 547
<400> 547
000

5

<210> 548
<400> 548
000

10

<210> 549
<400> 549
000

15

<210> 550
<400> 550
000

20

<210> 551
<400> 551
000

25

<210> 552
<400> 552
000

30

<210> 553
<400> 553
000

35

<210> 554
<400> 554
000

40

<210> 555
<400> 555
000

45

<210> 556
<400> 556
000

50

<210> 557
<400> 557
000

55

<210> 558
<400> 558
000

<210> 559
<400> 559

000

<210> 560

<400> 560

5 000

<210> 561

<400> 561

10 000

<210> 562

<400> 562

15 000

<210> 563

<400> 563

000

20

<210> 564

<400> 564

000

25

<210> 565

<400> 565

000

30

<210> 566

<400> 566

000

35

<210> 567

<400> 567

000

40

<210> 568

<400> 568

000

45

<210> 569

<400> 569

000

50

<210> 570

<400> 570

000

<210> 571

55 <400> 571

000

<210> 572

<400> 572
000

5 <210> 573
<400> 573
000

<210> 574
10 <400> 574
000

<210> 575
15 <400> 575
000

<210> 576
<400> 576
20 000

<210> 577
<400> 577
25 000

<210> 578
<400> 578
30 000

<210> 579
<400> 579
000
35

<210> 580
<400> 580
000
40

<210> 581
<400> 581
000
45

<210> 582
<400> 582
000

50
<210> 583
<400> 583
000

55
<210> 584
<400> 584
000

<210> 585
 <400> 585
 000

5
 <210> 586
 <400> 586
 000

10 <210> 587
 <400> 587
 000

15 <210> 588
 <400> 588
 000

20 <210> 589
 <400> 589
 000

<210> 590
 25 <400> 590
 000

<210> 591
 30 <400> 591
 000

<210> 592
 35 <400> 592
 000

<210> 593
 <400> 593
 40 000

<210> 594
 <400> 594
 45 000

<210> 595
 <211> 110
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> CH2 IgG1 humano con sustituciones L235A, E318A, K320A y K322A

55 <400> 595
 Ala Pro Glu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 1 5 10 15
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

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

<210> 596
 15 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 20 <223> CH2 IgG1 humano con sustituciones L234A, L235A, G237A, E318A, K320A y K322A

<400> 596
 Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 1 5 10 15
 25 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 20 25 30
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 35 40 45
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 30 50 55 60
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 65 70 75 80
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys
 85 90 95
 35 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 100 105 110

<210> 597
 40 <400> 597
 000

<210> 598
 45 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 50 <223> Aminoácidos de unión

<400> 598
 Arg Asp Gln
 1
 55

<210> 599
 <211> 4
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aminoácidos de unión

5 <400> 599
Ser Ala Ser Ser
1

10 <210> 600
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Aminoácidos de unión

<400> 600

20 Ser Ser Ser
1

<210> 601

25 <211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Conector NKG2D

<400> 601
Asn Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr
1 5 10 15

35 Ser

<210> 602

40 <211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> Anti-RON AcM 4C04 cadena ligera

<400> 602
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Gln Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

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

5 <210> 603
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Anti-RON AcM 4C04 cadena pesada

<400> 603
 Gln Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
 15 1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Asp Tyr Thr Leu Thr Asp Phe
 20 25 30
 Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 20 Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Thr Asp Lys Thr Arg Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Arg Asp Lys Ala Ile Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 25 85 90 95
 Ala Arg Ser Ala Tyr Tyr Gly Asn Tyr Val Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

30

<210> 604
 <211> 6
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Anti-RON AcM 4C04 cadena ligera CDR1

40 <400> 604
 Gln Thr Ile Gly Thr Trp
 1 5

45 <210> 605
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Anti-RON AcM 4C04 cadena ligera CDR2

<400> 605
 Ala Ala Thr
 55 1

<210> 606
 <211> 9

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Anti-RON AcM 4C04 cadena ligera CDR3

<400> 606
 Gln Gln Leu Tyr Asn Thr Pro Trp Thr
 1 5

10

<210> 607

<211> 8

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Anti-RON AcM 4C04 cadena pesada CDR1

20 <400> 607

Asp Tyr Thr Leu Thr Asp Phe Tyr
 1 5

25 <210> 608

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Anti-RON AcM 4C04 cadena pesada CDR2

<400> 608

Ile Tyr Pro Gly Thr Asp Lys Thr
 1 5

35

<210> 609

<211> 14

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Anti-RON AcM 4C04 cadena pesada CDR3

45

<400> 609

Ala Arg Ser Ala Tyr Tyr Gly Asn Tyr Val Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

50

<210> 610

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55

<220>

<223> Anti-RON AcM 11H09 cadena ligera

<400> 610

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

15

<210> 611

<211> 117

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Anti-RON AcM 11H09 cadena pesada

25 <400> 611

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ser Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

30 Trp Ile His Trp Val Lys Glu Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Thr Thr Gly Tyr Thr Glu Ser Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

35 65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Phe Leu Leu Arg Pro Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr

100 105 110

40 Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 612

45 <211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> Anti-RON AcM 11H09 cadena ligera CDR1

<400> 612

Gln Asp Ile Gly Ser Ser

1 5

55

<210> 613

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Anti-RON AcM 11H09 cadena ligera CDR2

5

<400> 613

Ser Thr Ser

1

10

<210> 614

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Anti-RON AcM 11H09 cadena ligera CDR3

<400> 614

20 Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Trp Thr

1

5

<210> 615

25 <211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Anti-RON AcM 11H09 cadena pesada CDR1

<400> 615

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp

1

5

35

<210> 616

<211> 8

<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Anti-RON AcM 11H09 cadena pesada CDR2

45 <400> 616

Ile Tyr Pro Thr Thr Gly Tyr Thr

1

5

50 <210> 617

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55 <220>

<223> Anti-RON AcM 11H09 cadena pesada CDR3

<400> 617

Phe Leu Leu Arg Pro Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 618
 <211> 2
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Preparado en laboratorio

10
 <400> 618
 Asn Ser
 1

15 <210> 619
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Preparado en laboratorio

<400> 619
 Ser Cys Pro Pro Cys Pro

25 1 5

<210> 620
 <211> 8
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Preparado en laboratorio

35 <400> 620
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser
 1 5

<210> 621
 40 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 45 <223> Preparado en laboratorio

<400> 621
 Gly Cys Pro Pro Cys Pro Asn Ser
 1 5

50
 <210> 622
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55
 <220>
 <223> Preparado en laboratorio

<400> 622

Gly Ser Pro Pro Ser Pro Asn Ser
1 5

<210> 623

5 <211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Preparado en laboratorio

<400> 623

Gly Ser Pro Pro Ser Pro Asn Ser

1 5

15

<210> 624

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Preparado en laboratorio

<400> 624

25 Gly Cys Pro Pro Cys Pro Asn Ser

1 5

<210> 625

<211> 8

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Preparado en laboratorio

35

<400> 625

Gly Cys Pro Pro Cys Pro Asn Ser

1 5

40 <210> 626

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45 <220>

<223> Preparado en laboratorio

<400> 626

Gly Cys Pro Pro Cys Pro Gly Asn Ser

50 1 5

<210> 627

<211> 9

<212> PRT

55 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Preparado en laboratorio

<400> 627
 Gly Cys Pro Pro Cys Pro Ala Asn Ser
 1 5

5 <210> 628
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Preparado en laboratorio

<400> 628
 Gly Cys Pro Pro Cys Pro Ala Asn Ser
 15 1 5

<210> 629
 <211> 9
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Preparado en laboratorio

25 <400> 629
 Glu Glu Glu Glu Asp Glu Gly Asn Ser
 1 5

<210> 630
 30 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 35 <223> Preparado en laboratorio

<400> 630
 Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser
 1 5 10

40 <210> 631
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Preparado en laboratorio

<400> 631
 50 Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro Asn Ser
 1 5 10

<210> 632
 <211> 11
 55 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Preparado en laboratorio

<400> 632
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr Cys Cys Pro
 1 5 10
 5
 <210> 633
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> Preparado en laboratorio

 <400> 633
 15 Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ser
 1 5 10

 <210> 634
 <211> 12
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Preparado en laboratorio
 25
 <400> 634
 Gly Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Asn Ser
 1 5 10

 30 <210> 635
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 35 <220>
 <223> Preparado en laboratorio

 <400> 635
 Lys Ala Asp Phe Leu Thr Pro Ser Ile Gly Asn Ser
 40 1 5 10

 <210> 636
 <211> 12
 <212> PRT
 45 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Preparado en laboratorio

 50 <400> 636
 Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn Ser
 1 5 10

 <210> 637
 55 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>

<223> Preparado en laboratorio

<400> 637

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Cys Pro
5 1 5 10

<210> 638

<211> 13

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Preparado en laboratorio

15 <400> 638

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10

<210> 639

20 <211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Preparado en laboratorio

<400> 639

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser
1 5 10

30

<210> 640

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Preparado en laboratorio

<400> 640

40 Gly Cys Pro Pro Cys Pro Gly Gly Gly Gly Ser Asn Ser
1 5 10

<210> 641

<211> 13

45 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Preparado en laboratorio

50

<400> 641

Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Gly Asn Ser
1 5 10

55 <210> 642

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Preparado en laboratorio

<400> 642

5 Gly Cys Pro Pro Cys Pro Gly Gly Gly Gly Ser Asn Ser
1 5 10

<210> 643

<211> 13

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Preparado en laboratorio

15

<400> 643

Gly Gly Gly Ala Ser Cys Pro Pro Cys Pro Gly Asn Ser
1 5 10

20 <210> 644

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Preparado en laboratorio

<400> 644

30 Gly Gly Gly Ala Ser Cys Pro Pro Cys Ala Gly Asn Ser
1 5 10

<210> 645

<211> 13

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Preparado en laboratorio

40 <400> 645

Gly Gly Gly Ala Ser Cys Pro Pro Cys Ala Gly Asn Ser
1 5 10

<210> 646

45 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> Preparado en laboratorio

<400> 646

55 Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser
1 5 10 15

<210> 647

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Preparado en laboratorio

5 <400> 647

Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Leu Thr Pro Ser Ile Gly Asn Ser
1 5 10 15

<210> 648

10 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Preparado en laboratorio

<400> 648

Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Gly Asn Ser
1 5 10 15

20

<210> 649

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Preparado en laboratorio

<400> 649

30 Leu Lys Ile Gln Glu Arg Val Ser Lys Pro Lys Ile Ser Asn Ser
1 5 10 15

<210> 650

<211> 15

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Preparado en laboratorio

40

<400> 650

Leu Asp Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro His Ile Gln Asn Ser
1 5 10 15

45 <210> 651

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> Preparado en laboratorio

<400> 651

55 Arg Glu Gln Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Leu Lys Ala Asn Ser
1 5 10 15

<210> 652

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Preparado en laboratorio

5

<400> 652

Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn Ser
1 5 10 15

10 <210> 653

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Preparado en laboratorio

<400> 653

Asp Thr Lys Gly Lys Asn Val Leu Glu Lys Ile Phe Ser Asn Ser
20 1 5 10 15

<210> 654

<211> 15

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Preparado en laboratorio

30 <400> 654

Leu Pro Pro Glu Thr Gln Glu Ser Gln Glu Val Thr Leu Asn Ser
1 5 10 15

<210> 655

35 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Preparado en laboratorio

<400> 655

Arg Ile His Leu Asn Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro Asn Ser
1 5 10 15

45

<210> 656

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Preparado en laboratorio

<400> 656

55 Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Leu Thr Pro Ser Ile Gly Asn Ser
1 5 10 15

<210> 657

<211> 15

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Preparado en laboratorio

<400> 657

Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Gly Asn Ser
1 5 10 15

10

<210> 658

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Preparado en laboratorio

<400> 658

20 Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Gly Asn Ser
1 5 10 15

<210> 659

<211> 15

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Preparado en laboratorio

30

<400> 659

Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn Ser
1 5 10 15

35 <210> 660

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40 <220>

<223> Preparado en laboratorio

<400> 660

45 Lys Pro Phe Phe Thr Cys Gly Ser Ala Asp Thr Cys Pro Asn Ser
1 5 10 15

<210> 661

<211> 15

<212> PRT

50 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Preparado en laboratorio

55 <400> 661

Lys Pro Phe Phe Thr Cys Gly Ser Ala Asp Thr Cys Pro Asn Ser
1 5 10 15

<210> 662

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Preparado en laboratorio

<400> 662
 Gln Tyr Asn Cys Pro Gly Gln Tyr Thr Phe Ser Met Pro Asn Ser
 10 1 5 10 15

<210> 663
 <211> 15
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Preparado en laboratorio

20 <400> 663
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

<210> 664
 25 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 30 <223> Preparado en laboratorio

<400> 664
 Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15

35 <210> 665
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Preparado en laboratorio

<400> 665
 45 Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Ser
 1 5 10 15

<210> 666
 <211> 15
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Preparado en laboratorio

55 <400> 666
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser
 1 5 10 15

<210> 667
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Preparado en laboratorio

<400> 667

10 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15

<210> 668

<211> 15

15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Preparado en laboratorio

20

<400> 668

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15

25 <210> 669

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Preparado en laboratorio

<400> 669

35 Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro
 1 5 10 15

<210> 670

<211> 15

<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Preparado en laboratorio

45 <400> 670

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15

<210> 671

50 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

55 <223> Preparado en laboratorio

<400> 671

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser
 1 5 10 15

<210> 672
 <211> 15
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Preparado en laboratorio

 10 <400> 672
 Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15

 <210> 673
 15 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 20 <223> Preparado en laboratorio

 <400> 673
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15
 25
 <210> 674
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Preparado en laboratorio

 <400> 674
 35 Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro
 1 5 10 15

 <210> 675
 <211> 15
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Preparado en laboratorio
 45
 <400> 675
 Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15

 50 <210> 676
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 55 <220>
 <223> Preparado en laboratorio

 <400> 676
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro

1 5 10 15
 <210> 677
 <211> 15
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Preparado en laboratorio
 10
 <400> 677
 Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro
 1 5 10 15

 15 <210> 678
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Preparado en laboratorio

 <400> 678
 Gly Gly Gly Gly Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 25 1 5 10 15

 <210> 679
 <211> 15
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Preparado en laboratorio

 35 <400> 679
 Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Gly Cys Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15

 <210> 680
 40 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 45 <223> Preparado en laboratorio

 <400> 680
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Gly Gly Cys Pro
 1 5 10 15

 50
 <210> 681
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Preparado en laboratorio

 <400> 681

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Gly
 1 5 10 15

<210> 682
 5 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <223> Preparado en laboratorio

<400> 682
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro
 1 5 10 15

15 <210> 683
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Preparado en laboratorio

<400> 683
 25 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Cys His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15

<210> 684
 <211> 15
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Preparado en laboratorio

<400> 684
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr Cys Cys Cys Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15

40 <210> 685
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Preparado en laboratorio

<400> 685
 Glu Pro Lys Ser Cys Pro Pro Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
 50 1 5 10 15

<210> 686
 <211> 15
 <212> PRT
 55 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Preparado en laboratorio

<400> 686

Pro Pro Pro Pro Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

5 <210> 687

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Preparado en laboratorio

<400> 687

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Trp Trp Cys Pro
15 1 5 10 15

<210> 688

<211> 15

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Preparado en laboratorio

25 <400> 688

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Trp Trp His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 689

30 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Preparado en laboratorio

<400> 689

Glu Pro Lys Cys Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

40

<210> 690

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Preparado en laboratorio

<400> 690

50 Glu Pro Lys Ser Asp Cys Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 691

<211> 15

55 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Preparado en laboratorio

<400> 691
 Glu Pro Lys Ser Asp Cys Trp Trp His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15
 5
 <210> 692
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> Preparado en laboratorio

 <400> 692
 15 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Phe Phe His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15

 <210> 693
 <211> 15
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Preparado en laboratorio
 25
 <400> 693
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Trp Trp Trp Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15

 30 <210> 694
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 35 <220>
 <223> Preparado en laboratorio

 <400> 694
 Glu Pro Lys Ser Cys Trp Trp Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 40 1 5 10 15

 <210> 695
 <211> 15
 <212> PRT
 45 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Preparado en laboratorio

 50 <400> 695
 Glu Pro Trp Trp Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15

 <210> 696
 55 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>

<223> Preparado en laboratorio

<400> 696

Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Cys Pro Pro Cys Pro Asn Ser
5 1 5 10 15

<210> 697

<211> 17

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Preparado en laboratorio

15 <400> 697

Thr Gly Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
1 5 10 15
Pro

20

<210> 698

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Preparado en laboratorio

<400> 698

30 Glu Pro Lys Ser Thr Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Asn
1 5 10 15
Ser

35 <210> 699

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40 <220>

<223> Preparado en laboratorio

<400> 699

45 Glu Pro Lys Ser Thr Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Asn
1 5 10 15
Ser

<210> 700

50 <211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

55 <223> Preparado en laboratorio

<400> 700

Glu Pro Lys Ser Thr Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Asn
1 5 10 15

Ser

<210> 701
 5 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 10 <223> Preparado en laboratorio

<400> 701
 Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Asn
 1 5 10 15
 15 Ser

<210> 702
 <211> 18
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Preparado en laboratorio

25 <400> 702
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Gly Gly Gly Pro
 1 5 10 15
 Cys Pro
 30

<210> 703
 <211> 18
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Preparado en laboratorio

40 <400> 703
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Gly Gly Gly Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 1 5 10 15
 Cys Pro

45 <210> 704
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Preparado en laboratorio

<400> 704
 55 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Pro Pro Pro Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 1 5 10 15
 Cys Pro

<210> 705
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Preparado en laboratorio

<400> 705

10 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Pro Pro Pro
 1 5 10 15
 Cys Pro

15 <210> 706
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Preparado en laboratorio

<400> 706

25 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5 10 15
 Asn Ser

30 <210> 707
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Preparado en laboratorio

<400> 707

40 Asn Tyr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Asn Ser

45 <210> 708
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Preparado en laboratorio

<400> 708

55 Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Leu Thr Pro Ser Ile Ser Pro Pro Cys
 1 5 10 15
 Pro Asn Ser

<210> 709
 <211> 19
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Preparado en laboratorio

5

<400> 709

Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Ser Cys Pro Pro Cys

1 5 10 15

Pro Asn Ser

10

<210> 710

<211> 20

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Preparado en laboratorio

20 <400> 710

Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Arg Thr Gln Lys Ala

1 5 10 15

Arg His Ser Pro

20

25

<210> 711

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Preparado en laboratorio

<400> 711

35 Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Ser Cys Pro Pro

1 5 10 15

Cys Pro Asn Ser

20

40 <210> 712

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45 <220>

<223> Preparado en laboratorio

<400> 712

Leu Lys Ile Gln Glu Arg Val Ser Lys Pro Lys Ile Ser Cys Pro Pro

50 1 5 10 15

Cys Pro Asn Ser

20

<210> 713

55 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Preparado en laboratorio

<400> 713

Arg Glu Gln Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Leu Lys Ala Cys Pro Pro
 5 1 5 10 15
 Cys Pro Asn Ser
 20

<210> 714

10 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Preparado en laboratorio

<400> 714

Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Cys Pro Pro
 1 5 10 15
 20 Cys Pro Asn Ser
 20

<210> 715

<211> 20
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Preparado en laboratorio

30

<400> 715

Arg Ile His Leu Asn Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro Cys Pro Pro
 1 5 10 15
 35 Cys Pro Asn Ser
 20

<210> 716

<211> 20
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Preparado en laboratorio

45 <400> 716

Asn Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr
 1 5 10 15
 Cys Pro Asn Ser
 20

50

<210> 717

<211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55

<220>

<223> Preparado en laboratorio

<400> 717

Glu Glu Glu Glu Asp Glu Glu Asp Glu Glu Asp Glu Glu Glu Glu Glu
 1 5 10 15
 Asp Gly Asn Ser
 20
 5
 <210> 718
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> Preparado en laboratorio

 <400> 718
 15 Leu Asp Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro His Ile Gln Ser Cys Pro
 1 5 10 15
 Pro Cys Pro Asn Ser
 20
 20 <210> 719
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Preparado en laboratorio

 <400> 719
 Asp Thr Lys Gly Lys Asn Val Leu Glu Lys Ile Phe Asp Ser Cys Pro
 30 1 5 10 15
 Pro Cys Pro Asn Ser
 20

 <210> 720
 35 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 40 <223> Preparado en laboratorio

 <400> 720
 Leu Pro Pro Glu Thr Gln Glu Ser Gln Glu Val Thr Leu Ser Cys Pro
 1 5 10 15
 45 Pro Cys Pro Asn Ser
 20

 <210> 721
 <211> 21
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Preparado en laboratorio
 55
 <400> 721
 Glu Pro Ala Phe Thr Pro Gly Pro Asn Ile Glu Leu Gln Lys Asp Ser
 1 5 10 15
 Asp Cys Pro Asn Ser

20

<210> 722

<211> 21

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Preparado en laboratorio

10

<400> 722

Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Arg Thr Gln Lys Ala Arg

1 5 10 15

His Cys Pro Asn Ser

15

20

<210> 723

<211> 21

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Preparado en laboratorio

25

<400> 723

Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Arg Thr Gln Lys Ala Arg

1 5 10 15

His Ser Pro Asn Ser

20

30

<210> 724

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Preparado en laboratorio

<400> 724

40 Asn Tyr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Ser Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

20 25 30

Gly Ser Asn Ser

45

35

<210> 725

<211> 122

<212> PRT

50 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Preparado en laboratorio

55

<400> 725

Arg Thr Arg Tyr Leu Gln Val Ser Gln Gln Leu Gln Gln Thr Asn Arg

1 5 10 15

Val Leu Glu Val Thr Asn Ser Ser Leu Arg Gln Gln Leu Arg Leu Lys

20 25 30

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

<210> 726

15 <211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Preparado en laboratorio

<400> 726

Gly Gly Gly Ala Ser Cys Pro Pro Cys Ala Gly Asn Ser
 1 5 10

25

<210> 727

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Preparado en laboratorio

<400> 727

35 Asn Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Gly Ser Gly Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 20 25 30
 Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser

40

<210> 728

<211> 20

<212> PRT

45 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Preparado en laboratorio

50 <400> 728

Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Gly Asn Ser
 20

55

<210> 729

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Preparado en laboratorio

5 <400> 729

Ser Pro Pro Ser Pro Asn Ser
1 5

<210> 730

10 <211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Preparado en laboratorio

<400> 730

Glu Pro Thr Ser Thr Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Asn
1 5 10 15

20 Ser

<210> 731

<211> 17

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Preparado en laboratorio

30

<400> 731

Glu Pro Thr Ser Thr Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Asn
1 5 10 15

Ser

35

<210> 732

<211> 19

<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Preparado en laboratorio

45 <400> 732

Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Leu Thr Pro Ser Ile Ser Pro Pro Cys
1 5 10 15
Pro Asn Ser

50

<210> 733

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55

<220>

<223> Preparado en laboratorio

<400> 733

Gly Gly Gly Ala Ser Cys Pro Pro Cys Ala Asn Ser
 1 5 10

<210> 734

5 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Preparado en laboratorio

<400> 734

Arg Thr Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Arg Thr Gln Lys
 1 5 10 15

15 Ala Arg His Ser Gly His
 20

<210> 735

<211> 118

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Preparado en laboratorio

25

<400> 735

Arg Thr Arg Tyr Leu Gln Val Ser Gln Gln Leu Gln Gln Thr Asn Arg
 1 5 10 15

30 Val Leu Glu Val Thr Asn Ser Ser Leu Arg Gln Gln Leu Arg Leu Lys
 20 25 30

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

Glu Leu Ala Gln Ser Gln Glu Ala Leu Gln Val Glu Gln Arg Ala His
 50 55 60

35 Gln Ala Ala Glu Gly Gln Leu Gln Ala Cys Gln Ala Asp Arg Gln Lys
 65 70 75 80

Thr Lys Glu Thr Leu Gln Ser Glu Glu Gln Gln Arg Arg Ala Leu Glu
 85 90 95

40 Gln Lys Leu Ser Asn Met Glu Asn Arg Leu Lys Pro Phe Phe Thr Cys
 100 105 110

Gly Ser Ala Asp Thr Cys
 115

<210> 736

45 <211> 35

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> Preparado en laboratorio

<400> 736

Arg Thr Gln Ser Glu Glu Gln Gln Arg Arg Ala Leu Glu Gln Lys Leu
 1 5 10 15

55 Ser Asn Met Glu Asn Arg Leu Lys Pro Phe Phe Thr Cys Gly Ser Ala
 20 25 30

Asp Thr Cys
 35

<210> 737
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Preparado en laboratorio

<400> 737

10 Arg Thr Glu Gln Lys Leu Ser Asn Met Glu Asn Arg Leu Lys Pro Phe
 1 5 10 15
 Phe Thr Cys Gly Ser Ala Asp Thr Cys
 20 25

15 <210> 738
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Preparado en laboratorio

<400> 738

25 Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 20 25

30 <210> 739
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Preparado en laboratorio

<400> 739

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser
 1 5 10 15

40

<210> 740
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45

<220>
 <223> Preparado en laboratorio

<400> 740

50 Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15

55 <210> 741
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Preparado en laboratorio

<400> 741
 Gly Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro
 1 5 10 15
 5 Cys Pro

<210> 742
 <211> 21
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Preparado en laboratorio

15 <400> 742
 Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly
 1 5 10 15
 His Ser Pro Asn Ser
 20 20

<210> 743
 <211> 21
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Preparado en laboratorio

30 <400> 743
 Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Lys Ala Arg
 1 5 10 15
 His Ser Pro Asn Ser
 20

35 <210> 744
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Preparado en laboratorio

<400> 744
 45 Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Arg
 1 5 10 15
 His Ser Pro Asn Ser
 20

50 <210> 745
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Preparado en laboratorio

<400> 745
 Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Arg Thr Gln Lys Ala Gly

1 5 10 15
 His Ser Pro Asn Ser
 20

5 <210> 746
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Preparado en laboratorio

 <400> 746
 Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Arg Thr Gln Met Ala Gly

15 1 5 10 15
 His Ser Pro Asn Ser
 20

 <210> 747

20 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>

25 <223> Preparado en laboratorio

 <400> 747
 Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Arg Thr Gln Met Ala Arg

 1 5 10 15

30 His Ser Pro Asn Ser
 20

 <210> 748

 <211> 10

35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>

 <223> Secuencia de bisagra

40

 <400> 748
 Pro Pro Pro Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro

 1 5 10

45

 <210> 749

 <211> 16

 <212> PRT

 <213> Secuencia artificial

50

 <220>

 <223> Secuencia de bisagra

 <400> 749

55 Thr Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

 1 5 10 15

 <210> 750

<211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Secuencia de bisagra

<400> 750
 Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Cys
 10 1 5 10 15
 Pro Pro Cys Pro
 20

15 <210> 751
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Secuencia de bisagra

<400> 751
 Glu Pro Lys Ser Ser Asp Thr Pro Pro Ser Pro Arg Ser Pro Cys
 25 1 5 10 15
 Pro Pro Cys Pro
 20

30 <210> 752
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Secuencia de bisagra

<400> 752
 Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser
 40 1 5 10 15
 Pro Ser Cys Pro Pro Cys Pro
 20

45 <210> 753
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Secuencia de bisagra

<400> 753
 Arg Thr Glu Pro Arg Val Pro Ile Thr Gln Asn Pro Cys Pro Pro Leu
 55 1 5 10 15
 Lys Glu Cys Pro Pro Cys Ala
 20

<210> 754
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Secuencia de bisagra

<400> 754

10 Glu Ser Pro Lys Ala Gln Ala Ser Ser Val Pro Thr Ala Gln Pro Gln
 1 5 10 15
 Ala Glu Gly Ser Leu Ala Lys Ala Thr Thr Ala Pro Ala Thr Thr Arg
 20 25 30
 Asn Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 15 35

<210> 755
 <211> 50
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> Secuencia de bisagra

25

<400> 755

Gln Glu Lys Glu Ala Ile Glu Arg Leu Lys Ala Ala Gly Ala Pro Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Val Ile Gln Ala Tyr Phe Ala Ser Glu Lys Asn Glu Asn Leu
 30 20 25 30
 Ala Ala Asn Phe Leu Leu Ser Gln Asn Phe Asp Asp Glu Cys Pro Pro
 35 40 45
 Cys Pro
 50

35

<210> 756
 <211> 52
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Secuencia de bisagra

<400> 756

Gln Glu Lys Glu Ala Ile Glu Arg Leu Lys Ala Ala Gly Ala Pro Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Val Ile Gln Ala Tyr Phe Ala Ser Glu Lys Asn Glu Asn Leu
 20 25 30
 50 Ala Ala Asn Phe Leu Leu Ser Gln Asn Phe Asp Asp Glu Cys Pro Pro
 35 40 45
 Cys Pro Ser Gly
 50

55

<210> 757
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de bisagra

5 <400> 757

Ser Arg Asp Phe Thr Pro Pro Thr Val Lys Ile Leu Gln Ser Ser Ser
1 5 10 15Asp Gly Gly Gly His Phe Pro Pro Thr Ile Gln Leu Leu Cys Leu Val
20 25 30

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

Gln Val Met Asp Val Asp Leu Ser Thr Ala Ser Thr Thr Gln Glu Gly
35 40 45
50 55 60

Glu Leu Ala Ser Thr Gln Ser Glu Leu Thr Leu Ser Gln Lys His Trp

15 65 70 75 80

Leu Ser Asp Arg Thr Tyr Thr Cys Gln Val Thr Tyr Gln Gly His Thr
85 90 95Phe Glu Asp Ser Thr Lys Lys Ser Ala Cys Pro Pro Cys Pro
100 105 110

20

<210> 758

<211> 111

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de bisagra

30 <400> 758

Ser Arg Asp Phe Thr Pro Pro Thr Val Lys Ile Leu Gln Ser Ser Ser
1 5 10 15Asp Gly Gly Gly His Phe Pro Pro Thr Ile Gln Leu Leu Cys Leu Val
20 25 30

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

Gln Val Met Asp Val Asp Leu Ser Thr Ala Ser Thr Thr Gln Glu Gly
35 40 45
50 55 60

Glu Leu Ala Ser Thr Gln Ser Glu Leu Thr Leu Ser Gln Lys His Trp

40 65 70 75 80

Leu Ser Asp Arg Thr Tyr Thr Cys Gln Val Thr Tyr Gln Gly His Thr
85 90 95Phe Glu Asp Ser Thr Lys Lys Ser Ala Cys Pro Pro Cys Ser Gly
100 105 110

45

<210> 759

<211> 116

<212> PRT

50 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de bisagra

55 <400> 759

Ile Ala Glu Leu Pro Pro Lys Val Ser Val Phe Val Pro Pro Arg Asp

Gly Phe Phe Gly Asn Pro Arg Lys Ser Lys Leu Ile Cys Gln Ala Thr
1 5 10 15
20 25 30

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

<210> 760
 15 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 20 <223> Secuencia de conector de monolL-10

<400> 760
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 1 5
 25

<210> 761
 <211> 106
 <212> PRT
 30 <213> Homo sapiens

<400> 761
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 1 5 10 15
 35 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 20 25 30
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 35 40 45
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 40 50 55 60
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 65 70 75 80
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 85 90 95
 45 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 100 105

<210> 762
 <211> 216
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> IgG1 CH2 CH3 Null2 desLys

55 <400> 762
 Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 1 5 10 15
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 35 40 45
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 5 50 55 60
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 65 70 75 80
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys
 85 90 95
 10 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 100 105 110
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 115 120 125
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 15 130 135 140
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 145 150 155 160
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 165 170 175
 20 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 180 185 190
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 195 200 205
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 25 210 215

<210> 763

<211> 7

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Conector peptídico

35

<400> 763

Ser Pro Pro Ser Pro Asn Ser

1 5

40

<210> 764

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Conector peptídico

<400> 764

50 Glu Pro Thr Ser Thr Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Asn

1 5 10 15

Ser

55

<210> 765

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Conector peptídico

5 <400> 765

Glu Pro Thr Ser Thr Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Asn
 1 5 10 15
 Ser

10

<210> 766

<211> 16

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Conector peptídico

20 <400> 766

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

25 <210> 767

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Conector peptídico

<400> 767

Asn Ser Gly Ala Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr
 35 1 5 10 15
 Ser Pro Asn Ser
 20

40 <210> 768

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45 <220>

<223> Conector peptídico

<400> 768

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

<210> 769

<211> 20

55 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Conector peptídico

<400> 769

Asn Ser Gly Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr

1 5 10 15

5 Ser Pro Asn Ser
20

<210> 770

10 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Conector peptídico

<400> 770

Asn Ser Leu Ala Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr

1 5 10 15

20 Ser Pro Asn Ser
20

<210> 771

25 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Conector peptídico

<400> 771

Asn Ser Leu Phe Ser Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr

1 5 10 15

35 Ser Pro Asn Ser
20

<210> 772

40 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> Conector peptídico

<400> 772

Asn Ser Leu Ala Ser Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr

1 5 10 15

50 Ser Pro Asn Ser
20

<210> 773

55 <211> 26

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Conector peptídico

<400> 773

Glu Gln Lys Leu Ser Asn Met Glu Asn Arg Leu Lys Pro Phe Phe Thr
 5 1 5 10 15
 Ser Gly Ser Ala Asp Thr Ser Pro Asn Ser
 20 25

10 <210> 774

<211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Conector peptídico

<400> 774

Gln Arg His Ala Asn Ser Ala Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly
 20 1 5 10 15
 His Ser Pro Asn Ser
 20

25 <210> 775

<211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Conector peptídico

<400> 775

Gln Arg His Asn Ala Ala Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly
 35 1 5 10 15
 His Ser Pro Asn Ser
 20

40 <210> 776

<211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45 <220>

<223> Conector peptídico

<400> 776

Gln Arg His Ala Ala Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly
 50 1 5 10 15
 His Ser Pro Asn Ser
 20

55 <210> 777

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Conector peptídico

<400> 777

5 Gln Arg His Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser
 1 5 10 15
 Pro Asn Ser

10

<210> 778

<211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Conector peptídico

<400> 778

20 Gln Arg His Gly Gly Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly
 1 5 10 15
 His Ser Pro Asn Ser
 20

25

<210> 779

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Conector peptídico

<400> 779

35 His Asp Gly Ser Ser Leu Asn Thr Pro Asn Ser
 1 5 10

<210> 780

40 <211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> Conector peptídico

<400> 780

Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser
 1 5 10 15

50

<210> 781

<211> 16

<212> PRT

55 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Conector peptídico

<400> 781

Ser Ser Leu Asn Thr Arg Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser
 1 5 10 15

5

<210> 782

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Conector peptídico

<400> 782

15 Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Arg His Ser Pro Asn Ser
 1 5 10 15

<210> 783

20 <211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Conector peptídico

<400> 783

Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Lys Ala Gly His Ser Pro Asn Ser
 1 5 10 15

30

<210> 784

<211> 16

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Conector peptídico

40 <400> 784

Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Lys Ala Arg His Ser Pro Asn Ser
 1 5 10 15

45 <210> 785

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> Conector peptídico

<400> 785

55 Ser Ser Leu Asn Thr Arg Thr Gln Met Ala Arg His Ser Pro Asn Ser
 1 5 10 15

<210> 786

<211> 16

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Conector peptídico

<400> 786

Ser Ser Leu Asn Thr Arg Thr Gln Lys Ala Gly His Ser Pro Asn Ser
 1 5 10 15

10

<210> 787

<211> 17

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Conector peptídico

20 <400> 787

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

Ser

25

<210> 788

<211> 14

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Conector peptídico

35 <400> 788

Asn Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Pro Asn Ser
 1 5 10

40 <210> 789

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45 <220>

<223> Conector peptídico

<400> 789

Asn Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val Pro Asn Ser
 50 1 5 10

<210> 790

<211> 13

55 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Conector peptídico

<400> 790
 Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Pro Asn Ser
 1 5 10
 5

<210> 791
 <211> 19
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Conector peptídico

15 <400> 791
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15
 Pro Asn Ser

20

<210> 792
 <211> 2730
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> TSC038 comprende: scFv G19-4 (anti-CD3), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano, Ck(YAE) humano, conector H75 y scFv 3D1 (anti-CD86)

30 <400> 792
 acgactcact atagggagac ccaagcttgc cgccatggaa gcaccagcgc agcttctt 60
 cctcctgcta ctctggctcc cagataccac cggtgaggtc cagctgcaac agtctggacc 120
 tgaactggtg aagcctggag ctcaatgaa gatttctgc aaggcctctg gttactatt 180
 cactggctac actgtaact ggctgaagca gagccatgga aagaacctg agtggattgg 240
 35 acttattaat ccatacaaa gtcttactac ctacaaccag aaattcaagg gcaaggccac 300
 attaactgta gacaagtcat ccagcacagc ctacatggag ctctcagtc tgacatctga 360
 agactctgca gtctattact gtgcaagatc tgggtactat ggtgactcgg actggtactt 420
 cgatgtctgg ggcgcaggga ccacggtcac cgtctcaagc ggtggcggag ggtctggggg 480
 tggcggatcc ggaggtggg gctctgcaca agacatccag atgacacaga ctacatcctc 540
 40 cctgtctgcc tctctgggag acagatcac catcagttgc agggcaagtc aggacattcg 600
 caattattta aactggtatc agcagaaacc agatggaact gttaaactcc tgatctacta 660
 cacatcaaga ttacactcag gagtcccac aaggttcagt ggcagtggtg ctggaacaga 720
 ttattctctc accattgcca acctgcaacc agaagatatt gccactact ttgccaaca 780
 ggtaataacg ctccctgga cgttcggtg aggcacaaa ctgtaacca aacgctcgag 840
 45 cgagcccaaa tctctgaca aaactcacac atgccaccg tgccatccg gagcacctga 900
 actcctgggt ggaccgtcag tcttctct cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat 960
 ctcccgacc cctgaggtca catcgtgtgt ggtggacgtg agccacgaag acctgaggt 1020
 caagttcaac tggtagtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga 1080
 ggagcagtac aacagcacgt accgtgtgtg cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg 1140
 50 gctgaatggc aaggagtaca agtgaagggt ctccaacaaa gcctccag ccccatcga 1200
 gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca cctgcccc 1260
 atcccgggat gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc tgccgtgtca aaggcttcta 1320
 tccaaagcag atcgcctgg agtgggagag caatgggag ccggagaaca actacaagac 1380
 cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttctc tacagcaagc tcaccgtgga 1440
 55 caagagcagg tggcagcagg ggaacgtct ctatgtctc gtgatcatg aggtctgca 1500
 caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaatctagaa ctgggctgc 1560
 accatctgtc tcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt 1620
 tgtgtcctg ctgaattact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa 1680
 cgccctcaa tcgggtaact cccaggagag tgccacagag caggacagca aggacagcac 1740

ctacagcctc agcagcgagc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta 1800
 cgctgcgaa gtcacccatc agggcctgag ctgcccgc acaaagagct tcaacagggg 1860
 agagcagagg cacaacaatt cttccctgaa tacaggaact catagggcag gtcattctcc 1920
 gaattctcag gtccagctgc agcagctgg gctgagctg gtgaggcctg gggaatcagt 1980
 5 gaagattcc tgcaagggtt ccggctacac attcactgat tatgtatac agtgggtgaa 2040
 gcagagtcac gcaaagagtc tagagtggat tggagtatt aatatttact atgataatac 2100
 aaactacaac cagaagtta agggcaaggc cacaatgact gtagacaaat cctccagcac 2160
 agcctatatg gaacttgcca gattgacatc tgaggattct gccatctatt actgtgcaag 2220
 agcggcctgg tatatggact actggggctca aggaacctca gtcaccgtct cctcaggggg 2280
 10 tggaggctct ggtggcgctg gctctggcgg aggtggatcc ggtggcgcg gatctgacat 2340
 tgtgctgca cagtctccat cctccctggc tgtgtcagca ggagagaagg tcactatgag 2400
 ctgcaaatc agtcagagtc tgcacaacag tagaacccga gagaactact tggcttgta 2460
 ccagcagaaa ccagggcagt ctctaaact gctgatctac tggcatcca ctagggaatc 2520
 tgggtccct gatcgctca caggcagtg atctgggaca gattcactc tcaccatcag 2580
 15 cagtgtcag gctgaagacc tggcagttta ttactgcagc caatctata atcttacac 2640
 gttcggaggg gggaccaagc tggaaataaa ataactaga gcggccgctc tagaggccc 2700
 tattctatg tgcacctaa atgctagag 2730

<210> 793

20 <211> 1821

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> TSC039 comprende: scFv BMA031 (anti-TCR), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano, y Ck(YAE) humano

<400> 793

atggaagcac cagcgcagct tctctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgt 60
 30 ggacaggtcc aactagtcca gctcggagca gaggttaaga agcctgggag ctcatgag 120
 gttctcga aggtctccg atataaattc actagctatg ttatgcactg ggtgaagcag 180
 gcacctggcc aggggctcga gtgattgga tatattaatc ctacaatga tgttactaag 240
 tacaatgaga agtcaaaagg caaggccaca ctacggccg acgagtccac taatacagcc 300
 tacatggagc tgacagcct gagatctgag gacactgcgg tccattactg tcaagaggg 360
 35 agctactatg attacgacgg gttgtttac tggggccaag gtaccctggt caccgtctca 420
 agcgggtggc gagggctcgg ggtggcggga tccggaggtg gtggctctgc acaagatata 480
 cagatgacc aatctccat gaccctgagt gcatctgtcg gggacagagt caccatgacc 540
 tgacgtgcca cctaaggtt aagtacatg cactggtatc agcagaagcc cgggaaggct 600
 cccaaaagat ggtatctga cacatccaaa ctggctctg gagtccctgc gcgctcatt 660
 40 ggcagtgggt ctgggaccga gttcacgctc acaatcagca gcctgcagcc agatgattc 720
 gctacgtatt actgccagca gtggagtatg aaccgctca cggtcgggtg aggtaccaag 780
 gtcgagatta aatcctcag cgagcccaaa tctctgaca aaactcacac atgccaccg 840
 tgcccagcac ctgaactct ggtggaccg tcagtctcc tctcccccc aaaaccaag 900
 gacacctca tgatctccc gaccctgag gtcacatgcg tgggtgga cgtgagccac 960
 45 gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggc tggaggtgca taatgccaag 1020
 acaaagccg gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtagcgt cctcaccgtc 1080
 ctgaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtca aggtctcaa caaagccctc 1140
 ccagcccca tcgagaaaac catctcaaa gccaagggc agccccgaga accacaggtg 1200
 tacaccctg cccatcccg ggtgagctg accaagaacc aggtcagct gacctgcctg 1260
 50 gtcaaaggct tctatccaag cgacatgcc gtggagtgg agagcaatgg gcagccggag 1320
 acaactaca agaccagcc tccctgctg gactccgac gtcctctt cctctacagc 1380
 aagctaccg tggacaagag caggtggcag caggggaac tcttctatg ctccgtgatg 1440
 catgaggtc tgcacaacca ctacagcag aagagcctc cctgtctcc gggtaaatct 1500
 agaactgtg ctgacacatc tctctc tcccgcat ctgatgagca gttgaaatct 1560
 55 ggaactgct ctgtgtgtg cctgtgaat tacttctatc ccagagaggc caaagtacag 1620
 tggaggtg ataacgctt ccaatcgggt aactcccag agagtccac agagcaggac 1680
 agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc gagctgacgc tgagcaaagc agactacgag 1740
 aaacaaaag tctacgctg cgaagtcacc catcaggcc tgagctgcc cgtcacaag 1800
 agctcaaca ggggagatg a 1821

<210> 794
 <211> 1821
 <212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> TSC041 comprende: scFv CRIS7 (anti-CD3), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y Ck(YAE) humano

10

<400> 794

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 caggtccagc tgggtcagtc tggggcgga tgggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg 120
 tcctgcaagg ctctggcta caccttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 180
 15 cctggaagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgccta tactaattac 240
 aatcagaaat tcaaggacag gtccacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 300
 ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtc acggcccaa 360
 gtccactatg attacaacgg gttccttac tggggccaag ggactccgt cactgtctct 420
 agcgggtggc gagggtctgg ggggtggcga tccggagggt gtgctctgc acaagacatc 480
 20 cagatgacct agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 540
 tgcagtcca gctcaagtgt aagtacatg aactggacc agcagaagcc cggcaaggcc 600
 cccaaaagat ggattatga ctcatccaaa ctggctctg gactcctgc tgcctcagt 660
 ggcaagggt ctggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagattc 720
 gccactait actgcagca tgggagctgt aaccaccca cgctcggagg ggggaccaag 780
 25 ctacaaatta cacgctcgag cgagccaaa tctctgaca aaactcacac atgccaccg 840
 tgcccagcac ctgaactct ggggtggacc tcagtctcc tctcccccc aaaacccaag 900
 gacacctca tgaatcccc gaccctgag gtacatgctg tgggtggga cgtgagccac 960
 gaagaccctg aggtcaagt caactggatc gtggacggcg tggagggtca taatgccaag 1020
 acaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggcagcgt cctcaccgtc 1080
 30 ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtga aggtctcaa caaagccctc 1140
 ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa gccaagggc agccccgaga accacagggtg 1200
 tacaccctgc cccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gactgcctg 1260
 gtcaaaggct tctatccaag cgacatgcc tggagtggtg agagcaatgg gcagccggag 1320
 acaactaca agaccacgc tccgtgctg gactccgacg gctcctctt cctctacagc 1380
 35 aagctaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctatg ctccgtgatg 1440
 catgaggctc tgcacaacca ctacagcag aagagcctct cctgtctcc gggtaatct 1500
 agaactgtg ctgcaccatc tctctcatc ttccgccat ctgatgagca gttgaaatct 1560
 ggaactgct ctgtgtgtg cctgctgat tactctatc ccagagaggc caaagtacag 1620
 tggagggtg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgccac agagcaggac 1680
 40 agcaaggaca gcactacag cctcagcagc gagctgagc tgagcaaagc agactacgag 1740
 aaacaaaag tctacgctg cgaagtcacc catcaggcc tgagctgccc cgtcacaag 1800
 agctcaaca ggggagagtg a 1821

<210> 795
 45 <211> 1773
 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> TSC043 comprende: scFv OKT3-M (Micromet variante anti-CD3, véase también patente de EE.UU. 7.635.472), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano, y Ck(YAE) humano

<400> 795

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 55 gatatcaaac tgcagcagtc aggggctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg 120
 tcctgcaaga ctctggcta caccttact aggtacacga tgcactgggt aaaacagagg 180
 cctggacagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gccgtggta tactaattac 240
 aatcagaagt tcaaggacaa ggccacattg actacagaca aatcctccag cacagcctac 300
 atgcaactga gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtc aagatattat 360

gatgatcatt actgccttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctctcagtc 420
gaaggtgaa gtggagggtc tggggaagt ggaggtcag gtggagtcga cgacattcag 480
ctgaccagct ctccagcaat catgtctgca tctccagggg agaaggtcac catgacctgc 540
agagccagtt caagtgaag ttacatgaac tggtagcagc agaagtcagg cacctcccc 600
5 aaaagatgga ttatgacac atccaaagtg gcttctggag tccctatcg ctccagtgcc 660
agtgggtctg ggacctcata ctctcaca atcagcagca tggaggctga agatgctgcc 720
acttattact gccaacagtg gagtagctcg agcgagccca aatcttctga caaaactcac 780
acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc ctgggtggac cgtcagctt ctcttcccc 840
caaaaacca aggacacct catgatctcc cggaccctg aggtcacatg cgtgggtg 900
10 gacgtgagcc acgaagacc tgaggtaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg 960
cataatgcca agacaaagcc ggggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgggtcagc 1020
gtctcaccg tctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 1080
aaacaaagccc tccagctccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1140
gaaccacagg tttacacct gccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1200
15 ctgacctgcc tggtaaaagg ctctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1260
ggcagcccg agaacaacta caagaccagc cctcccgtgc tggactccga cggctcctc 1320
ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1380
tgctccgtga tgcagtaggc tctgacaaac cactacacgc agaagagcct ctcccgtct 1440
ccgggtaaat ctagaactgt ggctgcacca tctgtctca tctcccgc atctgatgag 1500
20 cagttgaaat ctggaactgc ctctgtgtg tgcctgctga attacttca tccagagag 1560
gcaaaagtac agtggaaagt ggataacgcc ctccaatcg gtaactcca ggagagtgc 1620
acagagcagg acagcaagga cagcacctac agcctcagca gcgagctgac gctgagcaaa 1680
gcagactac agaacacaa agtctacgcc tgcgaagtca cccatcaggg cctgagctcg 1740
cccgcacaa agagctcaa caggggagag tga 1773

25 <210> 796
<211> 2088
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> TSC049 comprende: scFv HD37 (anti-CD19), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano(ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano y CH1 IgG1 humano

35 <400> 796
cgaaattaat acgactcact atagggagac ccaagcttgc cgccatgaa gcaccagcgc 60
agcttctct cctcctgcta ctctggctcc cagataccac cggtagcatt gtgctgacct 120
aatctccagc ttcttggct gtgtctctag ggcagagggc caccatctcc tgcaaggcca 180
40 gcaaaagtgt tgattatgat ggtgatagtt attgaaactg gtaccaacag attccaggac 240
agccacccaa actcctcatc tatgatgcat ccaatctagt ttctgggatc ccaccaggt 300
ttagtggcag tgggtctgg acagactca cctcaacat ccaatcctgtg gagaagggtg 360
atgctgcaac ctatcactgc cagcaaagta ctgaggatcc gtggacgttc ggtggaggca 420
ccaagctgga aatcaaaggt ggcggtggt cgggcggtg tgggtcgggt ggcggcggag 480
45 ctagccaggt tcagctcagc cagctctggg ctgagctggt gaggcctgg tcctcagtg 540
agatttctg caaggctct ggctatgcat tcagtagcta ctggatgaac tgggtgaagc 600
agaggcctgg acaggtctt gagtggattg gacagatttg gcctggagat ggtgatacta 660
actacaatgg aaagttcaag ggtaaagcca ctctgactgc agacgaatcc tccagcacag 720
cctacatgca actcagcagc ctgcatctg aggactctgc ggtctattc tgtgcaagac 780
50 gggagactac gacggtagc cgttattact atgctatgga ctactgggt caaggaacct 840
cagtcaccgt ctctcagtg gagcccaat ctctgacaa aactcacaca tgccaccgt 900
gccagcacc tgaagcccg ggtcaccgt cagtcttct ctccccca aaaccaag 960
acacctcat gatctcccg acccctgagg tcaatgctg ggtgggtgac gtgagccacg 1020
aagacctga ggtcaagtt aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga 1080
55 caaagcccg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc 1140
tgcaccagga ctggctgaat gccaaaggcgt acgctgctgc ggtctccaac aaagccctcc 1200
cagccccat cgagaaaaac atctcaaaag ccaagggca gccccgagaa ccacaggtgt 1260
acacctgcc cccatcccg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgctgg 1320
tcaaaggctt ctatcaagc gacatcgcc tggagtggga gagcaatggg cagccggaga 1380

acaactacaa gaccacgct cccgtgctgg actccgacgg ctctcttc ctctacagca 1440
 agctaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt ctctcatg tccgtgatgc 1500
 atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagccttc cctgtctccg ggtaaatcta 1560
 gagcctccac caagggccca tcggtctcc cctggcacc ctctccaag agcacctcg 1620
 5 ggggcacagc ggcctgggc tcctgggtca aggactact ccccgagccg gtgacgggtg 1680
 cgtggaactc aggcgcccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgct ctacagtct 1740
 caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg ggcacccaga 1800
 cctacatctg caacgtgat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag aaagttgat 1860
 accactacat atcgcggccg ctctagaggg ccctattcta tagtgtacc taaatgctag 1920
 10 agctcgtgta tctgcctcga ctgtgccttc tagttgccag ccattctgtt ttgccctc 1980
 ccccgtgctt tcttgacc tggaaggtgc cactcccact gtccttctct aataaaatga 2040
 ggaattgca tcgattgct tgagttagtg tcattctatt ctggggg 2088

<210> 797

15 <211> 2067

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> TSC050 comprende: scFv 2H7 (anti-CD20), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano(ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano, y CH1 IgG1 humano

<400> 797

cgaaattaat acgactcact atagggagac ccaagcttgc cgcatggaa gcaccagcgc 60
 25 agctctctt cctcctgcta ctctggctcc cagataccac cggtcaaatt gttctctcc 120
 agtctccagc aatcctgtct gcatctccag gggagaaggt cacaatgact tgcagggcca 180
 gctcaagtgt aagtacatg cactggtagc agcagaagcc aggatcctcc cccaaccct 240
 ggattatgc cccatccaac ctggctctg gactccctgc tcgctcagt ggcagtggt 300
 ctgggacctc tctctctc acaatcagca gactggaggc tgaagatgct gccacttatt 360
 30 actgccagca gtggagttt aaccaccca cgttcggtgc tgggaccaag ctggagctga 420
 aagatggcgg tggctcgggc ggtggtggat ctggaggagg tgggctagc caggcttacc 480
 tacagcagtc tgggctgtag tcggtgaggc ctggggcctc agtgaagatg tctgcaagg 540
 ctctggcta cacattacc agtacaata tgcactgggt aaagcagaca cctagacagg 600
 ccttgaagt gattgagct attatccag gaaatgggtg tacttctac aatcagaagt 660
 35 tcaagggcaa ggccacactg actgtagaca aatcctccag cacagcctac atgcagctca 720
 gcagcctgac atctgaagac tctcgggtct atttctgtc aagagtgtg tactatagta 780
 actctactg tctctgat gctcgggca caggaccac ggtcaccgtc tctcagagc 840
 agcccaaatc tctgacaaa actcacat gccaccgtg cccagcact gaagccgcg 900
 gtgcaccgtc agtcttctc tcccccaa aaccacagga caccctatg atctcccga 960
 40 cccctgaggc cacatgctg gtggtggagc tgagccacga agaccctgag gtcaagtca 1020
 actgtactgt ggacggcgtg gagggtcata atgccaagac aaagccgcg gaggagcagt 1080
 acaacagcac gtaccgtgt gtcagcgtcc tcaccgtct gcaccaggac tggctgaatg 1140
 gcaagggcta cgcgtgctg gctccaaca aagccctccc agccccatc gagaaaacca 1200
 tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgcc ccatcccgg 1260
 45 atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctgtt caaaggctc tatcaagcg 1320
 acatgccctg ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc 1380
 ccgtgctgga ctccgacgc tctctctcc tctacagca gctcaccgtg gacaagagca 1440
 ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaacct 1500
 acagcagaa gaggctctcc ctgtctccg gtaaatctag agcctccacc aaggcccat 1560
 50 cgtctctcc cctggcacc tctccaaga gcacctctg gggcacagcg gccctgggt 1620
 gcctgtcaa ggactctc cccgagccg tgacggtgct gtggaactca ggcgacctga 1680
 ccagcggcgt gcacacctc cccgctgtcc tacagctctc agactctac tccctcagca 1740
 gcgtggtgac cgtgccctc agcagcttg gcacccagac ctacatctg aacgtgaatc 1800
 acaagcccag caacaccaag gttgacaaga aagttgata ccactacata tccggcccg 1860
 55 tctagagggc cctattctat agtgtacct aatgtctaga gctcgtgat ctgcctcag 1920
 tctgctctt agttgccagc catctgtt tggccctcc cccgtgctt ccttgacct 1980
 ggaaggtgcc actcccactg tcttctcta aataaatgag gaaattgcat cgcattgtct 2040
 gactaggtgt cattctattc tggggg 2067

<210> 798
 <211> 2055
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> TSC051 comprende: scFv P2C2 (anti-CD79), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano(ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano y CH1 IgG1 humano

10 <400> 798

cgaattaat acgactcact ataggagac ccaagctgc cgccatggaa gcaccagcgc 60
 agctctctt cctcctcta ctctggctcc cagataccac cggtgatatt gtgatgcc 120
 aggatgaact ctccaactct gtcagtctg gagaatcagt ttccatctcc tgtaggtcta 180
 gtaagagtct cctagataag gaagggaaga cataactgaa ttggtttctg cagagaccag 240
 15 gacaatctcc tcagctcctg atctatctga tgcctatgcg tgaatcagga gtctcagacc 300
 ggtttagtgg cagtgggtca ggaacagatt tcaccctgga aatcagtaga gtaaggctg 360
 aggatgtggg tggtagttac tgcaacaac ttgtagagta tccgtggacg ttcggtggag 420
 gcaccaagct ggaatcaaaa ggtggcggcg gctctggcgg aggtggatcc ggtggcggcg 480
 gctctcagat ccagtggcg cagtctggac ctgagctgaa gaagcctgga gagacagta 540
 20 agatctcctg caaggctctt ggttatact tcacagactt tcaatgcac tgggtgaggc 600
 aggctccagg aaagggttta aagtggatgg gctggataaa cactgagact ggtgagccaa 660
 catatgcaga tgacttcagg ggacggtttg ccttctctt ggaaactct gccagcactg 720
 cctatttgca gatcaacaac ctcaaaaatg aggacacggc tacatatttt tctacctggt 780
 ctgcttactg gggccaaggg actctgtgca ctgtctctgc ctgagcgag cccaaatctt 840
 25 ctgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga agccgcgggt gcaccgtcag 900
 tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca cctcatgat ctcccggacc cctgaggtca 960
 catgctggtt ggtggcgtg agccacgaag accctgaggt caagtcaac tggtagctgg 1020
 acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac aacagcacgt 1080
 accgtgtggt cagcgtcctc accgtctgc accaggactg gctgaatggc aaggcgtacg 1140
 30 cgtgcgcggt ctcaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tcaaagcca 1200
 aagggcagcc cggagaacca caggtgtaca cctgcccc atcccggat gagctgacca 1260
 agaaccaggt cagcctgacc tgccctgta aaggcttcta tcaaagcag atcgccgtgg 1320
 agtgggagag caatgggcag cgggagaaca actacaagc cagcctccc gtgctggact 1380
 cggcggctc cttctcctc tacagcaag tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg 1440
 35 ggaacgtctt ctatctcctc gtgatcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga 1500
 gcctctccct gtctccgggt aaatctagag cctccacaa gggcccatcg gtctcccc 1560
 tggcacctc ctcaagagc acctctggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg 1620
 actactccc cgagccggtg acggtgtcgt ggaactcagg ccccctgacc agcggcgtgc 1680
 acaccttccc ggctgtccta cagtctcag gactctact cctcagcagc gtggtgaccg 1740
 40 tgccctccag cagcttggc acccagacct acatctgca cgtgaatcac aagcccagca 1800
 acaccaaggt ggacaagaaa gttgatacc actacatc gcggcggctc tagagggccc 1860
 tattctatag tgcacctaa atgctagac tgcctgatc gcctcgactg tgccctctag 1920
 ttgccagca tctgtgttt gccctcccc cgtgcctcc ttgacctgg aaggtgccac 1980
 tcccactgc ctttctaata aaaatgagga aattgcatc cattgtctga gtaggtgtca 2040
 45 ttctattctg ggggg 2055

<210> 799
 <211> 1870
 <212> ADN

50 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> TSC052 comprende: scFv 5D5 (anti-cMet), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano(ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano y CH1 IgG1 humano

55

<400> 799
 ctatcgaat taatcagact cactataggg agaccaagc ttgccgcat ggaagcaca 60
 gcgcagctc tcttctctc gtactctgg ctcccagata ccaccgtgta ctttatgatg 120
 tcacagtctc catctccct aactgtgtca gttggagaga aggttactgt gagctgcaag 180

tccagtcagt ccttttata tactagcagt cagaagaact acttggcctg gtaccagcag 240
aaaccaggtc agtctcctaa actgctgatt tactgggcat cactagggga atctggggtc 300
cctgatcgct tcacaggcag tggatctggg acagatttca ctctaccat caccagtggt 360
aaggctgacg acctggcagt ttattactgt cagcaatatt atgctatcc gtggacgttc 420
5 ggtggaggca ccaagttgga gctcaaagggt ggcggtggct ctggcggagg tggatccgggt 480
ggcggcggct ctcagggtcca actgcagcag tctgggcctg agctggtgag gcctggggct 540
tcagtgaaga tgtcctgcag ggcttcgggc tataccttca ccagctactg gttgactgg 600
gttaaacaga ggcttgaca aggccttgag tggattggca tgattgatcc ttccaatagt 660
gacactaggt tfaatccgaa ctcaaggac aaggccacat tgaatgtaga cagatcttc 720
10 aacacagcct acatgctgct cagcagcctg acatctgctg actctgcagt ctattactgt 780
gccacatatg gtactactgt ttcccctg gactactggg gtcaaggaac ctacgtcacc 840
gtctcctcga gcgagcccaa atcttctgac aaaactcaca catgcccacc gtgccagca 900
cctgaagccg cgggtgcacc gtcagtctt ctctcccc caaaacccaa ggacaccctc 960
atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc gtggtgggtg acgtgagcca cgaagaccct 1020
15 gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc gtggagggtc ataagccaa gacaagccg 1080
cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt gtggtcagcg tctcaccgt cctgcaccag 1140
gactggctga atggcaaggc gtaccgctgc gctgctcca acaaagccct cccagcccc 1200
atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1260
ccccatccc gggatgagct gaccaagaac caggtcagcc tgacctgct ggtcaaaggc 1320
20 ttctatcaa gcgacatgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1380
aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tctctacag caagctcacc 1440
gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctcogtga gcatgaggt 1500
ctgcacaacc actacagca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaact tagagcctc 1560
accaagggcc catcggtctt ccccctggca cctcctcca agagcacctc tgggggcaca 1620
25 gcggccctgg gctgctggt caaggactac ttcccggagc cgtgacgggt gtcgtggaac 1680
tcaggcgccc tgaccaggg cgtgcacacc ttcccggctg tctacagtc ctacggactc 1740
tactcctca gcagcgtgt gaccgtgcc tccagcagct tggcaccga gacctatc 1800
tgcaacgtga atcaagcc cagcaacacc aagggtggca agaaagtgg ataccactac 1860
atatcgggc 1870

30
<210> 800
<211> 1827
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35
<220>
<223> TSC053 comprende: scFv G19-4 (anti CD3), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano(ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano y Ck(YAE) humano

40
<400> 800
atggaagcac cagcgcagct tctctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gaggctcagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgaagc ctggagctc aatgaagatt 120
tctgcaagg cctctggtta ctacttact ggctacatcg tgaactggct gaagcagagc 180
45 catgaaaga acctgagtg gattggactt ataatccat acaaaggctt tactacctac 240
aaccagaaat tcaagggcaa ggccacatta actgtagaca agtcatccag cacagcctac 300
atggagctcc tcagtctgac atctgaagac tctgcagtct attactgtgc aagatctggg 360
tactatggtg actcggactg gtacttcat gctggtggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
tcaagcgggt gcggagggtc tgggggtggc ggaatccggag gtggtggctc tgcacaagac 480
50 atccagatga cacagactac atcctccctg tctgcctctc tgggagacag agtcaccatc 540
agttgcaggg caagtcagga cattcgcaat tatttaaact ggtatcagca gaaaccagat 600
ggaactgta aactcctgat ctactacaca tcaagattac actcaggagt cccatcaagg 660
ttcagtgga gtgggtctgg aacagattat tctctacca ttgccaacct gcaaccagaa 720
gatattgcca ctacttttg ccaacagggt aatacgttc cgtggacgtt cgggtggaggc 780
55 accaaactgg taaccaaacg ctgagcggag cccaaatct ctgacaaaac tcacacatgc 840
ccaccgtgc cagcacctga agccgagggt gcaccgtcag tcttctctt cccccaaaa 900
cccaaggaca cctcatgat ctcccggacc cctgaggta catgctggtt ggtggacgtg 960
agccacgaag acctgaggt caagtcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat 1020
gccaagacaa agcccgggga ggagcagtac aacagcacgt acctgtggt cagcgtcctc 1080

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggcgtacg cgtgcgaggc ctccaacaaa 1140
 gcctccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aaggcagcc cggagaacca 1200
 cagggtgaca ccctgcccc atcccgggat gagctgacca agaaccaggc cagcctgacc 1260
 tgcctggta aaggctcta tccaagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatggcgag 1320
 5 cggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact cggacggctc cttctcctc 1380
 tacagaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcattgctc 1440
 gtgatgcatg aggtctgca caaccctac acgcagaaga gcctctcctt gtctccgggt 1500
 aaatctaga ctgtggctgc accatctgtc ttcattctcc cgccatctga tgagcagttg 1560
 aaatctgga ctgcctctgt tgtgtccctg ctgaattact tctatcccag agaggccaaa 1620
 10 gtacagtgga agtggataa cgccctccaa tcgggtaact cccaggagag tgccacagag 1680
 caggacagca aggacagcac ctacagcctc agcagcgagc tgacgctgag caaagcagac 1740
 tacgagaaac acaaagtcta cgctcgcaa gtcaccatc agggcctgag ctgcccctc 1800
 acaaagagct tcaacagggg agagtga 1827

15 <210> 801
 <211> 2707
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> TSC064 comprende: scFv G19-4 (anti-CD3), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano,(YAE) humano, conector H75 y scFv Met021 (anti-c-Met)

<400> 801

25 atacgactca ctataggag acccaagctt gccgcatgg aagcaccagc gcagttctc 60
 ttctctctg tactctggct cccagatacc accggtgagg tccagctgca acagtctgga 120
 cctgaactgg tgaagcctgg agcttcaatg aagatttctt gcaaggcctc tggttactca 180
 ttactggct acatcgtgaa ctggctgaag cagagccatg gaaagaacct tgagtgatt 240
 ggactatta atccataca aggtcttact acctacaacc agaaattca gggcaaggcc 300
 30 acattaactg tagacaagt atccagcaca gcctacatgg agctcctcag tctgacatct 360
 gaagactctg cagtctata ctgtgcaaga tctgggtact atggtgactc ggactggtac 420
 ttgatgtct ggggcgagg gaccacggct accgtctca gcggtggcgg agggctctgg 480
 ggtggcggat cggaggtgg tggctctgca caagacatcc agatgacaca gactacatcc 540
 tccctctctg cctctctggg agacagagtc accatcagtt gcagggcaag tcaggacatt 600
 35 cgcaattatt taaactgga tcagcagaaa ccagatggaa ctgttaaact cctgatctac 660
 tacacatca gattacactc aggagtcca tcaaggttca gtggcagttg gtctggaaca 720
 gattattctc tcaccattgc caacctgca ccagaagata tgccactta cttttgcaa 780
 cagggtaata cgctccctg gacgttccgt ggaggacca aactgtaac caaacgctc 840
 agcgagccca aatctctga caaaactcac acatgcccc cgtgcccagc acctgaactc 900
 40 ctgggtggac cgtcagctt cctctcccc ccaaaacca aggacacct catgatctcc 960
 cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag 1020
 ttcaactgg acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaaacc gcgggaggag 1080
 cagtacaaca gcacgtaccg tgtgtcagc gtctcaccg tctgcacca ggactggctg 1140
 aatggcaagg agtacaagt caaggtctcc acaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1200
 45 accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tctacaccct gccccatcc 1260
 cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaaagg cttctatcca 1320
 agcgacatcg ccgtggagt ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccag 1380
 cctcccgtgc tgactccga cggctcctc tctcttaca gcaagctcac cgtggacaag 1440
 agcaggtggc agcaggggaa cgctcttca tgctccgtga tgcagggc tctgcacaac 1500
 50 cactacagc agaagagcct ctcccgtct ccgggtaaat ctagaactgt ggctgcacca 1560
 tctgtctta tctcccgc atctgatgag cagttgaaat ctggaactgc ctctgtgtg 1620
 tgctgtgta attactcta tcccagagag gcaaaagtac agtggaaagt ggataacgcc 1680
 ctccaatcgg gtaactcca ggagagtcc acagagcagg acagcaagga cagcacctac 1740
 agcctcagca gcagctgac gctgagcaaa gcagactac agaaacaaa agtctacgcc 1800
 55 tgcaagtca ccatcaggg cctgagctcg cccgtcaca agagcttca caggggagag 1860
 cagaggcaca acaattctc cctgaatca ggaactcaga tggcaggtca tctccgaat 1920
 tctgacatcc agatgaccca gtctcatcc tcctgtctg catctgtagg agacagagtc 1980
 accatcact gtgggcaag tcagagcatt aggaactatt taaattgga tcagcaggaa 2040
 ccagggaaag cccctaagct cctgatctat gctgcatcca gttgcaaag tgggtcca 2100

tcaaggtca gtggcagtgg atctgggaca gacttcattc tcaccatcag cagtctgcag 2160
 cctgaagatt ttgcaactta ctactgtcaa cagagttacg ttaccccgt cactttcggc 2220
 ggagggacca aggtggagat caaaggggt ggaggctctg gtggcgggtg cctggcgga 2280
 ggtggatccg gtggcgcggt cctgaagtt caattgttag agtctgggtg cggcttctgt 2340
 5 cagcctgggt gttctttacg tcttcttcg gctgctccg gattcactt ctctaagtac 2400
 gatatgcttt gggttcgcca agctcctggt aaaggtttgg agtgggttc ttatatctat 2460
 ccttctgggt gccttactga gtagctgac tccgttaaag gtcgcttcac tctctaga 2520
 gacaactcta agaatactct ctacttcag atgaacagct taagggctga ggacacggcc 2580
 gtgtattact gtgcgagacg ggctccccg tcccttctt ttgatatctg gggccaaggg 2640
 10 acaatggta ccgctaaagc ggccgctcta gaggcccta ttctatagtg tcacctaata 2700
 gctagag 2707

<210> 802

<211> 1812

15 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TSC076 comprende: scFv OKT3 (anti-CD3), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano(ADCC/CDC
 20 nulo), CH3 IgG1 humano y Ck(YAE) humano

<400> 802

atggaagcac cagcgagct tcttctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgt 60
 caggtccagc tgcagcagtc tgggctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg 120
 25 tcttgcaagg ctctgggta caccttact aggtacacga tgcactgggt aaaacagagg 180
 cctggacagg gcttggatg gattggatac ataatccta gccgtgggta tactaattac 240
 aatcagaagt tcaaggacaa gccacattg actacagaca aatcctccag cacagcctac 300
 atgcaactga gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatattat 360
 gatgatcatt actgcctga ctactggggc caaggcacca cggtcaccgt ctcaagcgg 420
 30 ggccgagggt ctgggggtgg cggatccgga ggtggtgct ctgcacaaca aattgttctc 480
 acccagctc cagcaatcat gctgcatct ccaggggaga agtcacat gacctgcagt 540
 gccagctcaa gtgtaagta catgaactgg taccagcaga agtcaggcac ctccccaaa 600
 agatggatt atgacacatc caaactggct tctggagtcc ctgctcact caggggcagt 660
 ggtctggga tctcttact tctcacaatc agcggcatgg aggtgaaga tctgcccact 720
 35 tattactgcc agcagtgtag tagtaaccca ttcacgttcg gctcggggac aaagttgaa 780
 ataaactga gtgagccaa atcttctgac aaaactcaca catgccacc gtgccagca 840
 cctgaagccg cgggtgcacc gtcagcttc ctctcccc caaaaccaa ggacaccctc 900
 atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc gtgggtggtg acgtgagcca cgaagacct 960
 gaggtcaagt tcaactgta cgtggacggc gtggagggtc ataagccaa gacaagccg 1020
 40 cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt gtggtcagcg tctcaccgt cctgaccag 1080
 gactggctga atggcaaggc gtacgcgtgc gcggtctcca acaaagcct cccagcccc 1140
 atcgagaaaa ccatctcaa agccaaagg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1200
 cccccatccc gggatgagct gaccaagaac caggtcagcc tgacctgct ggtcaaaggc 1260
 ttctatcaa gcgacatcg cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1320
 45 aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tctctacag caagctcacc 1380
 gtggacaaga gcagggtgca gcaggggaac gtcttctcat gctcctgcat gcatgaggct 1440
 ctgcacaacc actacagca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaact tagaactgtg 1500
 gctgcaccat ctgtcttcat ctccccca tctgatgagc agttgaaact tggactgcc 1560
 tctgtgtgt gcctgctgaa ttacttctat ccagagagg ccaaagtaca ttggaagggt 1620
 50 gataacgccc tccaatcggg taactcccag gagagtcca cagagcagga cagcaaggac 1680
 agcacctaca gcctcagcag cgagctgacg ctgagcaag cagactacga gaaacacaaa 1740
 gtctacgct cgaagtcac ccatcagggc ctgagctcgc ccgtcacaaa gagctcaac 1800
 aggggagagt ga 1812

55 <210> 803

<211> 1821

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TSC077 comprende: scFv HuM291 (anti-CD3), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano(ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano y Ck(YAE) humano

5 <400> 803

atggaagcac cagcgagct tcttctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 caggtccagc ttgtccagtc tggggctgaa gtcaagaaac ctggcgccag cgtgaaggtc 120
 tctgcaagg ctctggcta cacctttatt agttacacga tgcattgggt aaggcaggcc 180
 cctggacagg gtctggaatg gatgggatat attaaccga gaagtgggta tactcattac 240
 10 aatcagaagt taaaggacaa ggcaacactt accgcggaaca aatccgagag cacagcctac 300
 atggaactga gcagcctgag atctgaggac accgagctct attactgtgc aagatcggcc 360
 tactatgatt atgacggctt tgcttactgg ggccaaggaa ccctggtcac cgtctcaagc 420
 ggtggcggag ggtctggggg tggcggatcc ggaggtggtg gctctgcaca agatattcag 480
 atgaccagct ctccatcttc cctctctgct agcgtcgggg ataggggtcac cataacctgc 540
 15 tctgccagct caagtgaag ttacatgaac tggtagcagc agaagccagg caaagctccc 600
 aagagactaa ttatgacac atccaaactg gcttctggag tccctctag gttcagtggc 660
 agtggatctg ggaccgattt caccctcaca atcagctctc tgcagccaga agatttcgcc 720
 acttattact gccagcaatg gagtagtaac ccaccacgtt tgggtggagg gaccaagggtg 780
 gagatcaaac gaacctcgag tgagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgccaccg 840
 20 tgcccagcac ctgaagccgc gggtagcaccg tcagtcttc tcttcccccc aaaacccaag 900
 gacaccctca tgatctccc gaccctgag gtcacatgag tgggtgggga cgtgagccac 960
 gaagaccctg aggtcaagtt caactggtag gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 1020
 acaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtagcgt cctaccgctc 1080
 ctgaccagg actggctgaa tggcaaggcg tacgctgagc cggctcctca caaagccctc 1140
 25 ccagccccca tggagaaac catctccaaa gccaagggc agccccgaga accacagggtg 1200
 tacaccctgc cccatcccg gtagtagctg accaagaacc aggtcagctt gacctgcctg 1260
 gtcaaaggct tctatccaag cgacatgcc gtggagtgag agagcaatgg gcagccggag 1320
 aacaactaca agaccacgct tccctgctg gactccgagc gctcctctt cctctacagc 1380
 aagctaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1440
 30 catgaggctc tgcacaacca ctacacgag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatct 1500
 agaactgtgg ctgaccatc tgcttctatc ttcccgcat ctgatgagca gttgaaatct 1560
 ggaactgcct ctgtgtgtg cctgctgaat tacttctatc ccagagaggc caaagtagac 1620
 tggaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtggccac agagcaggac 1680
 agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc gagctgacg tgagcaagc agactacgag 1740
 35 aaacaaaag tctacgctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcggc cgtcacaag 1800
 agcttcaaca ggggagagtg a 1821

<210> 804

<211> 1821

40 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TSC093 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv CRIS7 (anti-CD3), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano(ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano y Ck(YAE) humano

45 <400> 804

atggaagcac cagcgagct tcttctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 caggtccagc tgggtcagtc tggggcgga gtggtgcagc ctggcggtc actgaggctg 120
 50 tctgcaagg ctctggcta caccttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 180
 cctgaaagg gtctggaatg gattggatc attaactccta gcagtgctta tactaattac 240
 aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 300
 ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtc acggcccaaa 360
 gtccactatg attacaacgg gtttcttac tggggccaag ggactccgt cactgtctct 420
 55 agcgggtggc gagggtctgg ggggtggcga tccggaggtg gtggctctgc acaagacatc 480
 cagatgacc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt cacatgacc 540
 tgacgtgcca gctcaaggtt aagtacatg aactgttacc agcagaagcc cggcaaggcc 600
 cccaaaagat ggattatga ctcatccaaa ctggctctg gactcctgc tgcctcagt 660
 ggacgtgggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 720

gccacttatt actgccagca gtggagtctg aaccaccca cgftcggagg ggggaccaag 780
 ctacaaatta cagcctcgag tgagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgccaccg 840
 tgcccagcac ctgaagccgc ggggtgaccg tcagtctcc tctcccccc aaaacccaag 900
 gacaccctca tgatctccc gaccctgag gtcacatgcg tgggtgga cgtgagccac 960
 5 gaagaccctg aggtcaagt caactgttac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 1020
 acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 1080
 ctgaccagg actggctgaa tggcaaggcg tacgctgctg cggctccaa caaagccctc 1140
 ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa gccaagggc agccccgaga accacaggtg 1200
 tacaccctgc ccccatccc ggtgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1260
 10 gtcaaaggct tctatcaag cgacatgccc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1320
 acaactaca agaccagcc tccctgctg gactccgacg gctcctctt cctctacagc 1380
 aagctcacc tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctatg ctccgtgatg 1440
 catgaggtc tcacaacca ctacagcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatct 1500
 agaactgtgg ctgaccatc tcttctatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 1560
 15 ggaactgct ctgtgtgtg cctgctgaat tacttctatc ccagagaggc caaagtacag 1620
 tgaaggtgg ataacgctt ccaatcgggt aactcccagg agagtccac agagcaggac 1680
 agcaaggaca gcactacag cctcagcagc gagctgacgc tgagcaaagc agactacgag 1740
 aaacaaaag tctacgctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcaciaag 1800
 agctcaaca ggggagagtg a 1821

20 <210> 805
 <211> 1773
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> TSC094 comprende: scFv OKT3-M (Micromet variante anti-CD3), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano(ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano, Ck(YAE) humano

30 <400> 805
 atggaagcac cagcgcagct tcttctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 gatatcaaac tgcagcagtc aggggctgaa ctggcaagac ctggggctc agtgaagatg 120
 tcttgaaga ctctggcta caccttact aggtacagca tgcactgggt aaaacagagg 180
 cctggacagg gcttgaatg gattgatac attaatccta gccgtggta tactaattac 240
 35 aatcagaagt tcaaggacaa ggccacattg actacagaca aatcctccag cacagcctac 300
 atgcaactga gcagcctgac atctgaggac tctgagctct attactgtgc aagatattat 360
 gatgatcatt actgcctga ctactggggc caaggacca ctctcacagt ctctcagtc 420
 gaaggtgaa gtggagggtc tggggaagt ggaggtcag gtggagtga cgacattcag 480
 ctgaccagct ctccagcaat catgtctgca tctccagggg agaaggtcac catgacctgc 540
 40 agagccagtt caagtgaag ttacatgaac tggtagcagc agaagtcagg cacctcccc 600
 aaaagatgga ttatgacac atccaaagtg gcttctggag tccctatcg ctctcagttgc 660
 agtgggtctg ggacctcata ctctcaca atcagcagca tggaggctga agatgctgcc 720
 acttattact gccaacagtg gagtagctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 780
 acatgccac cgtgccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagttt cctctcccc 840
 45 caaaaccca aggacacct catgatctc cggaccctg aggtcacatg cgtgggtggtg 900
 gacgtgagcc acgaagacc tgaggtaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg 960
 cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tttggtcagc 1020
 gtctcaccg tctgacaca gactggctg aatggcaagg cgtacgcgtg cgcggtctcc 1080
 acaaaagccc tccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1140
 50 gaaccacagg tttacacct gccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1200
 ctgacctgac tggtaaaag ctctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1260
 gggcagccg agaacaacta caagaccag cctcccgtg tggactccga cggctcttc 1320
 ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1380
 tctcctgta tcatgaggg tctgacaaac cactacagc agaagagcct ctccctgtct 1440
 55 ccgggtaaat ctagaactgt ggctgacca tctgtctca tctcccccc atctgatgag 1500
 cagttgaaat ctggaactgc ctctgtgtg tgcctgctga attactcta tccagagag 1560
 gccaagtac agtgaaggt ggataacgcc ctccaatcg gtaactcca ggagagtgcc 1620
 acagagcagg acagcaagga cagcacctac agcctcagca gcgagctgac gctgagcaaa 1680
 gcagactacg agaacacaa agtctacgcc tgcgaagtca cccatcaggg cctgagctcg 1740

cccgtcacaa agagcttcaa caggggagag tga

1773

<210> 806

<211> 1821

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TSC095 comprende: scFv BMA031 (anti-TCR), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano(ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano, Ck(YAE) humano

<400> 806

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 ggacaggctc aactagtcca gtctggagca gaggttaaga agcctgggag ctcaagtgaag 120
 15 gtttctctgca aggcttccgg atataaattc actagctatg ttatgcactg ggtgaagcag 180
 gcacctggcc aggggctcga gtggattgga tatattaatc cttacaatga tttactaag 240
 tacaatgaga agttcaaagg caaggccaca cttacggccg acgagtccac taatacagcc 300
 tacatggagc tgagcagcct gagatctgag gacactgagg tccattactg tgcaagaggg 360
 agctactatg attacgacgg gttgtttac tggggccaag gtaccctggt caccgtctca 420
 20 agcggtgccg gaggtctgg ggggtgcccga tccggagggt gtggctctgc acaagatc 480
 cagatgacct aatctccatc gacctgagt gcatctgtcg gggacagagt caccatgacc 540
 tgcagtcca cctcaagtg aagttacatg cactggtatc agcagaagcc cggaaggct 600
 cccaaaagat ggtatctga cacatccaaa ctggctctg gagtccctgc ggcctcatt 660
 ggacaggggt ctgggaccga gttcacgctc acaatcagca gcctgcagcc agatgattc 720
 25 gctacgtatt actgccagca gtggagtagt aaccgctca cgttcgggtg aggtaccaag 780
 gtcgagatta aatcctcgag tgagccaaa tctctgaca aaactcacac atgccaccg 840
 tgcccagcac ctgaagccgc gggtgaccg tcagtcttc tctcccccc aaaaccaag 900
 gacacctca tgatctccc gacctgag gtcacatgag tgggtgga cgtgagccac 960
 gaagacctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 1020
 30 acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggcagcgt cctcaccgtc 1080
 ctgaccagg actggctgaa tggcaaggcg tacgctgagc cggctccaa caagccctc 1140
 ccagccccca tggagaaac catctccaaa gccaagggc agccccgaga accacaggtg 1200
 tacacctgc cccatcccg gtagtagctg accaagaacc aggtcagct gacctgcctg 1260
 gtcaaaggct tctatccaag cgacatgcc gtggagtgg agagcaatgg gcagccggag 1320
 35 acaactaca agaccagcc tcccgtgctg gactccgagc gctcctctt cctctacagc 1380
 aagctaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctatg ctccgtgatg 1440
 catgaggctc tgcacaacca ctacagcag aagagcctct cctgtctcc gggtaaatct 1500
 agaactgtg ctgaccatc tcttctatc ttccgcat ctgatgagca gttgaaatct 1560
 ggaactgcct ctgtgtgtg cctgtgaat tacttctatc ccagagaggc caaagtacag 1620
 40 tgaagggtg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtggccac agagcaggac 1680
 agcaaggaca gcacctacg cctcagcagc gagctgacg tgagcaaagc agactcagag 1740
 aaacaaaag tctacgctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcaciaag 1800
 agcttcaaca ggggagagtg a 1821

45 <210> 807

<211> 1836

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> TSC096 comprende: scFv HD37 (anti-CD19), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano (ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano, Ck(YAE) humano

<400> 807

55 atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 gacattgtc tgaccatc tccagcttct ttggctgtgt ctctaggca gagggccacc 120
 atctctctgca aggccagcca aagtgtgat tatgatggtg atagttatt gaactggtac 180
 caacagattc caggacagcc acccaactc ctcatctatg atgcatcaa tctagttct 240
 gggatccac ccaggttag tggcagtggt tctgggacag acttcacct caacatccat 300

cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg 360
 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaatc aaaggtggcg gtggttcggg cgggtggtgg 420
 tccgggtggcg gcggagctag ccagggtcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg 480
 cctgggtcct cagtgaagat ttctgcaag gcttctggt atgcattcag tagctactgg 540
 5 atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtctgagt ggattggaca gatttgcct 600
 ggagatggg atactaacta caatggaag ttcaaggta aagccactct gactgcagac 660
 gaatctcca gcacagccta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctgcggtc 720
 tattctgtg caagacggga gactacgacg gtaggccgtt attactatgc tatggactac 780
 tggggcaag gaacctcagt caccgtctcc tcgagtgagc ccaaatttc tgacaaaact 840
 10 cacacatgcc caccgtgcc agcacctgaa gccgcgggtg caccgtcagt ctctcttc 900
 ccccaaac ccaaggacac cctcatgac tcccgacc ctgaggcac atgcgtggtg 960
 gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagtcaact ggtacgtga cggcgtggag 1020
 tgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 1080
 agcgtctca ccgtctgca ccaggactgg ctgaatggca aggcgtacgc gtgcgcggtc 1140
 15 tccaacaaag cctcccagc ccccatcgag aaaacctct ccaaagccaa agggcagccc 1200
 cgagaaccac aggtgtcac cctgcccaca tccgggatg agctgacaa gaaccaggtc 1260
 agcctgacct ccctgtcaa aggtcttat ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1320
 aatgggcagc cggagaaca ctacaagacc acgcctccc tgctggactc cgacggctcc 1380
 ttctctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtctc 1440
 20 tcatgtccg tgatgatga ggctctgac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg 1500
 tctccgggta aatctagaac tgtggtgca ccatctgtct tcatctccc gccatctgat 1560
 gagcagttga aatctggaac tgctctgtt gtgtgctgc tgaattact ctatcccaga 1620
 gaggccaaag tacagtggaa ggtggataac gccctcaat cgggtaactc ccaggagagt 1680
 gccacagagc aggacagcaa ggacagcacc tacagcctca gcagcagct gacgctgagc 1740
 25 aaagcagact acgagaaaca caagictac gcctgcgaag tcacccatca gggcctgagc 1800
 tcgcccgtca caaagagctt caacagggga gagtga 1836

<210> 808

<211> 1812

30 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TSC097 comprende: scFv 4C04 (anti-RON), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano(ADCC/CDC
 35 nulo), CH3 IgG1 humano y Ck(YAE) humano

<400> 808

atggaagcac cagcgcagct tcttctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgt 60
 gacattcaga tgaccagtc tctgtcctcc cagtctgcat ctctgggaga aagtgtcacc 120
 40 atcacatgcc tggcaagta gaccattgt acatggttag catggtatca gcagaaacca 180
 gggaaatct ctacgtctt gatttatgt gcaaccagct tggcagatgg ggtcccatca 240
 aggttcagtg ctatggatc tggcacaaaa tttcttca agatcgacag cctacagtct 300
 gaagattttg taagtatta ctgcaacaa cttacaata ctccgtggac gttcgggtga 360
 ggcaccaagc tggaaatcaa agtggcggg ggtctggcg gaggtggatc cgggtggcggc 420
 45 ggctctcaga tccagctgca gcagctgga cctgagctgg tgaagcctgg gacttcagtg 480
 aagatatcct gcaaggcttc tgactacaca ctactgact tctatgaa ctgggtgagg 540
 cagaagcctg gacagggact tgagtggatt gggaggattt atcctggaac cgataaaact 600
 agatacaatg agaaattcag ggacaaggcc atactgaccg tggacagctc ctccagcaca 660
 gcctacatgc agctcagcag cctgacatca gaggacactg ctgtctatt ctgtgcaaga 720
 50 tccgcctact atggttaacta cgtgtctatg gactactggg gtcaaggaac ctcagtcacc 780
 gtctctcga gtgagcccaa atctctgac aaaactcaca catgccacc gtgccagca 840
 cctgaagccg cgggtgcacc gtcagcttc ctctcccc caaaaccaa ggacaccctc 900
 atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc gtgggtggtg acgtgagcca cgaagaccct 960
 gaggtaagt tcaactgta cgtggacgcg gtggagggtc ataagccaa gacaagccg 1020
 55 cgggaggagc atgacaacag cacgtaccgt gtggtcagcg tctcaccgt cctgaccag 1080
 gactggctga atggcaaggc gtacgctgc gcggtctcca acaagccct cccagcccc 1140
 atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1200
 ccccatccc gggatgagct gaccaagaac caggtcagcc tgacctgct ggtcaaaggc 1260
 ttatcaaa gcgacatgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1320

aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagctcacc 1380
 gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1440
 ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaate tagaactgtg 1500
 gctgcacat ctgttctcat cttcccgcca tctgatgagc agtgaaatc tggaaactgcc 1560
 5 tctgtgtgt gcctgctgaa ttacttctat cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg 1620
 gataacgccc tccaatcggg taactcccag gagagtgcc cagagcagga cagcaaggac 1680
 agcacctaca gcctcagcag cgagctgacg ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa 1740
 gtctacgctc gcgaagtac ccatcagggc ctgagctcgc ccgtcacaaa gagctcaac 1800
 aggggagagt ga 1812

10 <210> 809
 <211> 1608
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Molécula de acoplamiento a linfocitos T biespecífica (BiTE) conocida como bsc19x3

<400> 809

20 aagcttgccg ccatgggatg gagctgtatc atccttctt tggtagcaac agctacaggt 60
 gtccactccg actacaaaga tgatgacgat aaggatatcc agctgaccca gtctccagct 120
 tctttggctg tgtctctagg gcagagggcc accatctcct gcaaggccag ccaaagtgtt 180
 gattatgatg gtgatagta ttgaactgg taccaacaga ttccaggaca gccacccaaa 240
 ctctctatct atgatgcatc caatctagtt tctgggatcc caccaggtt tagtggcagt 300
 25 ggtctgcca cagacttacc cctcaacatc catcctgtgg agaaggtgga tgcgcaacc 360
 tatcactgtc agcaaagtac tgaggatccg tggacgttcg gtggagggac caagctcgag 420
 atcaaagggt gtgggtggtc tggcggcggc ggctccgggt gtgggtggtc tcaggtgcag 480
 ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg cctgggtcct cagtgaagat ttctgcaag 540
 gcttctggct atgcattcag tagctactgg atgaactggg tgaagcagag gcctggacag 600
 30 ggtcttgagt ggattggaca gatttggcct ggagatggtg atactaacta caatggaaa 660
 ttaagggta aagccactct gactgcagac gaatcctcca gcacagccta catgcaactc 720
 agcagcctag catctgagga ctctgcggtc tatttctgtg caagacggga gactacgacg 780
 gtaggccgtt attactatgc tatggactac tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 840
 tccggaggtg gtggatccga tatcaactg cagcagtcag gggctgaact gcaagacct 900
 35 ggggcctcag tgaagatgc ctgcaagact tctggctaca ccttactag gtacacgatg 960
 cactgggtaa aacagaggcc tggacagggt ctggaatgga ttggatacat taatcctagc 1020
 cgtggttata ctaattacaa tcagaagttc aaggacaagg ccacattgac tacagacaaa 1080
 tcctccagca cagcctatc gcaactgagc agcctgacat ctgaggactc tgcagtctat 1140
 tactgtgcaa gatattatga tgatcattac tgcctgact actggggcca aggcaccact 1200
 40 ctcacagtct cctcagtcga aggtggaagt ggaggttctg gtggaagtgg aggttcaggt 1260
 ggagtcgagc acattcagct gaccagttc ccagcaatca tctctgcatc tccaggggag 1320
 aaggtcacca tgaccctcag agccagtca agtgaagtt acatgaactg gtaccagcag 1380
 aagtcaggca cctcccccaa aagatggatt tatgacacat ccaaagtggc ttctggagtc 1440
 ccttatcgtc tcagttggcag tgggtctggg acctatact ctctacaat cagcagcatg 1500
 45 gaggctgaag atgctgccac ttactactgc caacagtgga gtagtaacc gctcacgttc 1560
 ggtgctggga ccaagctgga gctgaaacat catcacatc atcattag 1608

<210> 810
 <211> 859

50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> TSC038 comprende: scFv G19-4 (anti-CD3), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano, Ck(YAE) humano, conector H75 y scFv 3D1 (anti-CD86)

55 <400> 810
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Ile Val Asn Trp Leu Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 5 Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Leu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 10 Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 15 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr
 130 135 140
 Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile
 145 150 155 160
 Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
 165 170 175
 20 Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg
 180 185 190
 Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 195 200 205
 25 Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ala Asn Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
 210 215 220
 Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly
 225 230 235 240
 Thr Lys Leu Val Thr Lys Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys
 245 250 255
 30 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ser Gly Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 260 265 270
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 275 280 285
 35 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 290 295 300
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 305 310 315 320
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 325 330 335
 40 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 340 345 350
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 355 360 365
 45 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 370 375 380
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 385 390 395 400
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 405 410 415
 50 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 420 425 430
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 435 440 445
 55 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 450 455 460
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 465 470 475 480
 Pro Gly Lys Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro

485 490 495
 Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
 500 505 510
 Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
 5 515 520 525
 Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp
 530 535 540
 Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys
 10 545 550 555 560
 Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
 565 570 575
 Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Gln Arg
 580 585 590
 His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser
 15 595 600 605
 Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg
 610 615 620
 Pro Gly Glu Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe
 625 630 635 640
 20 Thr Asp Tyr Ala Ile Gln Trp Val Lys Gln Ser His Ala Lys Ser Leu
 645 650 655
 Glu Trp Ile Gly Val Ile Asn Ile Tyr Tyr Asp Asn Thr Asn Tyr Asn
 660 665 670
 Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
 25 675 680 685
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ala Arg Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile
 690 695 700
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Ala Trp Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 705 710 715 720
 30 Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 725 730 735
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Ser
 740 745 750
 Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met
 35 755 760 765
 Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Glu Asn
 770 775 780
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu
 785 790 795 800
 40 Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr
 805 810 815
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln
 820 825 830
 Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln Ser Tyr Asn Leu Tyr
 45 835 840 845
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 850 855

50 <210> 811
 <211> 585
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> TSC039 comprende desde su extremo amino al carboxilo: scFv BMA031 (anti-TCR), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano, y Ck(YAE) humano

<400> 811

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 5 Val Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
 10 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val His Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 15 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
 130 135 140
 Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys
 20 145 150 155 160
 Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 165 170 175
 Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
 180 185 190
 25 Gly Val Pro Ala Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
 195 200 205
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 210 215 220
 Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
 30 225 230 235 240
 Glu Ile Lys Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
 245 250 255
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 260 265 270
 35 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 275 280 285
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 290 295 300
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 40 305 310 315 320
 Lys Pro Arg Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 325 330 335
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 340 345 350
 45 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 355 360 365
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 370 375 380
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 50 385 390 395 400
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 405 410 415
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 420 425 430
 55 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 435 440 445
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 450 455 460
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg

465 470 475 480
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 485 490 495
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr
 5 500 505 510
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 515 520 525
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 530 535 540
 10 Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 545 550 555 560
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 565 570 575
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 15 580 585

<210> 812

<211> 586

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> polipéptido TSC041 comprende desde su extremo amino al carboxilo: scFv CRIS7 (anti-CD3), bisagra SCC-P
 25 IgG1 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y Ck(YAE) humano

<400> 812

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 30 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser
 20 25 30
 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 35 50 55 60
 Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 40 Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln
 45 130 135 140
 Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr
 145 150 155 160
 Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
 165 170 175
 50 Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala
 180 185 190
 Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
 195 200 205
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
 55 210 215 220
 Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 225 230 235 240
 Leu Gln Ile Thr Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
 245 250 255

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 260 265 270
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 275 280 285
 5 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 290 295 300
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 305 310 315 320
 10 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 325 330 335
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 340 345 350
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 355 360 365
 15 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 370 375 380
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 385 390 395 400
 20 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 405 410 415
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 420 425 430
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 435 440 445
 25 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 450 455 460
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser
 465 470 475 480
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 485 490 495
 30 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe
 500 505 510
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 515 520 525
 35 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 530 535 540
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 545 550 555 560
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 565 570 575
 40 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 580 585

45 <210> 813
 <211> 570
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> TSC043 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv OKT3-M (Micromet variante anti-CD3, véase también patente de EE.UU. 7.635.472), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano y Ck(YAE) humano

55 <400> 813
 Asp Ile Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
 20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 5 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 10 100 105 110
 Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Val Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Val Asp Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser
 130 135 140
 15 Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys
 145 150 155 160
 Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser
 165 170 175
 Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser
 20 180 185 190
 Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser
 195 200 205
 Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 210 215 220
 25 Gln Gln Trp Ser Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
 225 230 235 240
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 245 250 255
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 30 260 265 270
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 275 280 285
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 290 295 300
 35 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 305 310 315 320
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 325 330 335
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 40 340 345 350
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 355 360 365
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 370 375 380
 45 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 385 390 395 400
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 405 410 415
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 50 420 425 430
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 435 440 445
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser
 450 455 460
 55 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 465 470 475 480
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe
 485 490 495
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

500 505 510
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 515 520 525
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 5 530 535 540
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 545 550 555 560
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 565 570

10

<210> 814

<211> 584

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> TSC049 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv HD37 (anti-CD19), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano(ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano y CH1 IgG1 humano

20

<400> 814

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

25

20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro

50 55 60

30

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

65 70 75 80

Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr

85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly

35

100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Gln

115 120 125

Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser

130 135 140

40

Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp

145 150 155 160

Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

165 170 175

Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys

45

180 185 190

Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met

195 200 205

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

210 215 220

50

Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser

245 250 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala

55

260 265 270

Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

275 280 285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

290 295 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 305 310 315 320
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 325 330 335
 5 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 340 345 350
 Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 355 360 365
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 10 370 375 380
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 385 390 395 400
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 405 410 415
 15 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 420 425 430
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 435 440 445
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 20 450 455 460
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 465 470 475 480
 Ser Pro Gly Lys Ser Arg Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 485 490 495
 25 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 500 505 510
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 515 520 525
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 30 530 535 540
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 545 550 555 560
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 565 570 575
 35 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
 580

<210> 815

40 <211> 577

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> TSC050 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv 2H7 (anti-CD20), SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano(ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano y CH1 IgG1 humano

<400> 815

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

85 90 95
 Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Asp Gly Gly Gly Ser Gly
 100 105 110
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Gln Ala Tyr Leu Gln Gln
 5 115 120 125
 Ser Gly Ala Glu Ser Val Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys
 130 135 140
 Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val Lys
 10 145 150 155 160
 Gln Thr Pro Arg Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly
 165 170 175
 Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu
 180 185 190
 Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu
 15 195 200 205
 Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Val Val Tyr Tyr
 210 215 220
 Ser Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Thr Thr Thr Val
 20 225 230 235 240
 Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
 245 250 255
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu
 260 265 270
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 25 275 280 285
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 290 295 300
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 30 305 310 315 320
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 325 330 335
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala
 340 345 350
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 35 355 360 365
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 370 375 380
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 40 385 390 395 400
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 405 410 415
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 420 425 430
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 45 435 440 445
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 450 455 460
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Ala
 50 465 470 475 480
 Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
 485 490 495
 Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
 500 505 510
 Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
 55 515 520 525
 Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
 530 535 540
 Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
 545 550 555 560

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
 565 570 575
 Val

5

<210> 816
 <211> 573
 <212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> TSC051 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv P2C2 (anti-CD79), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano(ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano y CH1 IgG1 humano

15

<400> 816

Asp Ile Val Met Ile Gln Asp Glu Leu Ser Asn Pro Val Ser Ser Gly
 1 5 10 15
 Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Asp Lys
 20 20 25 30
 Glu Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Met Ser Met Arg Glu Ser Gly Val Ser
 50 55 60
 25 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Glu Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Lys Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu
 85 90 95
 Val Glu Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 30 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
 115 120 125
 Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu Thr
 130 135 140
 35 Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Phe Ser
 145 150 155 160
 Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met Gly
 165 170 175
 Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Arg
 180 185 190
 40 Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Leu
 195 200 205
 Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Thr
 210 215 220
 45 Trp Ser Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ser
 225 230 235 240
 Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 245 250 255
 Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 260 265 270
 50 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 275 280 285
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 290 295 300
 55 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 305 310 315 320
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 325 330 335
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys

340 345 350
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 355 360 365
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 5 370 375 380
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 385 390 395 400
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 405 410 415
 10 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 420 425 430
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 435 440 445
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 15 450 455 460
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Ala Ser Thr Lys Gly
 465 470 475 480
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 485 490 495
 20 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 500 505 510
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 515 520 525
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 25 530 535 540
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 545 550 555 560
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
 565 570

30

<210> 817

<211> 580

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> TSC052 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv 5D5 (anti-cMet), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano(ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano y CH1 IgG1 humano

40

<400> 817

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Val Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Thr

45 20 25 30

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

35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

50 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Thr Ser Val Lys Ala Asp Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Ala Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu

55 100 105 110

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala

130 135 140

Ser Val Lys Met Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 145 150 155 160
 Trp Leu His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 165 170 175
 5 Gly Met Ile Asp Pro Ser Asn Ser Asp Thr Arg Phe Asn Pro Asn Phe
 180 185 190
 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Asn Val Asp Arg Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 195 200 205
 Met Leu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Ala Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 10 210 215 220
 Ala Thr Tyr Gly Ser Tyr Val Ser Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 225 230 235 240
 Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr
 245 250 255
 15 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser
 260 265 270
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 275 280 285
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 20 290 295 300
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 305 310 315 320
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 325 330 335
 25 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr
 340 345 350
 Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 355 360 365
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 30 370 375 380
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 385 390 395 400
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 405 410 415
 35 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 420 425 430
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 435 440 445
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 40 450 455 460
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470 475 480
 Ser Arg Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
 485 490 495
 45 Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
 500 505 510
 Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
 515 520 525
 Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
 50 530 535 540
 Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
 545 550 555 560
 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
 565 570 575
 55 Asp Lys Lys Val
 580

<210> 818

<211> 588
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> TSC053 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv G19-4 (anti CD3), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano(ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano y Ck(YAE) humano

<400> 818

10 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Ile Val Asn Trp Leu Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
 15 35 40 45
 Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Leu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 20 Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly
 25 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr
 130 135 140
 Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile
 145 150 155 160
 30 Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
 165 170 175
 Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg
 180 185 190
 35 Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 195 200 205
 Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ala Asn Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
 210 215 220
 Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly
 225 230 235 240
 40 Thr Lys Leu Val Thr Lys Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys
 245 250 255
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro
 260 265 270
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 275 280 285
 45 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 290 295 300
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 305 310 315 320
 50 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 325 330 335
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala
 340 345 350
 Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 355 360 365
 55 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 370 375 380
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 385 390 395 400

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 405 410 415
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 420 425 430
 5 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 435 440 445
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 450 455 460
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 10 465 470 475 480
 Lys Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
 485 490 495
 Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
 500 505 510
 15 Tyr Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
 515 520 525
 Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys
 530 535 540
 Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
 20 545 550 555 560
 Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
 565 570 575
 Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 580 585

25

<210> 819

<211> 853

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> TSC064 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv G19-4 (anti-CD3), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano, CH3 IgG1 humano, Ck(YAE) humano, conector H75 y scFv Met021 (anti-c-Met)

35

<400> 819

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 40 20 25 30
 Ile Val Asn Trp Leu Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Leu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 45 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
 50 100 105 110
 Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr
 130 135 140
 55 Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile
 145 150 155 160
 Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
 165 170 175
 Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg

180 185 190
 Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 195 200 205
 Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ala Asn Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
 5 210 215 220
 Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly
 225 230 235 240
 Thr Lys Leu Val Thr Lys Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys
 245 250 255
 10 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 260 265 270
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 275 280 285
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 15 290 295 300
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 305 310 315 320
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 325 330 335
 20 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 340 345 350
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 355 360 365
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 25 370 375 380
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 385 390 395 400
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 405 410 415
 30 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 420 425 430
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 435 440 445
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 35 450 455 460
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 465 470 475 480
 Lys Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
 485 490 495
 40 Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
 500 505 510
 Tyr Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
 515 520 525
 Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys
 45 530 535 540
 Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
 545 550 555 560
 Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
 565 570 575
 50 Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Gln Arg His Asn
 580 585 590
 Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn
 595 600 605
 Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
 55 610 615 620
 Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Asn
 625 630 635 640
 Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Glu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 645 650 655

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 660 665 670
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 675 680 685
 5 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Val Thr Pro
 690 695 700
 Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
 705 710 715 720
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 10 725 730 735
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 740 745 750
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Tyr
 755 760 765
 15 Asp Met Leu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 770 775 780
 Ser Tyr Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Leu Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
 785 790 795 800
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 20 805 810 815
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 820 825 830
 Ala Arg Arg Ala Pro Arg Ser Leu Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 835 840 845
 25 Thr Met Val Thr Val
 850

<210> 820

30 <211> 583

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> TSC076 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv OKT3 (anti-CD3), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano(ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano y Ck(YAE) humano

<400> 820

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
 40 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
 20 25 30
 Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 45 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 50 85 90 95
 Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125
 55 Ser Gly Gly Gly Ser Ala Gln Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
 130 135 140
 Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser
 145 150 155 160
 Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly

165 170 175
 Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly
 180 185 190
 Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
 5 195 200 205
 Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
 210 215 220
 Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu
 225 230 235 240
 10 Ile Asn Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 245 250 255
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe
 260 265 270
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 15 275 280 285
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 290 295 300
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 305 310 315 320
 20 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 325 330 335
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val
 340 345 350
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 25 355 360 365
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 370 375 380
 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 385 390 395 400
 30 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 405 410 415
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 420 425 430
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 35 435 440 445
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 450 455 460
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Thr Val
 465 470 475 480
 40 Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
 485 490 495
 Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg
 500 505 510
 Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
 45 515 520 525
 Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
 530 535 540
 Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
 545 550 555 560
 50 Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
 565 570 575
 Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 580

55

<210> 821

<211> 586

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TSC077 comprende: scFv HuM291 (anti-CD3), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano(ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano y Ck(YAE) humano

5

<400> 821

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Ser Tyr
 10 20 25 30
 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr His Tyr Asn Gln Lys Leu
 50 55 60
 15 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Ala Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 20 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
 130 135 140
 25 Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 145 150 155 160
 Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 165 170 175
 Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
 30 180 185 190
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 195 200 205
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 210 215 220
 35 Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
 225 230 235 240
 Glu Ile Lys Arg Thr Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
 245 250 255
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val
 40 260 265 270
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 275 280 285
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 290 295 300
 45 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 305 310 315 320
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 325 330 335
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala
 50 340 345 350
 Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 355 360 365
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 370 375 380
 55 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 385 390 395 400
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 405 410 415
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

420 425 430
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 435 440 445
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 5 450 455 460
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser
 465 470 475 480
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 485 490 495
 10 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe
 500 505 510
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 515 520 525
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 15 530 535 540
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 545 550 555 560
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 565 570 575
 20 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 580 585

<210> 822

25 <211> 586

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> TSC093 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv CRIS7 (anti-CD3), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano(ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano y Ck(YAE) humano

<400> 822

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 35 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser
 20 25 30
 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 40 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
 45 85 90 95
 Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 50 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln
 130 135 140
 Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr
 145 150 155 160
 Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
 55 165 170 175
 Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala
 180 185 190
 Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
 195 200 205

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
 210 215 220
 Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 225 230 235 240
 5 Leu Gln Ile Thr Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
 245 250 255
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val
 260 265 270
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 10 275 280 285
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 290 295 300
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 305 310 315 320
 15 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 325 330 335
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala
 340 345 350
 Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 20 355 360 365
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 370 375 380
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 385 390 395 400
 25 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 405 410 415
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Val Leu Asp Ser
 420 425 430
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 30 435 440 445
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 450 455 460
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser
 465 470 475 480
 35 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 485 490 495
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe
 500 505 510
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 40 515 520 525
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 530 535 540
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 545 550 555 560
 45 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 565 570 575
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 580 585

 50
 <210> 823
 <211> 570
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> TSC094 comprende desde el extremo amino al carboxilo: scFv OKT3-M (Micromet variante anti-CD3),
 bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano(ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano, Ck(YAE) humano

<400> 823
 Asp Ile Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
 5 20 25 30
 Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 10 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 15 100 105 110
 Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Val Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Val Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser
 130 135 140
 20 Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys
 145 150 155 160
 Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser
 165 170 175
 Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser
 25 180 185 190
 Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser
 195 200 205
 Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 210 215 220
 30 Gln Gln Trp Ser Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
 225 230 235 240
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val
 245 250 255
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 35 260 265 270
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 275 280 285
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 290 295 300
 40 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 305 310 315 320
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala
 325 330 335
 Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 45 340 345 350
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 355 360 365
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 370 375 380
 50 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 385 390 395 400
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 405 410 415
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 55 420 425 430
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 435 440 445
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser
 450 455 460

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 465 470 475 480
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe
 485 490 495
 5 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 500 505 510
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 515 520 525
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 10 530 535 540
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 545 550 555 560
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 565 570

15

<210> 824

<211> 586

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> TSC095 comprende desde el extremo amino al carboxilo: BMA031 (anti-TCR) scFv, bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano(ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano, Ck(YAE) humano

25

<400> 824

Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly
 1 5 10 15
 Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Thr Ser
 30 20 25 30
 Tyr Val Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr Lys Tyr Asn Glu Lys
 50 55 60
 35 Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala
 65 70 75 80
 Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val His Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Phe Val Tyr Trp Gly
 40 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln
 130 135 140
 45 Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr
 145 150 155 160
 Cys Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys
 165 170 175
 Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala
 50 180 185 190
 Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe
 195 200 205
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
 210 215 220
 55 Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 225 230 235 240
 Val Glu Ile Lys Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
 245 250 255
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val

260 265 270
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 275 280 285
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 5 290 295 300
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 305 310 315 320
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 325 330 335
 10 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala
 340 345 350
 Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 355 360 365
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 15 370 375 380
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 385 390 395 400
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 405 410 415
 20 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Val Leu Asp Ser
 420 425 430
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 435 440 445
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 25 450 455 460
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser
 465 470 475 480
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 485 490 495
 30 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe
 500 505 510
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 515 520 525
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 35 530 535 540
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 545 550 555 560
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 565 570 575
 40 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 580 585

<210> 825

45 <211> 591

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> TSC096 comprende: scFv HD37 (anti-CD19), bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano (ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano, Ck(YAE) humano

<400> 825

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 55 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30
 Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 5 Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
 85 90 95
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
 100 105 110
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Gln
 10 115 120 125
 Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser
 130 135 140
 Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp
 145 150 155 160
 15 Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 165 170 175
 Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys
 180 185 190
 Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
 20 195 200 205
 Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 210 215 220
 Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 225 230 235 240
 25 Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser
 245 250 255
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
 260 265 270
 Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 30 275 280 285
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 290 295 300
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 305 310 315 320
 35 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 325 330 335
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 340 345 350
 Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 40 355 360 365
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 370 375 380
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 385 390 395 400
 45 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 405 410 415
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 420 425 430
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 50 435 440 445
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 450 455 460
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 465 470 475 480
 55 Ser Pro Gly Lys Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
 485 490 495
 Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
 500 505 510
 Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val

515 520 525
 Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln
 530 535 540
 Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser
 5 545 550 555 560
 Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
 565 570 575
 Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 580 585 590

10

<210> 826

<211> 583

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> TSC097 comprende desde el extremo amino al carboxilo: 4C04 (anti-RON) scFv, bisagra SCC-P IgG1 humana, CH2 IgG1 humano(ADCC/CDC nulo), CH3 IgG1 humano y Ck(YAE) humano

20

<400> 826

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

Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp

25

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
 20 25 30
 35 40 45

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

30

Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Ser Phe Lys Ile Asp Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Asn Thr Pro Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser

35

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile Gln Leu Gln Gln
 100 105 110
 115 120 125

Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Ser Cys
 130 135 140

40

Lys Ala Ser Asp Tyr Thr Leu Thr Asp Phe Tyr Met Asn Trp Val Arg
 145 150 155 160

Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Tyr Pro Gly
 165 170 175

Thr Asp Lys Thr Arg Tyr Asn Glu Lys Phe Arg Asp Lys Ala Ile Leu

45

180 185 190
 Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu
 195 200 205

Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Ala Tyr Tyr
 210 215 220

50

Gly Asn Tyr Val Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr
 225 230 235 240

Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 245 250 255

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe

55

260 265 270
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 275 280 285

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 290 295 300

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 305 310 315 320
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 325 330 335
 5 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val
 340 345 350
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 355 360 365
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 10 370 375 380
 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 385 390 395 400
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 405 410 415
 15 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 420 425 430
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 435 440 445
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 20 450 455 460
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Thr Val
 465 470 475 480
 Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
 485 490 495
 25 Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg
 500 505 510
 Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
 515 520 525
 Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
 30 530 535 540
 Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
 545 550 555 560
 Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
 565 570 575
 35 Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 580

<210> 827

40 <211> 512

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> Molécula de acoplamiento a linfocitos T biespecifica (BiTE) conocida como bsc19x3

<400> 827

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

Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly
 100 105 110
 Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125
 5 Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu
 130 135 140
 Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly
 145 150 155 160
 Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly
 10 165 170 175
 Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr
 180 185 190
 Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu
 195 200 205
 15 Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp
 210 215 220
 Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg
 225 230 235 240
 Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 20 245 250 255
 Ser Ser Gly Gly Gly Ser Asp Ile Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala
 260 265 270
 Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser
 275 280 285
 25 Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro
 290 295 300
 Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr
 305 310 315 320
 Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp
 30 325 330 335
 Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu
 340 345 350
 Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys
 355 360 365
 35 Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Val Glu
 370 375 380
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Val Asp
 385 390 395 400
 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
 40 405 410 415
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Val Ser Tyr Met
 420 425 430
 Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
 435 440 445
 45 Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser
 450 455 460
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
 465 470 475 480
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
 50 485 490 495
 Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys His His His His His His
 500 505 510

55 <210> 828
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Región VH de scFv BMA031 (anti-TCR)

<400> 828

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

<210> 829

<211> 111

25 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Región VL de scFv BMA031 (anti-TCR)

30

<400> 829

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

<210> 830

<211> 246

50 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> scFv BMA031

55

<400> 830

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr

20 25 30
 Val Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 5 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val His Tyr Cys
 85 90 95
 10 Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
 15 130 135 140
 Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys
 145 150 155 160
 Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 165 170 175
 20 Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
 180 185 190
 Gly Val Pro Ala Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
 195 200 205
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 25 210 215 220
 Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
 225 230 235 240
 Glu Ile Lys Ser Ser Ser
 245

30

<210> 831

<211> 119

<212> PRT

35 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Región VH de scFv OKT3-M (anti-CD3)

40 <400> 831

Asp Ile Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

45 Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

50 65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

55 Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 832

<211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Conector OKT3-M

<400> 832
 Val Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 10 1 5 10 15
 Val Asp

15 <210> 833
 <211> 94
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <220>
 <223> Región VL de scFv OKT3-M (anti-CD3)

<400> 833
 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
 25 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30
 Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
 35 40 45
 30 Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Ser Ser
 35 85 90

<210> 834
 <211> 231
 40 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> scFv OKT3-M

45 <400> 834
 Asp Ile Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
 50 20 25 30
 Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 55 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110
 Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Val Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Val Asp Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser
 5 130 135 140
 Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys
 145 150 155 160
 Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser
 165 170 175
 10 Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser
 180 185 190
 Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser
 195 200 205
 Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 15 210 215 220
 Gln Gln Trp Ser Ser Ser Ser
 225 230

20 <210> 835
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <220>
 <223> Región VH de scFv HuM291 (anti-CD3)

<400> 835
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 30 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Ser Tyr
 20 25 30
 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 35 Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr His Tyr Asn Gln Lys Leu
 50 55 60
 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 40 85 90 95
 Ala Arg Ser Ala Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

45
 <210> 836
 <211> 112
 <212> PRT
 50 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> Región VL de scFv HuM291 (anti-CD3)

55 <400> 836
 Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
 1 5 10 15
 Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser
 20 25 30

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

<210> 837

<211> 247

15 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> scFv HuM291

20

<400> 837

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Ser Tyr
 20 25 30
 25 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr His Tyr Asn Gln Lys Leu
 50 55 60
 30 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Ala Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 35 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
 130 135 140
 40 Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 145 150 155 160
 Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 165 170 175
 Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
 180 185 190
 45 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 195 200 205
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 210 215 220
 50 Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
 225 230 235 240
 Glu Ile Lys Arg Thr Ser Ser
 245

55 <210> 838

<211> 105

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ck humano mutado DAE

<400> 838

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

20 <210> 839

<211> 105

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Ck humano mutado MAE

<400> 839

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

<210> 840

45 <211> 105

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> Ck humano mutado SAE

<400> 840

55 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Ser Phe Tyr
 20 25 30
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

50 55 60
 Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 5 85 90 95
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 100 105

<210> 841
 10 <211> 105
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 15 <223> FAE humano mutado

<400> 841
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15
 20 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Phe Phe Tyr
 20 25 30
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 25 50 55 60
 Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95
 30 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 100 105

<210> 842
 <211> 105
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Ck L29E mutado

40 <400> 842
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Glu Leu Asn Asn Phe Tyr
 45 20 25 30
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60
 50 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 55 100 105

<210> 843
 <211> 105
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ck L29K mutado

5

<400> 843

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Lys Leu Asn Asn Phe Tyr

10 20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

50 55 60

15 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu

20 100 105

<210> 844

<211> 98

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CH1 V68E mutado

30 <400> 844

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Glu Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

40 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val

45

<210> 845

<211> 98

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> CH1 V68K mutado

<400> 845

55 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Lys Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 5 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val

10

<210> 846
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Conector CH3-CH1 o conector CH3-Ck

<400> 846

20 Lys Ser Arg
1

<210> 847

<211> 5

25 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Conector CH3-CH1

30

<400> 847

Gly Gly Gly Ser Ser
1 5

35 <210> 848

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40 <220>

<223> Conector CH3-CH1

<400> 848

Ser Tyr Ser Pro Asn Ser

45 1 5

<210> 849

<211> 8

<212> PRT

50 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Conector CH3-CH1

55 <400> 849

Ser Ser Leu Asn Thr Pro Asn Ser

1 5

<210> 850

<211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> conector CH3-Ck

<400> 850
 Gly Gly Gly Ser Arg
 10 1 5

<210> 851
 <211> 7
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> conector CH3-Ck

20 <400> 851
 Ser Tyr Ser Pro Asn Ser Arg
 1 5

<210> 852
 25 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 30 <223> conector CH3-Ck

<400> 852
 Ser Ser Leu Asn Thr Pro Asn Ser Arg
 1 5

35 <210> 853
 <211> 1806
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> TSC145 (Cris7 scFv-bisagra-CH2-CH3-GGGSS conector-CH1)

<400> 853

45 atggaagcac cagcgagct tctctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 caggctcagc tgggtcagtc tggggcgga gtggtgcagc ctggcggtc actgaggctg 120
 tctgcaagg ctctggcta caccttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 180
 cctggaagg gtctggaatg gattgatac attaatccta gcagtgcta tactaattac 240
 aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgagaca aatccaagag cacagcctc 300

50 ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtgc acggcccaa 360
 gtccactatg attacaacgg gttccttac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct 420
 agcgtggcg gaggtctgg ggtggcgga tccggagtg gtgctctgc acaagacatc 480
 cagatgacct agtctcaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 540
 tgcagtgcca gctcaagtgt aagtacatg aactgttacc agcagaagcc cggcaaggcc 600

55 cccaaaagat ggattatga ctcatcaaaa ctggcttctg gactccctgc tcgctcagt 660
 ggcagtggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagattc 720
 gccacttatt actgccagca gtggagtctg aaccaccca cgttcggagg ggggaccaag 780
 ctacaaatta cacgctcagc tgagccaaa tctctgaca aaactcacac atgccaccg 840
 tgcccagcac ctgaagccgc ggtgacacc tcagctctcc tctccccc aaaaccaag 900

gacaccctca tgatctccc gaccctgag gtcacatgcg tgggtgga cgtgagccac 960
 gaagaccctg aggtcaagtt caactggtag gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 1020
 acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 1080
 ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggcg tacgctgcg cggctccaa caaagccctc 1140
 5 ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa gccaagggc agccccgaga accacaggtg 1200
 tacaccctgc ccccatccc ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1260
 gtcaaaggct tctatccaag cgacatgccc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1320
 aacaactaca agaccacgcc tccgtgctg gactccgacg gctcctctt cctctacagc 1380
 aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctatg ctccgtgatg 1440
 10 catgaggctc tgcacaacca ctacacgag aagagcctct cctgtctcc gggtagggga 1500
 ggctcctcag cctcaccaca gggccatcg gtctcccc tggaccctc ctccaagagc 1560
 acctctgggg gcacagcggc ctctggctgc ctgtcaagg actactccc cgagccgggt 1620
 acggtgctgt ggaactcagg ccgccctgacc agcggcgtgc acacctccc ggctgccta 1680
 cagctctcag gactctact cctcagcagc gtggtagccg tgcctccag cagctgggc 1740
 15 acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa 1800
 gtttga 1806

<210> 854

<211> 1809

20 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TSC146 (Cris7 scFv-bisagra-CH2-CH3-SYSPNS conector-CH1)

25

<400> 854

atggaagcac cagcgcagct tctctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgt 60
 caggtccagc tgggtcagtc tggggcgga gtggtcagc ctggcggtc actgaggctg 120
 tctgcaagg ctctggcta caccttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 180
 30 cctggaagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 240
 aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 300
 ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtc acggcccaa 360
 gtccactatg attacaacgg gttccttac tggggccaag ggactccgt cactgtctct 420
 agcgtggtg gagggtctgg ggtggcgga tccggaggtg gtggctctc acaagacatc 480
 35 cagatgacc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 540
 tgcagtgcca gctcaagtgt aagtacatg aactgttacc agcagaagcc cggcaaggcc 600
 cccaaaagat ggattatga ctcatccaaa ctggctctg gactcctgc tgcctcagt 660
 ggtagtgggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagattc 720
 gccacttat actgcagca gtggagtctg aaccaccca cgctcggagg ggggaccaag 780
 40 ctacaaatta cacgctcgag tgagccaaa tcttctgaca aaactcacac atgccaccg 840
 tgcccagcag ctgaagccgc ggggtgcacc tcagtcttc tctcccc aaacccaag 900
 gacaccctca tgatctccc gaccctgag gtcacatgcg tgggtgga cgtgagccac 960
 gaagaccctg aggtcaagtt caactggtag gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 1020
 acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 1080
 45 ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggcg tacgctgcg cggctccaa caaagccctc 1140
 ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa gccaagggc agccccgaga accacaggtg 1200
 tacaccctgc ccccatccc ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1260
 gtcaaaggct tctatccaag cgacatgccc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1320
 aacaactaca agaccacgcc tccgtgctg gactccgacg gctcctctt cctctacagc 1380
 50 aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctatg ctccgtgatg 1440
 catgaggctc tgcacaacca ctacacgag aagagcctct cctgtctcc gggtagttac 1500
 agcccgaact ctgctccac caaggcca tcggtcttc cctggcacc ctctccaag 1560
 agcactctg ggggacagc ggcctgggc tgcctgtca aggactact ccccagacc 1620
 gtgacgggtg cgtggaactc aggcgcctg accagggcg tgcacacct cccggctgtc 1680
 55 ctacagtct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagctg 1740
 ggcaccaga cctacatctg caactgaaat cacaagcca gcaacacaa ggtggacaag 1800
 aaagttga 1809

<210> 855

<211> 1815
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> TSC147 (Cris7 scFv-bisagra-CH2-CH3-SSLNTPNS conector-CH1)

<400> 855

```

atggaagcac cagcgcagct tctctcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt    60
10 caggctcagc tgggtcagtc tggggcgga gtggtgcagc ctggcggtc actgaggctg    120
tctgcaagg ctctggcta caccttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc    180
cctggaagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgcta tactaattac    240
aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc    300
ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtc acggcccaaa    360
15 gtccactatg attacaacgg gtttcctac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct    420
agcgtggcg gaggtctgg ggtggcgga tccggagtg gtgctctgc acaagacatc    480
cagatgacct agtctcaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt cacctagacc    540
tgcagtcca gctcaagtgt aagtacatg aactgttacc agcagaagcc cggcaaggcc    600
cccaaaagat ggattatga ctcatcaaaa ctggctctg gagtccctgc tcgctcagt    660
20 ggcagtgggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc    720
gccacttatt actgccagca gtggagctgt aaccaccca cgctcggagg ggggaccaag    780
ctacaaatta cacgctcgag tgagccaaa tctctgaca aaactcacac atgccaccg    840
tgcccagcac ctgaagccg ggtgcaccg tcagtctcc tctccccc aaaaccaag    900
gacaccctca tgatctccc gaccctgag gtcacatgcg tgggtgga cgtgagccac    960
25 gaagaccctg aggtcaagt caactggtac gtggacggcg tggagtgca taatgccaag    1020
aaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggcagcgt cctcaccgtc    1080
ctgaccagg actggctgaa tggcaaggcg tacgctgag cggtctcaa caaagccctc    1140
ccagcccca tcgagaaaac catctcaaaa gcaaaggcg agccccgaga accacaggtg    1200
tacaccctgc cccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg    1260
30 gtcaaaggct tctatcaag cgacatgcc gtggagtgag agagcaatgg gcagccggag    1320
aaactaca agaccagcc tccctgctg gactccgacg gctcctctt cctctacagc    1380
aagctcaccg tggacaagag cagggtggcag caggggaacg tcttctatg ctccgtgatg    1440
catgaggctc tgcacaacca ctacagcag aagagcctct ccctgtctc ggttcttc    1500
ctgaatacac cgaactctg ctccaacaag ggccatcgg tctccccct gcaccctcc    1560
35 tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggtgccc tggtaagga ctactcccc    1620
gagccggtga cgtgtctgt gaactcagg gccctgacca gcggcgtgca cacctcccc    1680
gctgtctact agtctcagg actctactcc ctacagcagc tggtagcct gccctccagc    1740
agctgggca ccagacctc catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg    1800
gacaagaaag ttgta
    1815
    
```

40 <210> 856
 <211> 1842
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> TSC148 (HD37 scFv-bisagra-CH2-CH3-GGSR conector-Ck)

<400> 856

```

50 atggaagcac cagcgcagct tctctcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt    60
gacattgic tgaccaatc tccagctct ttggctgtgt cttagggca gaggccacc    120
atctcctgca aggcagcca aagtgtgat tatgatggtg atagttatt gaactgtac    180
caacagattc caggacagcc accaaactc ctatctatg atgcaccaa ttagtttt    240
gggatccac ccaggttag tggcagtggt tctgggacag actcaccct caacatcat    300
55 cctgtggaga aggtgtagc tgaacatc cactgccagc aaagtactga gtagcctgg    360
acgttcgtg gaggcacaa gctgaaatc aaagtggtg gtggttcggg cgtggtggg    420
tcgggtggcg gcggagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctgggctga gctggtgagg    480
cctgggtcct cagtgaagt ttctgcaag gcttctggct atgcattcag tagctactgg    540
atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtctgagt ggattggaca gatttgcct    600
    
```

ggagatggtg atactaacta caatgaaaag ttaagggta aagccactct gactgcagac 660
 gaatctcca gcacagccta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctgcggtc 720
 tatttctgtg caagacggga gactacgacg gtaggccgtt attactatgc tatggactac 780
 tggggtaag gaacctcagt caccgtctcc tgcagtgagc ccaaatcttc tgacaaaact 840
 5 cacacatgcc caccgtgcc agcacctgaa gccgagggtg caccgtcagt ctctcttc 900
 ccccaaaaac ccaaggacac cctcatgac tcccgacc ctgaggtcac atgcgtggtg 960
 gtggacgtga gccacgaaga cctgaggtc aagtcaact ggtacgtgga cggcgtggag 1020
 gtgcataatg ccaagacaaa gccgaggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 1080
 agcgtctca ccgtctgca ccaggactgg ctgaatggca aggcgtacgc gtgcgaggtc 1140
 10 tccaacaaag ccctccagc ccccatcgag aaaacatct ccaaagccaa agggcagccc 1200
 cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc 1260
 agcctgacct ccctgtcaa aggtcttat ccaagcgaca tgcctgtgga gtgggagagc 1320
 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctccc tgctggactc cgacggctcc 1380
 ttctctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtctc 1440
 15 tcatgtccg tgatcatga ggctctcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg 1500
 tctccgggtg gcgaggctc caggactgtg gctgcacct ctgtctcat ctcccgcca 1560
 tctgatgagc agtgaatc tggaaactcc tctgtgtg gctgtctgaa ttactctat 1620
 cccagagagg ccaaagtaca gtgaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 1680
 gagagtcca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag cgagctgacg 1740
 20 ctgagcaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgct cgaagtcac ccatcaggc 1800
 ctgagctgc ccgtcacaaa gagcttaac aggggagagt ga 1842

<210> 857

<211> 1848

25 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TSC149 (HD37 scFv-bisagra-CH2-CH3-SYSPNSR conector-Ck)

30

<400> 857

atggaagcac cagcgcagct tctctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 gacattgtgc tgaccaatc tccagctct ttggctgtg ctctagggca gagggccacc 120
 atctcctgca agccagcca aagtgtgat tatgatggtg atagtattt gaactgttac 180
 35 caacagatc caggacagcc acccaaacct ctcatctatg atgcatccaa ttagtttct 240
 gggatccac ccaggtttag tggcagtggt tctgggacag actcaccct caacatccat 300
 cctgtggaga aggtggatg tgcaacctat cactgccagc aaagtactga ggatccgtg 360
 acgttcggtg gaggaccaa gctggaatc aaaggtggcg gtggttcggg cgggtgtggg 420
 tccgggtgag cgggagtag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctgtgtgag 480
 40 cctgggtctc cagtgaagat ttctgcaag gcttctggt atgcatcag tagctactgg 540
 atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtctgagt ggattggaca gattggcct 600
 ggagatggtg atactaacta caatgaaaag ttaagggta aagccactct gactgcagac 660
 gaatctcca gcacagccta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctgcggtc 720
 tatttctgtg caagacggga gactacgacg gtaggccgtt attactatgc tatggactac 780
 45 tggggtaag gaacctcagt caccgtctcc tgcagtgagc ccaaatcttc tgacaaaact 840
 cacacatgcc caccgtgcc agcacctgaa gccgagggtg caccgtcagt ctctcttc 900
 ccccaaaaac ccaaggacac cctcatgac tcccgacc ctgaggtcac atgcgtggtg 960
 gtggacgtga gccacgaaga cctgaggtc aagtcaact ggtacgtgga cggcgtggag 1020
 gtgcataatg ccaagacaaa gccgaggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 1080
 50 agcgtctca ccgtctgca ccaggactgg ctgaatggca aggcgtacgc gtgcgaggtc 1140
 tccaacaaag ccctccagc ccccatcgag aaaacatct ccaaagccaa agggcagccc 1200
 cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc 1260
 agcctgacct ccctgtcaa aggtcttat ccaagcgaca tgcctgtgga gtgggagagc 1320
 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctccc tgctggactc cgacggctcc 1380
 55 ttctctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtctc 1440
 tcatgtccg tgatcatga ggctctcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg 1500
 tctccgggta gttacagccc gaactctagg actgtggctg caccatctgt ctctcttc 1560
 ccgcatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgct gctgaattac 1620
 ttatctcca gagaggccaa agtacagtg aaggtggata acgcctcca atcgggtaac 1680

tcccaggaga gtgccacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcgag 1740
 ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgctgcga agtcacccat 1800
 cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtga 1848

- 5 <210> 858
- <211> 1854
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <223> TSC150 (HD37 scFv-bisagra-CH2-CH3-SSLNTPNSR conector-Ck)

<400> 858

atggaagcac cagcgcagct tctctcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 15 gacattgic tgaccaatc tccagctct ttggctgtg ctctagggca gagggccacc 120
 atctcctgca aggcagcca aagtgtgat tatgatggg atagtattt gaactgtac 180
 caacagattc caggacagcc acccaaacct ctcatctatg atgcaccaa tctagttct 240
 gggatcccac ccaggtttag tggcagtggt tctgggacag actcaccct caacatccat 300
 cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgccagc aaagtactga gcatccgtgg 360
 20 acgttcggtg gaggcaccia gctgaaatc aaaggtggcg gtggttcggg cggtggggg 420
 tccgggtggcg gcggagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg 480
 cctgggtcct cagtgaagat ttctgcaag gcttctggct atgcattcag tagctactgg 540
 atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtctgagt ggattggaca gatttgcct 600
 ggagatggg atactaacta caatggaag ttcaaggta aagcactct gactgcagac 660
 25 gaatctcca gcacagcta catgcaact agcagcctag catctgagga ctctgcggtc 720
 tatttctgtg caagacggga gactacgagc gtaggccgtt attactatgc tatggactac 780
 tgggtgcaag gaacctcagt caccgtctcc tgcagtgagc ccaaatttc tgacaaaact 840
 cacacatgcc caccgtgcc agcacctgaa gccgagggtg caccgtcagt ctctcttc 900
 cccccaaaac ccaaggacac cctcatgac tccgggacc ctgaggtcac atgcgtggtg 960
 30 gtggacgtga gccacgaaga cctgaggtc aagtccaact ggtacgtgga cggcgtggag 1020
 gtgcataatg ccaagacaaa gccgaggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 1080
 agcgtctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggcgtacgc gtgcggtc 1140
 tccaacaaag cctcccagc ccccatcag aaaacctct ccaaagcaa agggcagccc 1200
 cgagaaccac aggtgtacac cctgcccga tcccgggatg agctgacca gaaccaggtc 1260
 35 agcctgacct gcctggtaaa aggtctctat ccaagcgaca tgcctgga gtgggagagc 1320
 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgctcccg tctggactc cgacggctcc 1380
 ttctctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaactctc 1440
 tcatgctccg tgatcatga ggctctcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg 1500
 tctccgggtt ctccctgaa tacaccgaac tctaggactg tggctgcacc atctgtctc 1560
 40 atctcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgtgt gtgcctgctg 1620
 aattactct atccagaga ggcaaaagta cagtgaagg tggataacgc cctccaatcg 1680
 ggtaactccc aggagagtg cacaagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 1740
 agcagctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 1800
 acccatcagg gcctgagctc gccctcaca aagagctca acaggggaga gtga 1854

- 45 <210> 859
- <211> 581
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 50 <220>
- <223> TSC145 (Cris7 scFv-bisagra-CH2-CH3-GGSS conector-CH1)

<400> 859

55 Gln Val Gln Val Gln Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser
 20 25 30
 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe
 5 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
 100 105 110
 10 Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln
 130 135 140
 Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr
 15 145 150 155 160
 Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
 165 170 175
 Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala
 180 185 190
 20 Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
 195 200 205
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
 210 215 220
 Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 25 225 230 235 240
 Leu Gln Ile Thr Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
 245 250 255
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val
 260 265 270
 30 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 275 280 285
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 290 295 300
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 35 305 310 315 320
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 325 330 335
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala
 340 345 350
 40 Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 355 360 365
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 370 375 380
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 45 385 390 395 400
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 405 410 415
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 420 425 430
 50 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 435 440 445
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 450 455 460
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
 55 465 470 475 480
 Gly Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 485 490 495
 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 500 505 510

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 515 520 525
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 530 535 540
 5 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
 545 550 555 560
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 565 570 575
 Val Asp Lys Lys Val
 10 580

 <210> 860
 <211> 582
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> TSC146 (Cris7 scFv-bisagra-CH2-CH3-SYSPNS conector-CH1)

 20 <400> 860
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser
 20 25 30
 25 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe
 30 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
 100 105 110
 35 Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln
 130 135 140
 Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr
 40 145 150 155 160
 Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
 165 170 175
 Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala
 180 185 190
 45 Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
 195 200 205
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 210 215 220
 Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 50 225 230 235 240
 Leu Gln Ile Thr Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
 245 250 255
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val
 260 265 270
 55 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 275 280 285
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 290 295 300
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

305 310 315 320
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 325 330 335
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala
 5 340 345 350
 Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 355 360 365
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 370 375 380
 10 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 385 390 395 400
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 405 410 415
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 15 420 425 430
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 435 440 445
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 450 455 460
 20 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ser Tyr
 465 470 475 480
 Ser Pro Asn Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 485 490 495
 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 25 500 505 510
 Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 515 520 525
 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 530 535 540
 30 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
 545 550 555 560
 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 565 570 575
 Lys Val Asp Lys Lys Val
 35 580

 <210> 861
 <211> 584
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> TSC147 (Cris7 scFv-bisagra-CH2-CH3-SSLNTPNS conector-CH1)

 45 <400> 861
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser
 20 25 30
 50 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe
 55 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln
 130 135 140
 5 Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr
 145 150 155 160
 Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
 165 170 175
 Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala
 10 180 185 190
 Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
 195 200 205
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
 210 215 220
 15 Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 225 230 235 240
 Leu Gln Ile Thr Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
 245 250 255
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val
 20 260 265 270
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 275 280 285
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 290 295 300
 25 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 305 310 315 320
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 325 330 335
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala
 30 340 345 350
 Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 355 360 365
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 370 375 380
 35 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 385 390 395 400
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 405 410 415
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 40 420 425 430
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 435 440 445
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 450 455 460
 45 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ser Ser
 465 470 475 480
 Leu Asn Thr Pro Asn Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 485 490 495
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 50 500 505 510
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 515 520 525
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 530 535 540
 55 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 545 550 555 560
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 565 570 575
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

580

<210> 862

<211> 593

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TSC148 (HD37 scFv-bisagra-CH2-CH3-GGGSR conector-Ck)

10

<400> 862

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

15

20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro

50 55 60

20

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

65 70 75 80

Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr

85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly

25

100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Gln

115 120 125

Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser

130 135 140

30

Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp

145 150 155 160

Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

165 170 175

Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys

35

180 185 190

Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met

195 200 205

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

210 215 220

40

Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser

245 250 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala

260 265 270

45

Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

275 280 285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

290 295 300

50

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

305 310 315 320

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

325 330 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

55

340 345 350

Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

355 360 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

370 375 380

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 385 390 395 400
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 405 410 415
 5 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 420 425 430
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 435 440 445
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 10 450 455 460
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 465 470 475 480
 Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
 485 490 495
 15 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 500 505 510
 Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 515 520 525
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr
 20 530 535 540
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr
 545 550 555 560
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 565 570 575
 25 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 580 585 590
 Glu

30 <210> 863
 <211> 595
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> TSC149 (HD37 scFv-bisagra-CH2-CH3-SYSPNSR conector-Ck)

<400> 863
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 40 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30
 Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 45 Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
 85 90 95
 50 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
 100 105 110
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ser Gln
 115 120 125
 55 Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser
 130 135 140
 Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp
 145 150 155 160
 Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

165 170 175
 Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys
 180 185 190
 Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
 5 195 200 205
 Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 210 215 220
 Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 225 230 235 240
 10 Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser
 245 250 255
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
 260 265 270
 Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 15 275 280 285
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 290 295 300
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 305 310 315 320
 20 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 325 330 335
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 340 345 350
 Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 25 355 360 365
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 370 375 380
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 385 390 395 400
 30 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 405 410 415
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 420 425 430
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 35 435 440 445
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 450 455 460
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 465 470 475 480
 40 Ser Pro Gly Ser Tyr Ser Pro Asn Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
 485 490 495
 Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
 500 505 510
 Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
 45 515 520 525
 Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
 530 535 540
 Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu
 545 550 555 560
 50 Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
 565 570 575
 Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
 580 585 590
 Arg Gly Glu
 55 595

<210> 864

<211> 597

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TSC150 (HD37 scFv-bisagra-CH2-CH3-SSLNTPNSR conector-Ck)

5

<400> 864

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 10 20 25 30
 Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
 50 55 60
 15 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
 85 90 95
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
 20 100 105 110
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Gln
 115 120 125
 Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser
 130 135 140
 25 Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp
 145 150 155 160
 Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 165 170 175
 Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys
 30 180 185 190
 Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
 195 200 205
 Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 210 215 220
 35 Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 225 230 235 240
 Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser
 245 250 255
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
 40 260 265 270
 Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 275 280 285
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 290 295 300
 45 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 305 310 315 320
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 325 330 335
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 50 340 345 350
 Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 355 360 365
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 370 375 380
 55 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 385 390 395 400
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 405 410 415
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

420 425 430
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 435 440 445
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 5 450 455 460
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 465 470 475 480
 Ser Pro Gly Ser Ser Leu Asn Thr Pro Asn Ser Arg Thr Val Ala Ala
 485 490 495
 10 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 500 505 510
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 515 520 525
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 15 530 535 540
 Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 545 550 555 560
 Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 565 570 575
 20 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 580 585 590
 Phe Asn Arg Gly Glu
 595

 25 <210> 865
 <211> 1800
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 30 <220>
 <223> TSC125 (Cris7 scFv-CH2-CH3-CH1)

 <400> 865
 atggaagcag cagcgagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 35 caggctcagc tgggtcagtc tggggcgga gtggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg 120
 tctgcaagg ctcttgcta caccttact agatctacga tgcactgggt aagcgaggcc 180
 cctggaagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 240
 aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgagaca aatccaagag cacagccttc 300
 ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtgc acggcccaa 360
 40 gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactccctg cactgtctct 420
 agcgtggcg gaggtctgg ggtggcgga tccggaggtg gtggtctgc acaagacatc 480
 cagatgacc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt cacatgacc 540
 tgcagtcca gctcaagtgt aagtacatg aactgttacc agcagaagcc cggcaaggcc 600
 cccaaaagat ggattatga ctcatccaaa ctggctctg gagtccctgc tgcctcagt 660
 45 ggcagtggtt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gctgcagcc cgaagattc 720
 gccacttat actgccagca gtggagctgt aaccaccca cgctcggagg ggggaccaag 780
 ctacaaatta cacgctcgag tgagcccaa tctctgaca aaactcacac atgccaccg 840
 tgcccagcag ctgaagccg gggcgcaccg tcagtcttc tctccccc aaaaccaag 900
 gacacctca tgatctccc gaccctgag gtcacatgcg tgggtgga cgtgagccac 960
 50 gaagacctg aggtcaagt caactgttac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 1020
 acaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggcagcgt cctaccgctc 1080
 ctgaccagg actggctgaa tggcaaggcg tacgctgctg cgtctccaa caaagccctc 1140
 ccagcccca tgagaaaac catctccaaa gcaaaggcg agcccggaga accacaggtg 1200
 tacacctgc cccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagct gacctgctg 1260
 55 gtaaaaggt tctatccaag cgacatgcc gtggagtgg agagcaatgg gcagccggag 1320
 aacaactaca agaccacgcc tccgtgctg gactccgacg gctccttct cctctacagc 1380
 aagctaccg tggacaagag cagggtggcag caggggaacg tcttctatg ctccgtgatg 1440
 catgaggctc tgcacaacca ctacagcag aagagcctct cctgtctcc gggtaaatct 1500
 agagcctcca ccaagggccc atcgtcttc cccctggcac cctcctcaa gacacctct 1560

gggggcacag cggccctggg ctgctgtgc aaggactact tccccgagcc ggtgacggtg 1620
 tcgtggaact caggcgcctt gaccagcggc gtgcacacct tcccggtgt cctacagtcc 1680
 tcaggactct actccctcag cagcgtgggt accgtgccct ccagcagctt gggcaccag 1740
 acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttaga 1800

5

<210> 866
 <211> 1785
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> TSC157 (Cris7 scFv-IgA2UH-CH2-CH3-CH1)

<400> 866

15 atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 caggtccagc tgggtcagtc tggggcgga gtggtgcagc ctggcgggtc actgaggctg 120
 tcctgcaagg ctcttggtta cacctttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 180
 cctggaagg gctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 240
 aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 300
 20 ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtc acggcccaa 360
 gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct 420
 agcgggtggc gagggtctgg ggggtggcga tccggaggtg gtggctctgc acaagacatc 480
 cagatgacct agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 540
 tgcagtgcca gctcaagtgt aagtacatg aactggtagc agcagaagcc cggcaaggcc 600
 25 cccaaaagat ggattatga ctatccaaa ctggctctg gagtccctgc tcgctcagt 660
 ggcagtgggt ctgggaccga ctatacctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 720
 gccactatt actgcagca gtggagctgt aaccaccca cgttcggagc ggggaccaag 780
 ctacaaatta cagcctcag cccccacct ccccatgcc caccgtgcc agcacctgaa 840
 gccgagggtg caccgtcagt ctctcttc cccccaaac ccaaggacac cctcatgatc 900
 30 tcccgacct ctgaggtcac atgcgtggg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 960
 aagtcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 1020
 gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg 1080
 ctgaatggca aggcgtacg gtgcgcggtc tccaacaaa cctcccagc ccccatcgag 1140
 aaacctatc ccaatgcaa agggcagcc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1200
 35 tcccggtatg agctgaccaa gaaccaggc agcctgacct gcctggtaaa aggtctctat 1260
 ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1320
 acgctcccg tctgggactc cgacggctcc ttctctct acagcaagct caccgtggac 1380
 aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtctc tcatgctccg tgatgcatga ggcttgac 1440
 aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tctcgggta aatctagagc ctccaccaag 1500
 40 ggccatcgg tctccccct ggcacctcc tccaagagca cctctgggg cacagcggcc 1560
 ctgggtgccc tggtaagga ctactccc gagccggta cgggtcgtg gaactcaggc 1620
 gccctgacca gcggcgtgca cacttccc gctgtctac agtctcagg actctactcc 1680
 ctacagcagc tggtagcgt gccctcagc agcttggca ccagaccta catctgcaac 1740
 gtaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaaag ttga 1785

45

<210> 867
 <211> 1815
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> TSC158 (Cris7 scFv-IgG1miniUH-CH2-CH3-CH1)

<400> 867

55 atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 caggtccagc tgggtcagtc tggggcgga gtggtgcagc ctggcgggtc actgaggctg 120
 tcctgcaagg ctcttggtta cacctttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 180
 cctggaagg gctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 240
 aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 300

ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtgc acggcccaa 360
 gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct 420
 agcgggtggcg gagggtctgg ggggtggcga tccggagggt gtggctctgc acaagacatc 480
 cagatgaccc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 540
 5 tgcagtgcca gctcaagtgt aagtacatg aactggtacc agcagaagcc cggcaaggcc 600
 cccaaaagat ggatttatga ctcatccaaa ctggcttctg gactccctgc tgccttcagt 660
 ggcaatgagt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gctgcagcc cgaagatttc 720
 gccacttatt actgccagca gtggagctgt aaccaccca cgttcggagg ggggaccaag 780
 ctacaaatta cagcctcgag cgagcccaaa tcttctgaca aaactcacac aagcccaccg 840
 10 agcccatgcc caccgtgcc agcacctgaa gccgcgggtg caccgtcagt ctctcttc 900
 ccccaaaac ccaaggacac cctcatgac tcccgacc ctgaggtcac atgcgtggtg 960
 gtggcagtg gcaacgaaga cctgaggtc aagtcaact ggtacgtga cggcgtggag 1020
 gtgcataatg ccaagacaaa gcccggggag gagcagtaca acagcacgta cgtgtgggtc 1080
 agcgtctca ccgtctgca ccaggactgg ctgaatggca aggcgtacgc gtgcgcggtc 1140
 15 tccaacaaag cctcccagc ccccatcgag aaaacctct ccaaagccaa agggcagccc 1200
 cgagaaccac aggtgtacac cctgcccaca tcccggtatg agctgacaa gaaccaggtc 1260
 agcctgacct gcctgtcaa aggtcttat ccaagcgaca tgcctgtga gtgggagagc 1320
 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctccc tgctggactc cgacggctcc 1380
 ttctctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtctc 1440
 20 tcatgtccg tgatcatga ggctctcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg 1500
 tctccgggta aatctagagc ctccaccaag ggcccatcgg tctccccct gccacctcc 1560
 tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggtgccc tggtaagga ctactcccc 1620
 gagccgtga cgtgtctgt gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca cacctccc 1680
 gctgtcctac agtctcagg acttactcc ctacagcagc tggtagcct gccctccagc 1740
 25 agctgggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg 1800
 gacaagaaag ttgga 1815

<210> 868
 <211> 1815

30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> TSC159 (Cris7 scFv-IgG3UH-CH2-CH3-CH1)

35 <400> 868
 atggaagcac cagcgcagct tctctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgt 60
 caggctcagc tgggtcagtc tggggcggga gtggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg 120
 tcttgaagg ctctgggta caccttact agatctacga tgcactgggt aaggcagggc 180
 40 cctggaagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 240
 aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 300
 ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtgc acggcccaa 360
 gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct 420
 agcgggtggcg gagggtctgg ggggtggcga tccggagggt gtggctctgc acaagacatc 480
 45 cagatgaccc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 540
 tgcagtgcca gctcaagtgt aagtacatg aactggtacc agcagaagcc cggcaaggcc 600
 cccaaaagat ggatttatga ctcatccaaa ctggcttctg gactccctgc tgccttcagt 660
 ggcaatgagt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gctgcagcc cgaagatttc 720
 gccacttatt actgccaga gtggagctgt aaccaccca cgttcggagg ggggaccaag 780
 50 ctacaaatta cagcctcgag cgagcccaaa tctagcgaca cacctcccc aagcccacgg 840
 tcccatgcc caccgtgcc agcacctgaa gccgcgggtg caccgtcagt ctctcttc 900
 ccccaaaac ccaaggacac cctcatgac tcccgacc ctgaggtcac atgcgtggtg 960
 gtggcagtg gcaacgaaga cctgaggtc aagtcaact ggtacgtga cggcgtggag 1020
 gtgcataatg ccaagacaaa gcccggggag gagcagtaca acagcacgta cgtgtgggtc 1080
 55 agcgtctca ccgtctgca ccaggactgg ctgaatggca aggcgtacgc gtgcgcggtc 1140
 tccaacaaag cctcccagc ccccatcgag aaaacctct ccaaagccaa agggcagccc 1200
 cgagaaccac aggtgtacac cctgcccaca tcccggtatg agctgacaa gaaccaggtc 1260
 agcctgacct gcctgtcaa aggtcttat ccaagcgaca tgcctgtga gtgggagagc 1320
 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctccc tgctggactc cgacggctcc 1380

```

ftcttctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtctc 1440
tcatgctccg tgatcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctcccctg 1500
tctccgggta aatctagagc ctccaccaag ggcccatcgg tcttccccct ggcaccctcc 1560
tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggtaagga ctactcccc 1620
5 gagccggtga cgggtctgtg gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca cacctcccg 1680
gctgtcttac agtccctcagg actctactcc ctacagcagc tggtagccgt gccctccagc 1740
agctggggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg 1800
gacaagaaag ttgta 1815

10 <210> 869
<211> 2103
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> TSC160 (Cris7 scFv-IgMCH2UH-CH2-CH3-CH1)

<400> 869
atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
20 caggtccagc tgggtcagtc tggggcgga gtggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg 120
tctgcaagg ctctgggta cacctttact agatctacga tgcactgggt aagcagggcc 180
cctggaagg gctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgtcta tactaattac 240
aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 300
ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtc acggccccaa 360
25 gtccactatg attacaacgg gtttcttac tggggccaag ggactccgt cactgtctct 420
agcggtgggc gagggtctgg ggggtggcga tccggagggt gtggtctgc acaagacatc 480
cagatgacc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt cacatgacc 540
tgacgtgcca gctcaaggtg aagtacatg aactggtacc agcagaagcc cggcaaggcc 600
cccaaaagat ggattatga ctcatccaa ctggctctg gactcctgc tgcctcagt 660
30 ggacgtgggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagattc 720
gccacttat actgcccagca gtggagctgt aaccaccca cgttcggagg ggggaccaag 780
ctacaaatta cagcctcag cattgcccag ctgcctccca aagtgcagct ctctgccc 840
ccccgcagc gcttctcgg caacccccg aagtccaagc tcatctgcca ggccacgggt 900
ttcagtcctc ggcagattca ggtctctgg ctgcccaggg ggaagcaggt ggggtctggc 960
35 gtcaccacgg accaggtgca ggctgaggcc aaagagtctg ggcccacgac ctacaaggtg 1020
accagcacac tgaccatca agagagcgc tggctcagcc agagcatgtt cacctgccgc 1080
gtggatcaca gggcctgac ctccagcag aatgcgtct ccatgagtgt cccctgcca 1140
ccgtgccag cacctgaagc cgcgggtgca ccgtcagtct tctcttccc ccaaaaacc 1200
aaggacacc tcatgatctc ccgacccct gaggtcacat gcgtggtgt ggacgtgagc 1260
40 cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc 1320
aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtgtcag cgtcctcacc 1380
gtcctgcacc aggactgct gaatggcaag gcgtacgct gcgcggtctc caacaaagcc 1440
ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag 1500
gtgtacacc tgcctccatc ccgggatgag ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc 1560
45 ctggtcaaag gcttctatcc aagcagatc gccgtggagt gggagagcaa tggcagccg 1620
gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt ctctctac 1680
agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgtccctg 1740
atgcatgagg ctctgcacaa cactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1800
tctagagcct ccaccaagg cccatcgtc tccccctgg cacctctctc caagagcacc 1860
50 tctgggggca cagcggcctt gggctgctg gtcaaggact acttccccga gccgggtgacg 1920
gtgtctgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccgcg tctctacag 1980
tctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgacctgc cctccagcag ctgggcacc 2040
cagacctaca tctcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagtt 2100
tga 2103

55 <210> 870
<211> 1821
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

```

<220>

<223> TSC161 (HD37 scFv-IgA2UH-CH2-CH3-Ck)

5 <400> 870

```

atggaagcac cagcgagct tcttctcct ctgctactct ggctcccaga taccaccggt    60
gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc    120
atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttattt gaactggtag    180
caacagattc caggacagcc acccaaaact ctcactatg atgcatccaa tctagtttct    240
10 gggatcccac ccaggtttag tggcagtggt tctgggacag acttcaccct caacatccat    300
cctgtggaga aggtggatgc tgcaacatc cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg    360
acgttcggtg gaggcaccaa gctggaatc aaaggtggcg gtggttcggg cgggtgtggg    420
tcgggtggcg gcgagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg    480
cctgggtcct cagtgaagat ttctgcaag gcttctggct atgcattcag tagctactgg    540
15 atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtcttgagt ggattggaca gatttggcct    600
ggagatggtg atactaacta caatggaaag ttcaagggta aagccactct gactgcagac    660
gaatctcca gcacagccta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctcggtc    720
tatttctgtg caagacggga gactacgacg gtaggccgtt attactatgc tatggactac    780
tggggtaag gaacctcagt caccgtctcc tcgagcccc cacctcccc atgccaccg    840
20 tgcccagcac ctgaagccgc gggtgaccg tcagtcttcc tcttcccc aaacccaag    900
gacacctca tgatctccc gacctgag gtcacatgcg tgggtgtgga cgtgagccac    960
gaagaccctg aggtcaagt caactggtag gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag    1020
acaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggcagcgt cctcaccgtc    1080
ctgaccagg actgctgaa tggcaaggcg tacgctgctg cggctccaa caaagccctc    1140
25 ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa gccaagggc agccccgaga accacaggtg    1200
tacaccctgc cccatccc ggatgagctg accaagaacc aggtcagct gacctgcctg    1260
gtcaaaggct tctatccaag cgactgcgc gtggagtgag agagcaatgg gcagccggag    1320
aaacaactca agaccagcc tccgtgctg gactccgacg gctccttct cctctacagc    1380
aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctatg ctccgtgatg    1440
30 catgaggctc tgcacaacca ctacgcag aagagcctct ccctgtctc ggtaaatct    1500
agaactgtgg ctgaccatc tgcttcatc ttccgcat ctgatgagca gttgaaatct    1560
ggaactgcct ctgtgtgtg cctgctgaat tacttctatc ccagagaggc caaagtacag    1620
tggaagggtg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgccac agagcaggac    1680
agcaaggaca gacctacag cctgacagc gagctgacg tgagcaaagc agactacgag    1740
35 aaacacaag tctacgctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaag    1800
agcttcaaca ggggagagtg a                                     1821
    
```

<210> 871

<211> 1851

40 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TSC162 (HD37 scFv-IgG1miniUH-CH2-CH3-Ck)

45

<400> 871

```

atggaagcac cagcgagct tcttctcct ctgctactct ggctcccaga taccaccggt    60
gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc    120
atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttattt gaactggtag    180
50 caacagattc caggacagcc acccaaaact ctcactatg atgcatccaa tctagtttct    240
gggatcccac ccaggtttag tggcagtggt tctgggacag acttcaccct caacatccat    300
cctgtggaga aggtggatgc tgcaacatc cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg    360
acgttcggtg gaggcaccaa gctggaatc aaaggtggcg gtggttcggg cgggtgtggg    420
tcgggtggcg gcgagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg    480
55 cctgggtcct cagtgaagat ttctgcaag gcttctggct atgcattcag tagctactgg    540
atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtcttgagt ggattggaca gatttggcct    600
ggagatggtg atactaacta caatggaaag ttcaagggta aagccactct gactgcagac    660
gaatctcca gcacagccta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctcggtc    720
tatttctgtg caagacggga gactacgacg gtaggccgtt attactatgc tatggactac    780
    
```

tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc tcgagcgagc ccaaatcttc tgacaaaact 840
 cacacaagcc caccgagccc atgccaccg tgcccagcac ctgaagccgc ggggtcaccg 900
 tcagtctcc tcttcccc aaaaccaag gacacctca tgatctccc gacctctgag 960
 gtcacatcg tgggtggtga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagt caactggtac 1020
 5 tgggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 1080
 acgtaccgtg tggtagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggcg 1140
 tacgctgctg cggctctcaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa 1200
 gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc cccatcccc ggatgagctg 1260
 accaagaacc aggtcagcct gacctgctg gtcaaaggct tctatccaag cgacatcgcc 1320
 10 gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1380
 gactccgacg gctcctct cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1440
 caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgag 1500
 aagagcctct cctgtctcc ggttaaatct agaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 1560
 ttcccgcat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgtgtgtg cctgctgaat 1620
 15 tacttctatc ccagagagc caaagtacag tgaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 1680
 aactcccagg agagtgcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 1740
 gagctgacgc tgagcaaacg agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 1800
 catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaag agctcaaca ggggagagt a 1851

20 <210> 872
 <211> 1851
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> TSC163 (HD37 scFv-IgG3UH-CH2-CH3-Ck)

<400> 872
 atggaagcac cagcgcagct tcttctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 30 gacattgtgc tgaccaatc tccagctct ttggctgtgt ctctaggga gaggccacc 120
 atctcctgca aggcagcca aagtgtgat tatgatggtg atagtattt gaactggtac 180
 caacagattc caggacagcc acccaaacct ctcatctatg atgcatcaa tctagttct 240
 gggatcccac ccaggtttg tggcagtggt tctgggacag acttcaccct caacatccat 300
 cctgtggaga aggtggatgc tgaacctat cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg 360
 35 acgtcgggtg gaggaccaa gctgaaatc aaaggtggcg gtggttcggg cgggtggtgg 420
 tcgggtggcg gcggagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg 480
 cctgggtcct cagtgaagt ttctgcaag gctctggct atgcattcag tagctactgg 540
 atgaaactgg tgaagcagag gcctggacag ggtcttgagt ggattggaca gattggcct 600
 ggagatggtg atactaacta caatggaaa ttcaagggtg aagccactct gactcagac 660
 40 gaatctcca gcacagccta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctgcggtc 720
 tatttctgtg caagacggga gactacgacg gtaggccgtt attactatgc tatggactac 780
 tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc tcgagcgagc ccaaatctag cgacacacct 840
 ccccaagcc cacggtcccc atgccaccg tgcccagcac ctgaagccgc ggggtcaccg 900
 tcagtctcc tcttcccc aaaaccaag gacacctca tgatctccc gacctctgag 960
 45 gtcacatcg tgggtggtga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagt caactggtac 1020
 tgggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 1080
 acgtaccgtg tggtagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggcg 1140
 tacgctgctg cggctctcaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa 1200
 gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc cccatcccc ggatgagctg 1260
 50 accaagaacc aggtcagcct gacctgctg gtcaaaggct tctatccaag cgacatcgcc 1320
 gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1380
 gactccgacg gctcctct cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1440
 caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgag 1500
 aagagcctct cctgtctcc ggttaaatct agaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 1560
 55 ttcccgcat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgtgtgtg cctgctgaat 1620
 tacttctatc ccagagaggc caaggtacag tgaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 1680
 aactcccagg agagtgcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 1740
 gagctgacgc tgagcaaacg agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 1800
 catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaag agctcaaca ggggagagt a 1851

<210> 873
 <211> 2139
 <212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> TSC164 (HD37 scFv-IgMCH2UH-CH2-CH3-Ck)

10 <400> 873
 atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctaggca gagggccacc 120
 atctcctgca aggccagcca aagtgtgat tatgatggtg atagtattt gaactgttac 180
 caacagattc caggacagcc acccaaaact ctcatctatg atgcatcaa ttagtttct 240
 15 gggatccac ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300
 cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgccagc aaagtactga ggatccgtgg 360
 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaatc aaaggtggcg gtggttcggg cgggtgtggg 420
 tcgggtggcg gcggagctag ccaggttcag ctgcagcagt ctggggctga gctggtgagg 480
 cctgggtcct cagtgaagat ttctgcaag gcttctggct atgattcag tagctactgg 540
 20 atgaactggg tgaagcagag gcctggacag ggtctgagt ggattggaca gatttggcct 600
 ggagatggtg atactaacta caatggaaag ttcaagggta aagccactct gactgcagac 660
 gaatctcca gcacagcta catgcaactc agcagcctag catctgagga ctctgcggtc 720
 tatttctgtg caagcggga gactacgacg gtaggccgtt attactatgc tatggactac 780
 tgggtcaag gaacctcagt caccgtctcc tcgagcattg ccgagctgcc tccaaagtg 840
 25 agcgtcttcg tcccaccccg cgacggcttc ttgggcaacc cccgcaagtc caagctcatc 900
 tgccaggcca cgggtttcag tccccggcag attcaggtgt cctggctgcg cgaggggaag 960
 caggtggggg ctggcgtcac caccgaccag gtgcaggctg aggccaaaga gtctgggccc 1020
 acgacctaca aggtgaccag cacactgacc atcaaagaga gcgactggct cagccagagc 1080
 atgttcacct gccgctgga tcacaggggc ctgaccttc agcagaatgc gtctccatg 1140
 30 agtgtcccct gccaccctg cccagcacct gaagccgagg gtgcaccgtc agtcttctc 1200
 ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctccgga ccctgagggt cacatgctg 1260
 gtgggtggac tgagccacga agaccctgag gtcaagtca actggtactg ggacggcgtg 1320
 gagggtcata atgccaagac aaagccgagg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 1380
 gtcagcgtcc tcaccgtcct gaccaggac tggctgaatg gcaaggcgtg cgcgtgcgcg 1440
 35 gtctccaaca aagccctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1500
 ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatccggg atgagctgac caagaaccag 1560
 gtcagcctga cctgctggt caaaggctc tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag 1620
 agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 1680
 tccttctcc tctacagaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1740
 40 ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1800
 ctgtctccgg gtaaatctag aactgtggtc gcaccatctg tcttcatct cccgcatct 1860
 gatgagcagt tgaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaatta ctctatccc 1920
 agagaggcca aagtacagt gaaggtgat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 1980
 agtccacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcga gctgacgctg 2040
 45 agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgag aagtcacca tcagggcctg 2100
 agctcgcccg tcacaaagag cttaacagg ggagagtga 2139

<210> 874
 <211> 579
 <212> PRT

50 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> TSC125 (Cris7 scFv-CH2-CH3-CH1)

55 <400> 874
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser

20 25 30
 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 5 50 55 60
 Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 10 Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln
 15 130 135 140
 Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr
 145 150 155 160
 Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
 165 170 175
 20 Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala
 180 185 190
 Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
 195 200 205
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
 25 210 215 220
 Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 225 230 235 240
 Leu Gln Ile Thr Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
 245 250 255
 30 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val
 260 265 270
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 275 280 285
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 35 290 295 300
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 305 310 315 320
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 325 330 335
 40 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala
 340 345 350
 Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 355 360 365
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 45 370 375 380
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 385 390 395 400
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 405 410 415
 50 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 420 425 430
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 435 440 445
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 55 450 455 460
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser
 465 470 475 480
 Arg Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
 485 490 495

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
 500 505 510
 Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
 515 520 525
 5 Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
 530 535 540
 Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
 545 550 555 560
 Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
 10 565 570 575
 Lys Lys Val

<210> 875
 15 <211> 574
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 20 <223> TSC157 (Cris7 scFv-IgA2UH-CH2-CH3-CH1)

<400> 875
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 25 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser
 20 25 30
 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 30 50 55 60
 Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 35 Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln
 40 130 135 140
 Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr
 145 150 155 160
 Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
 165 170 175
 45 Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala
 180 185 190
 Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
 195 200 205
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
 50 210 215 220
 Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 225 230 235 240
 Leu Gln Ile Thr Arg Ser Ser Pro Pro Pro Pro Cys Pro Pro Cys
 245 250 255
 55 Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 260 265 270
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 275 280 285
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

290 295 300
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 305 310 315 320
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 5 325 330 335
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn
 340 345 350
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 355 360 365
 10 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 370 375 380
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 385 390 395 400
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 15 405 410 415
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 420 425 430
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 435 440 445
 20 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 450 455 460
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Ala Ser Thr Lys
 465 470 475 480
 Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
 25 485 490 495
 Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
 500 505 510
 Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
 515 520 525
 30 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
 530 535 540
 Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
 545 550 555 560
 Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
 35 565 570

<210> 876

<211> 584

<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> TSC158 (Cris7 scFv-IgG1miniUH-CH2-CH3-CH1)

45 <400> 876

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser

20 25 30

50 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe

55 65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln
 130 135 140
 5 Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr
 145 150 155 160
 Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
 165 170 175
 Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala
 10 180 185 190
 Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
 195 200 205
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
 210 215 220
 15 Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 225 230 235 240
 Leu Gln Ile Thr Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
 245 250 255
 Thr Ser Pro Pro Ser Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
 20 260 265 270
 Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 275 280 285
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 290 295 300
 25 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 305 310 315 320
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 325 330 335
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 30 340 345 350
 Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 355 360 365
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 370 375 380
 35 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 385 390 395 400
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 405 410 415
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 40 420 425 430
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 435 440 445
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 450 455 460
 45 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 465 470 475 480
 Ser Pro Gly Lys Ser Arg Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 485 490 495
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 50 500 505 510
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 515 520 525
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 530 535 540
 55 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 545 550 555 560
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 565 570 575
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

580

<210> 877

<211> 584

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TSC159 (Cris7 scFv-IgG3UH-CH2-CH3-CH1)

10

<400> 877

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser

15 20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

20 Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly

25 100 105 110

Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln

130 135 140

30 Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr

145 150 155 160

Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys

165 170 175

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala

35 180 185 190

Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr

195 200 205

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr

210 215 220

40 Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys

225 230 235 240

Leu Gln Ile Thr Arg Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Thr Pro Pro

245 250 255

Pro Ser Pro Arg Ser Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala

45 260 265 270

Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

275 280 285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

290 295 300

50 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

305 310 315 320

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

325 330 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

55 340 345 350

Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

355 360 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

370 375 380

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 385 390 395 400
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 405 410 415
 5 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 420 425 430
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 435 440 445
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 10 450 455 460
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 465 470 475 480
 Ser Pro Gly Lys Ser Arg Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 485 490 495
 15 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 500 505 510
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 515 520 525
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 20 530 535 540
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 545 550 555 560
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 565 570 575
 25 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
 580

<210> 878
 <211> 680
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> TSC160 (Cris7 scFv-IgMCH2UH-CH2-CH3-CH1)

35 <400> 878
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser
 40 20 25 30
 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 45 Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
 50 100 105 110
 Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln
 130 135 140
 55 Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr
 145 150 155 160
 Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
 165 170 175
 Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala

180 185 190
 Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
 195 200 205
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
 5 210 215 220
 Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 225 230 235 240
 Leu Gln Ile Thr Arg Ser Ser Ile Ala Glu Leu Pro Pro Lys Val Ser
 245 250 255
 10 Val Phe Val Pro Pro Arg Asp Gly Phe Phe Gly Asn Pro Arg Lys Ser
 260 265 270
 Lys Leu Ile Cys Gln Ala Thr Gly Phe Ser Pro Arg Gln Ile Gln Val
 275 280 285
 Ser Trp Leu Arg Glu Gly Lys Gln Val Gly Ser Gly Val Thr Thr Asp
 15 290 295 300
 Gln Val Gln Ala Glu Ala Lys Glu Ser Gly Pro Thr Thr Tyr Lys Val
 305 310 315 320
 Thr Ser Thr Leu Thr Ile Lys Glu Ser Asp Trp Leu Ser Gln Ser Met
 325 330 335
 20 Phe Thr Cys Arg Val Asp His Arg Gly Leu Thr Phe Gln Gln Asn Ala
 340 345 350
 Ser Ser Met Ser Val Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
 355 360 365
 Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 25 370 375 380
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 385 390 395 400
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 405 410 415
 30 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 420 425 430
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 435 440 445
 Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 35 450 455 460
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 465 470 475 480
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 485 490 495
 40 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 500 505 510
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 515 520 525
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 45 530 535 540
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 545 550 555 560
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 565 570 575
 50 Ser Pro Gly Lys Ser Arg Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 580 585 590
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 595 600 605
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 55 610 615 620
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 625 630 635 640
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 645 650 655

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 660 665 670
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
 675 680

5

<210> 879
 <211> 586
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> TSC161 (HD37 scFv-IgA2UH-CH2-CH3-Ck)

<400> 879

15 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30
 Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
 20 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 25 Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
 85 90 95
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
 100 105 110
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Gln
 30 115 120 125
 Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser
 130 135 140
 Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp
 145 150 155 160
 35 Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 165 170 175
 Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys
 180 185 190
 Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
 40 195 200 205
 Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 210 215 220
 Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 225 230 235 240
 45 Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Pro Pro Pro Pro
 245 250 255
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val
 260 265 270
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 50 275 280 285
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 290 295 300
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 305 310 315 320
 55 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 325 330 335
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala
 340 345 350
 Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

355 360 365
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 370 375 380
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 5 385 390 395 400
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 405 410 415
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 420 425 430
 10 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 435 440 445
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 450 455 460
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser
 15 465 470 475 480
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 485 490 495
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe
 500 505 510
 20 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 515 520 525
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 530 535 540
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 25 545 550 555 560
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 565 570 575
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 580 585
 30
 <210> 880
 <211> 596
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> TSC162 (HD37 scFv-IgG1miniUH-CH2-CH3-Ck)
 <400> 880
 40 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30
 Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
 45 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 50 Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
 85 90 95
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
 100 105 110
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Gln
 55 115 120 125
 Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser
 130 135 140
 Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp
 145 150 155 160

Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 165 170 175
 Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys
 180 185 190
 5 Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
 195 200 205
 Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 210 215 220
 Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 10 225 230 235 240
 Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser
 245 250 255
 Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Cys Pro Pro Cys Pro
 260 265 270
 15 Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 275 280 285
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 290 295 300
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 20 305 310 315 320
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 325 330 335
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 340 345 350
 25 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys
 355 360 365
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 370 375 380
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 30 385 390 395 400
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 405 410 415
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 420 425 430
 35 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 435 440 445
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 450 455 460
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 40 465 470 475 480
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro
 485 490 495
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 500 505 510
 45 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 515 520 525
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 530 535 540
 Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 50 545 550 555 560
 Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 565 570 575
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 580 585 590
 55 Asn Arg Gly Glu
 595

<210> 881

<211> 596

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> TSC163 (HD37 scFv-IgG3UH-CH2-CH3-Ck)

<400> 881

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 10 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30
 Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
 15 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
 85 90 95
 20 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
 100 105 110
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Gln
 115 120 125
 Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser
 25 130 135 140
 Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp
 145 150 155 160
 Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 165 170 175
 30 Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys
 180 185 190
 Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
 195 200 205
 Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 35 210 215 220
 Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 225 230 235 240
 Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser
 245 250 255
 40 Ser Asp Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Ser Pro Cys Pro Pro Cys Pro
 260 265 270
 Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 275 280 285
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 45 290 295 300
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 305 310 315 320
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 325 330 335
 50 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 340 345 350
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys
 355 360 365
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 55 370 375 380
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 385 390 395 400
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 405 410 415

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 420 425 430
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 435 440 445
 5 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 450 455 460
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 465 470 475 480
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro
 10 485 490 495
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 500 505 510
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 515 520 525
 15 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 530 535 540
 Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 545 550 555 560
 Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 20 565 570 575
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 580 585 590
 Asn Arg Gly Glu
 595
 25
 <210> 882
 <211> 692
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> TSC164 (HD37 scFv-IgMCH2UH-CH2-CH3-Ck)
 <400> 882
 35 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30
 Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
 40 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 45 Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
 85 90 95
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
 100 105 110
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Gln
 50 115 120 125
 Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser
 130 135 140
 Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp
 145 150 155 160
 55 Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 165 170 175
 Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys
 180 185 190
 Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met

195 200 205
 Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 210 215 220
 Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 5 225 230 235 240
 Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ser Ile Ala Glu Leu
 245 250 255
 Pro Pro Lys Val Ser Val Phe Val Pro Pro Arg Asp Gly Phe Phe Gly
 260 265 270
 10 Asn Pro Arg Lys Ser Lys Leu Ile Cys Gln Ala Thr Gly Phe Ser Pro
 275 280 285
 Arg Gln Ile Gln Val Ser Trp Leu Arg Glu Gly Lys Gln Val Gly Ser
 290 295 300
 Gly Val Thr Thr Asp Gln Val Gln Ala Glu Ala Lys Glu Ser Gly Pro
 15 305 310 315 320
 Thr Thr Tyr Lys Val Thr Ser Thr Leu Thr Ile Lys Glu Ser Asp Trp
 325 330 335
 Leu Ser Gln Ser Met Phe Thr Cys Arg Val Asp His Arg Gly Leu Thr
 340 345 350
 20 Phe Gln Gln Asn Ala Ser Ser Met Ser Val Pro Cys Pro Pro Cys Pro
 355 360 365
 Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 370 375 380
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 25 385 390 395 400
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 405 410 415
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 420 425 430
 30 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 435 440 445
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys
 450 455 460
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 35 465 470 475 480
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 485 490 495
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 500 505 510
 40 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 515 520 525
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 530 535 540
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 45 545 550 555 560
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 565 570 575
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro
 580 585 590
 50 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 595 600 605
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Tyr Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 610 615 620
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 55 625 630 635 640
 Ser Ala Thr Glu Gln Asp Ser Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 645 650 655
 Glu Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 660 665 670

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
675 680 685
Asn Arg Gly Glu
690