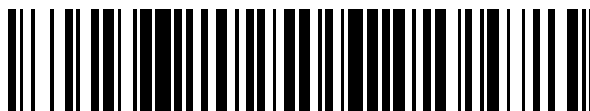


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 255**

51 Int. Cl.:

C07K 16/32 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.08.2011 PCT/EP2011/064407**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.02.2012 WO2012022814**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2011 E 11746252 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2606070**

54 Título: **Anticuerpos para el receptor del factor de crecimiento epidérmico 3 (HER3)**

30 Prioridad:

20.08.2010 US 375408 P

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

28.06.2017

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**ELIS, WINFRIED;
ETTENBERG, SETH;
GARNER, ANDREW PAUL;
HAUBST, NICOLE;
KUNZ, CHRISTIAN CARSTEN SILVESTER y
REISINGER SPRAGUE, ELIZABETH ANNE**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 620 255 T3

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

DESCRIPCIÓN

Anticuerpos para el receptor del factor de crecimiento epidérmico 3 (HER3)

Campo de la divulgación

5 Esta divulgación se refiere, en términos generales, a anticuerpos o fragmentos de los mismos que interactúan con la familia de receptores HER, por ejemplo, el receptor HER3. En particular, se refiere a anticuerpos o fragmentos de los mismos que reconocen un epítipo conformacional del receptor HER (por ejemplo, HER3), el cual comprende residuos a partir de ambos dominios 2 y 4 que dan como resultado la inhibición de la transducción de señales tanto dependiente del ligando como independiente del ligando. La divulgación también se refiere a anticuerpos y fragmentos de los mismos que se enlazan a los receptores HER (por ejemplo, el receptor HER3) de una manera concurrente con un ligando (por ejemplo, neuregulina), mientras que previenen la activación de la transducción de señales inducida por el ligando.

Antecedentes de la divulgación

15 El receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 3 (ErbB3, también conocido como HER3) es una cinasa de proteína tirosina receptora y pertenece a la subfamilia de cinasas de proteína tirosina receptoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que también incluye EGFR (HER1, ErbB1), HER2 (ErbB2, Neu), y HER4 (ErbB4) (Plowman y colaboradores (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 87: 4905-4909; Kraus y colaboradores (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 86: 9193-9197; y Kraus y colaboradores (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 90: 2900-2904). Como el receptor del factor de crecimiento epidérmico prototípico, el receptor HER3 transmembrana consiste en un dominio de enlace a ligando extracelular (ECD), un dominio de dimerización dentro del ECD, un dominio transmembrana, un dominio de tipo cinasa de proteína tirosina intracelular (TKD), y un dominio de fosforilación C-terminal. A diferencia de los otros miembros de la familia HER, el dominio de cinasa de HER3 exhibe una actividad de cinasa intrínseca muy baja.

25 Los ligandos neuregulina 1 (NRG) o neuregulina 2 se enlazan al dominio extracelular de HER3 y activan la senda de señalización mediada por el receptor mediante la promoción de la dimerización con otros compañeros de dimerización, tales como HER2. La heterodimerización da como resultado la activación y transfosforilación del dominio intracelular de HER3, y es un medio no solamente para la diversificación de la señal, sino también para la amplificación de la señal. En adición, la heterodimerización de HER3 también se puede presentar en ausencia de ligandos activadores, y esto se denomina comúnmente como activación de HER3 independiente del ligando. Por ejemplo, cuando HER2 se expresa en altos niveles como un resultado de la amplificación genética (por ejemplo, en cáncer de mama, pulmón, ovario o gástrico), se pueden formar dímeros de HER2/HER3 espontáneos. En esta situación, el HER2/HER3 se considera como el dímero de señalización de ErbB más activo y, por consiguiente, es altamente transformante.

35 Se ha encontrado un aumento de HER3 en varios tipos de cáncer, tales como cánceres de mama, de pulmón, gastrointestinal y pancreático. El documento WO 2007/077028 A2 divulga anticuerpos anti-HER3 humanos dirigidos al dominio extracelular de HER3. Es interesante que se ha demostrado una correlación entre la expresión de HER2/HER3 y la progresión desde una etapa no invasiva hasta una etapa invasiva (Alimandi y colaboradores (1995) Oncogene 10: 1813-1821; DeFazio y colaboradores (2000) Cancer 87: 487-498; Naidu y colaboradores (1988) Br. J. Cancer 78: 1385-1390). De conformidad con lo anterior, se necesitan agentes que interfieran con la señalización mediada por HER3.

40 Resumen de la divulgación

45 La divulgación se basa en el descubrimiento de proteínas que se enlazan a antígeno (por ejemplo, anticuerpos o fragmentos de los mismos) que se enlazan a un epítipo conformacional del receptor HER3, el cual comprende residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 y el dominio 4 de HER3. Este enlace de los anticuerpos o fragmentos de los mismos con el dominio 2 y el dominio 4 estabiliza el receptor HER3 en una conformación inactiva o cerrada, de tal manera que se inhiba la activación de HER3. De una manera sorprendente, el enlace de los anticuerpos o fragmentos de los mismos con este epítipo conformacional bloquea las sendas de señalización de HER3 tanto dependiente del ligando (por ejemplo, neuregulina), como independiente del ligando. Adicionalmente, la inhibición de la señalización inducida por el ligando mediada por el anticuerpo se presenta sin bloquear el enlace del ligando (es decir, tanto el ligando como el anticuerpo pueden enlazarse a HER3) presumiblemente debido a que HER3 no puede experimentar las reconfiguraciones conformacionales requeridas para la activación.

La invención en su sentido más amplio es como se define en las reivindicaciones independientes

El anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal, un

- anticuerpo quimérico, un anticuerpo humanizado y un anticuerpo sintético. La unión de un anticuerpo de acuerdo con un aspecto de la invención puede estabilizar el receptor HER3 en un estado inactivo, de tal manera que un ligando HER3 pueda unirse concurrentemente a un sitio de enlazamiento del ligando en el receptor HER3. En una realización, la unión del ligando HER3 al sitio de unión al ligando falla en inducir un cambio conformacional en el receptor HER3 a un estado activo. En otra realización, la unión del ligando HER3 al sitio de unión al ligando falla en activar la transducción de señales. De acuerdo con un aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o fragmento del mismo que se une a un epítipo conformacional del receptor HER3, en donde el epítipo conformacional comprende residuos de aminoácidos 265-277, 315 (del dominio 2), 571, 582-584, 596-597, 600-602, 609-615 (del dominio 4) del receptor HER3 de SEQ ID NO: 1. En una realización, la VH del anticuerpo o fragmento del mismo se une a al menos uno de los siguientes residuos de HER3: Asn266, Lys267, Leu268, Thr269, Gln271, Glu273, Pro274, Asn275, Pro276, His277, Asn315, Asp571, Pro583, His584, Ala596, Lys597. En una realización, la VL del anticuerpo o fragmento del mismo se une a al menos uno de los siguientes residuos de HER3: Tyr265, Lys267, Leu268, Phe270, Gly582, Pro583, Lys597, Ile600, Lys602, Glu609, Arg611, Pro612, Cys613, His614, Glu615.
- En una realización, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o fragmento del mismo que reconoce un epítipo conformacional del primer receptor HER3, en donde la unión del anticuerpo o fragmento del mismo al primer receptor HER3 en ausencia de un ligando del receptor HER3 reduce la formación independiente del ligando de un complejo de proteína de primer receptor HER3-segundo receptor HER3 en una célula que expresa el primer receptor HER3 y el segundo receptor HER3. En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo estabiliza el primer receptor HER3 en un estado inactivo de tal manera que el primer receptor HER3 falla en dimerizar con el segundo receptor HER3 para formar un primer complejo de proteína primer receptor HER3-segundo receptor HER3. En una realización, la falla en la formación de un complejo de proteína de primer receptor HER3-segundo receptor HER3 previene la activación de la transducción de señales. En una realización, la unión del anticuerpo o fragmento del mismo al receptor HER3 en ausencia de un ligando HER3 reduce la formación dependiente de un ligando de un complejo de proteína HER2-HER3 en una célula que expresa HER2 y HER3. En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo estabiliza el receptor HER3 en un estado inactivo de tal manera que el receptor HER3 falla en dimerizar con el receptor HER2 para formar un complejo de proteína HER2-HER3. En una realización, la falla para formar un complejo de proteína HER2-HER3 impide la activación de la transducción de señales. En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo estabiliza el receptor HER3 en estado inactivo de tal manera que el receptor HER3 puede dimerizar todavía con HER2, pero forma un complejo de proteína HER2-HER3 inactivo. En una realización, la formación de un complejo de proteína HER2-HER3 inactivo evita la activación de la transducción de señales.
- En una realización, la unión del anticuerpo o fragmento del mismo al primer receptor HER3 en presencia de un ligando HER3 reduce la formación dependiente del ligando de un complejo de proteína de primer receptor HER3-segundo receptor HER3 en una célula que expresa el primer receptor HER3 y el segundo receptor HER3. En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo estabiliza el primer receptor HER3 en un estado inactivo de tal manera que el receptor HER3 falla para dimerizar con el segundo receptor HER3 en presencia de un primer ligando HER3 para formar un complejo de proteína de primer receptor HER3-segundo receptor HER3. En una realización, la falta para formar un complejo de proteína de primer receptor HER3-segundo receptor HER3 previene la activación de la transducción de señales. En una realización, el ligando HER se selecciona del grupo que consiste en neuregulina 1 (NRG), neuregulina 2, neuregulina 3, neuregulina 4, betacelulina, factor de crecimiento epidérmico de unión a heparina, epiregulina, factor de crecimiento epidérmico, anfiregulina y factor de crecimiento transformante alfa.
- En una realización, el enlace del anticuerpo o del fragmento del mismo al receptor HER3 en la presencia de un ligando de HER3 reduce la formación de un complejo de proteína de HER2-HER3 dependiente del ligando en una célula que exprese HER2 y HER3. El ligando se selecciona a partir del grupo que consiste en neuregulina 1 (NRG) y neuregulina 2. En una realización, el anticuerpo o el fragmento del mismo estabiliza el receptor HER3 en un estado inactivo, de tal manera que el receptor HER3 fracasa para dimerizarse con el receptor HER2 en la presencia de un ligando de HER3 para formar un complejo de proteína de HER2-HER3. En una realización, el fracaso para formar un complejo de proteína de HER2-HER3 impide la activación de la transducción de señales.
- En una realización, el anticuerpo o el fragmento del mismo inhibe la fosforilación de HER3, como se evalúa mediante el ensayo de fosforilación independiente del ligando de HER3. En una realización, el ensayo de fosforilación independiente del ligando de HER3 utiliza células amplificadas por HER2, en donde las células amplificadas por HER2 son células SK-Br-3.
- En una realización, el anticuerpo o el fragmento del mismo inhibe la fosforilación de HER3, como se evalúa mediante el ensayo de fosforilación dependiente del ligando de HER3. En una realización, el ensayo de fosforilación dependiente del ligando de HER3 utiliza células MCF7 estimuladas con neuregulina (NRG).

El anticuerpo puede tener una disociación (K_D) de cuando menos $1 \times 10^7 M^{-1}$, $10^8 M^{-1}$, $10^9 M^{-1}$, $10^{10} M^{-1}$, $10^{11} M^{-1}$, $10^{12} M^{-1}$, $10^{13} M^{-1}$. En una realización, el anticuerpo o el fragmento del mismo inhibe la fosforilación de HER3, como se mide mediante el enlace *in vitro* al HER3 humano en un ensayo de fosforilación seleccionado a partir del grupo que consiste en fosfo-HER3 y fosfo-Akt.

- 5 En una realización, el anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo para el receptor HER3, es un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo que compite cruzadamente con un anticuerpo descrito en la Tabla 1; un anticuerpo o un fragmento del mismo que interactúa con (por ejemplo, mediante enlace, impedimento estérico, estabilización/ desestabilización, distribución espacial) el mismo epítipo que un anticuerpo descrito en la Tabla 1. En una realización, el anticuerpo o el fragmento del mismo es un anticuerpo monoclonal. En otra realización, el anticuerpo o el fragmento del mismo es un anticuerpo humano o humanizado. En otra realización, el anticuerpo o el fragmento del mismo es un anticuerpo quimérico. En una realización, el anticuerpo o el fragmento del mismo comprende una región constante de cadena pesada humana y una región constante de cadena ligera humana. En una realización, el anticuerpo o el fragmento del mismo es un anticuerpo de una sola cadena. En otra realización, el anticuerpo o el fragmento del mismo es un fragmento Fab. En todavía otra realización, el anticuerpo o el fragmento del mismo es un scFv. En una realización, el anticuerpo o el fragmento del mismo se enlaza tanto al HER3 humano como al HER3 de cinomolgo. En una realización, el anticuerpo o el fragmento del mismo es un isotipo de IgG. En otra realización, el anticuerpo o el fragmento del mismo comprende una estructura en donde se han sustituido aminoácidos en la estructura del anticuerpo a partir de las secuencias VH o VL de la línea germinal humana respectivas.
- 10
- 15
- 20 En una realización, el anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo para HER3 comprende 1, 2, 3, 4, 5, o 6 CDRs calculadas por Kabat o Chotia de cualquiera de los anticuerpos de la Tabla 1.
- En una realización, el anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo para el receptor HER3, comprende una CDR3 de cadena pesada seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 274, SEQ ID NO: 292, SEQ ID NO: 310, SEQ ID NO: 328, SEQ ID NO: 346, y SEQ ID NO: 364.
- 25
- 30 En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 15 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 14, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 % de identidad con las mismas.
- En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 33 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 32, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 % de identidad con las mismas.
- 35
- En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 51 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 50, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 % de identidad con las mismas.
- En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 69 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 68, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 % de identidad con las mismas.
- 40
- En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 87 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 86, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 % de identidad con las mismas.
- En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 105 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 104, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 % de identidad con las mismas.
- 45
- En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 123 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 122, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 % de identidad con las mismas.
- 50
- En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 141 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 140, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 % de identidad con las mismas.

- En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 159 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 158, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 % de identidad con las mismas.
- 5 En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 177 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 176, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 % de identidad con las mismas.
- En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 195 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 194, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 % de identidad con las mismas.
- 10 En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 213 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 212, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 % de identidad con las mismas.
- En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 231 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 230, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 % de identidad con las mismas.
- 15 En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 249 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 248, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 % de identidad con las mismas.
- En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 267 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 266, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 % de identidad con las mismas.
- 20 En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 285 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 284, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 % de identidad con las mismas.
- 25 En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 303 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 302, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 % de identidad con las mismas.
- En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 321 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 320, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 % de identidad con las mismas.
- 30 En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 339 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 338, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 % de identidad con las mismas.
- En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 357 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 356, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 % de identidad con las mismas.
- 35 En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 375 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 374, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 % de identidad con las mismas.
- 40 In one embodiment, the isolated antibody or fragment thereof comprises a variable heavy chain sequence having SEQ ID NO: 493.
- En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo comprende una secuencia de cadena pesada variable que tiene la SEQ ID NO: 493.
- 45 En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo comprende una secuencia de cadena ligera variable que tiene la SEQ ID NO: 494.
- En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo comprende una secuencia de cadena pesada variable que tiene la SEQ ID NO: 493 y una secuencia de cadena ligera variable que tiene la SEQ ID NO: 494.

ES 2 620 255 T3

En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo comprende una región variable de cadena pesada variante que comprende las CDR1, CDR2, y CDR3, en donde la variante tiene cuando menos de uno a cuatro cambios de aminoácidos en una de las CDR1, CDR2, o CDR3.

5 En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 2; CDR2 de la SEQ ID NO: 3; CDR3 de la SEQ ID NO: 4; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 5; CDR2 de la SEQ ID NO: 6; y CDR3 de la SEQ ID NO: 7.

En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 20; CDR2 de la SEQ ID NO: 21; CDR3 de la SEQ ID NO: 22; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 23; CDR2 de la SEQ ID NO: 24; y CDR3 de la SEQ ID NO: 25.

10 En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 38; CDR2 de la SEQ ID NO: 39; CDR3 de la SEQ ID NO: 40; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 41; CDR2 de la SEQ ID NO: 42; y CDR3 de la SEQ ID NO: 43.

15 En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 56; CDR2 de la SEQ ID NO: 57; CDR3 de la SEQ ID NO: 58; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 59; CDR2 de la SEQ ID NO: 60; y CDR3 de la SEQ ID NO: 61.

En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 74; CDR2 de la SEQ ID NO: 75; CDR3 de la SEQ ID NO: 76; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 77; CDR2 de la SEQ ID NO: 78; y CDR3 de la SEQ ID NO: 79.

20 En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 92; CDR2 de la SEQ ID NO: 93; CDR3 de la SEQ ID NO: 94; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 95; CDR2 de la SEQ ID NO: 96; y CDR3 de la SEQ ID NO: 97.

En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 110; CDR2 de la SEQ ID NO: 111; CDR3 de la SEQ ID NO: 112; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 113; CDR2 de la SEQ ID NO: 114; y CDR3 de la SEQ ID NO: 115.

25 En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 128; CDR2 de la SEQ ID NO: 129; CDR3 de la SEQ ID NO: 130; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 131; CDR2 de la SEQ ID NO: 132; y CDR3 de la SEQ ID NO: 133.

30 En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 146; CDR2 de la SEQ ID NO: 147; CDR3 de la SEQ ID NO: 148; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 149; CDR2 de la SEQ ID NO: 150; y CDR3 de la SEQ ID NO: 151.

En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 164; CDR2 de la SEQ ID NO: 165; CDR3 de la SEQ ID NO: 166; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 167; CDR2 de la SEQ ID NO: 168; y CDR3 de la SEQ ID NO: 169.

35 En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 182; CDR2 de la SEQ ID NO: 183; CDR3 de la SEQ ID NO: 184; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 185; CDR2 de la SEQ ID NO: 186; y CDR3 de la SEQ ID NO: 187.

En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 200; CDR2 de la SEQ ID NO: 201; CDR3 de la SEQ ID NO: 202; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 203; CDR2 de la SEQ ID NO: 204; y CDR3 de la SEQ ID NO: 205.

40 En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 218; CDR2 de la SEQ ID NO: 219; CDR3 de la SEQ ID NO: 220; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 221; CDR2 de la SEQ ID NO: 222; y CDR3 de la SEQ ID NO: 223.

45 En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 236; CDR2 de la SEQ ID NO: 237; CDR3 de la SEQ ID NO: 238; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 239; CDR2 de la SEQ ID NO: 240; y CDR3 de la SEQ ID NO: 241.

En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 254; CDR2 de la SEQ ID NO: 255; CDR3 de la SEQ ID NO: 256; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 257; CDR2 de la SEQ ID NO: 258; y CDR3 de la SEQ ID NO: 259.

- En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 272; CDR2 de la SEQ ID NO: 273; CDR3 de la SEQ ID NO: 274; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 275; CDR2 de la SEQ ID NO: 276; y CDR3 de la SEQ ID NO: 277.
- 5 En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 290; CDR2 de la SEQ ID NO: 291; CDR3 de la SEQ ID NO: 292; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 293; CDR2 de la SEQ ID NO: 294; y CDR3 de la SEQ ID NO: 295.
- En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 308; CDR2 de la SEQ ID NO: 309; CDR3 de la SEQ ID NO: 310; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 311; CDR2 de la SEQ ID NO: 312; y CDR3 de la SEQ ID NO: 313.
- 10 En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 326; CDR2 de la SEQ ID NO: 327; CDR3 de la SEQ ID NO: 328; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 329; CDR2 de la SEQ ID NO: 330; y CDR3 de la SEQ ID NO: 331.
- En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 344; CDR2 de la SEQ ID NO: 345; CDR3 de la SEQ ID NO: 346; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 347; CDR2 de la SEQ ID NO: 348; y CDR3 de la SEQ ID NO: 349.
- 15 En una realización, el anticuerpo aislado o fragmento del mismo comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 362; CDR2 de la SEQ ID NO: 363; CDR3 de la SEQ ID NO: 364; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 365; CDR2 de la SEQ ID NO: 366; y CDR3 de la SEQ ID NO: 367.
- 20 En una realización, el fragmento de un anticuerpo que se enlaza a HER3 se selecciona a partir del grupo que consiste en Fab, F(ab₂)', F(ab)₂', scFv, VHH, VH, VL, dAbs.
- En otro aspecto, la invención pertenece a una composición farmacéutica, la cual comprende un anticuerpo o un fragmento, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, la composición farmacéutica comprende además un agente terapéutico adicional, tal como un anticuerpo, una molécula pequeña, un inhibidor de mTOR, o un inhibidor de cinasa PI3. En una realización, la composición farmacéutica comprende el anticuerpo o el fragmento del mismo de la divulgación, y un inhibidor de HER1 que incluye, pero no se limita a, Matuzumab (EMD72000), Erbitux®/Cetuximab, Vectibix®/Panitumumab, mAb 806, Nimotuzumab, Iressa®/Gefitinib, CI-1033 (PD183805), Lapatinib (GW-572016), Tykerb®/Ditosilato de Lapatinib, Tarceva®/Erlotinib HCL (OSI-774), PKI-166, y Tovok®.
- 25 En una realización, la composición farmacéutica comprende el anticuerpo o el fragmento del mismo de la invención, y un inhibidor de HER2 que incluye, pero no se limita a, Pertuzumab, Trastuzumab, MM-111, neratinib, lapatinib o Ditosilato de Lapatinib/Tykerb®.
- 30 En una realización, la composición farmacéutica comprende el anticuerpo o el fragmento del mismo de la invención, y un inhibidor de HER3 que incluye, pero no se limita a, MM-121, MM-111, IB4C3, 2DID12 (U3 Pharma AG), AMG888 (Amgen), AV-203 (Aveo), MEHD7945A (Genentech); moléculas pequeñas que inhiben HER3.
- 35 En una realización, la composición farmacéutica comprende el anticuerpo o el fragmento del mismo de la invención, y un inhibidor de HER4.
- En una realización, la composición farmacéutica comprende el anticuerpo o el fragmento del mismo de la invención, y un inhibidor de cinasa PI3 que incluye, pero no se limita a, GDC 0941 BEZ235, BMK120 y BYL719.
- 40 En una realización, la composición farmacéutica comprende el anticuerpo o el fragmento del mismo de la invención, y un inhibidor de mTOR que incluye, pero no se limita a, Temsirolimus/Torisel®, ridaforolimus/Deforolimus, AP23573, MK8669, everolimus/Affinitor®. En otro aspecto, la invención pertenece al uso de un anticuerpo o de un fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3, seleccionado a partir del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer colo-rectal, cáncer de pulmón, mieloma múltiple, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, osteosarcoma, carcinoma de células escamosas, tumores de vaina de nervios periféricos, schwannoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, glioblastoma, sarcoma de células claras de tejido blando, mesotelioma maligno, neurofibromatosis,
- 45 En una realización, la composición farmacéutica comprende el anticuerpo o el fragmento del mismo de la invención, y un inhibidor de mTOR que incluye, pero no se limita a, Temsirolimus/Torisel®, ridaforolimus/Deforolimus, AP23573, MK8669, everolimus/Affinitor®. En otro aspecto, la invención pertenece al uso de un anticuerpo o de un fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3, seleccionado a partir del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer colo-rectal, cáncer de pulmón, mieloma múltiple, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, osteosarcoma, carcinoma de células escamosas, tumores de vaina de nervios periféricos, schwannoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, glioblastoma, sarcoma de células claras de tejido blando, mesotelioma maligno, neurofibromatosis,
- 50 En una realización, la composición farmacéutica comprende el anticuerpo o el fragmento del mismo de la invención, y un inhibidor de mTOR que incluye, pero no se limita a, Temsirolimus/Torisel®, ridaforolimus/Deforolimus, AP23573, MK8669, everolimus/Affinitor®. En otro aspecto, la invención pertenece al uso de un anticuerpo o de un fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3, seleccionado a partir del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer colo-rectal, cáncer de pulmón, mieloma múltiple, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, osteosarcoma, carcinoma de células escamosas, tumores de vaina de nervios periféricos, schwannoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, glioblastoma, sarcoma de células claras de tejido blando, mesotelioma maligno, neurofibromatosis, cáncer renal, y melanoma.

- En una realización, se proporciona un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 303 y la VL de la SEQ ID NO: 302, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.
- 5 En una realización, se proporciona un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 321 y la VL de la SEQ ID NO: 320, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.
- En una realización, se proporciona un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 339 y la VL de la SEQ ID NO: 338, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.
- 10 En una realización, se proporciona un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 357 y la VL de la SEQ ID NO: 356, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.
- En una realización, se proporciona un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 375 y la VL de la SEQ ID NO: 374, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.
- 15 En una realización, se proporciona un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 15 y la VL de la SEQ ID NO: 14, para utilizarse como un medicamento.
- En una realización, se proporciona un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 33 y la VL de la SEQ ID NO: 32, para utilizarse como un medicamento.
- 20 En una realización, se proporciona un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 51 y la VL de la SEQ ID NO: 50, para utilizarse como un medicamento.
- En una realización, se proporciona un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 69 y la VL de la SEQ ID NO: 68, para utilizarse como un medicamento.
- 25 En una realización, se proporciona un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 87 y la VL de la SEQ ID NO: 86, para utilizarse como un medicamento.
- En una realización, se proporciona un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 105 y la VL de la SEQ ID NO: 104, para utilizarse como un medicamento.
- En una realización, se proporciona un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 123 y la VL de la SEQ ID NO: 122, para utilizarse como un medicamento.
- 30 En una realización, se proporciona un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 141 y la VL de la SEQ ID NO: 140, para utilizarse como un medicamento.
- En una realización, se proporciona un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 159 y la VL de la SEQ ID NO: 158, para utilizarse como un medicamento.
- 35 En una realización, se proporciona un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 177 y la VL de la SEQ ID NO: 176, para utilizarse como un medicamento.
- En una realización, se proporciona un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 195 y la VL de la SEQ ID NO: 194, para utilizarse como un medicamento.
- En una realización, se proporciona un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 213 y la VL de la SEQ ID NO: 212, para utilizarse como un medicamento.
- 40 En una realización, se proporciona un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 231 y la VL de la SEQ ID NO: 230, para utilizarse como un medicamento.
- En una realización, se proporciona un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 249 y la VL de la SEQ ID NO: 248, para utilizarse como un medicamento.
- 45 En una realización, se proporciona un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 267 y la VL de la SEQ ID NO: 266, para utilizarse como un medicamento.
- En una realización, se proporciona un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 285 y la VL de la SEQ ID NO: 284, para utilizarse como un medicamento.

En una realización, se proporciona un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 303 y la VL de la SEQ ID NO: 302, para utilizarse como un medicamento.

En una realización, se proporciona un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 321 y la VL de la SEQ ID NO: 320, para utilizarse como un medicamento.

5 En una realización, se proporciona un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 339 y la VL de la SEQ ID NO: 338, para utilizarse como un medicamento.

En una realización, se proporciona un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 357 y la VL de la SEQ ID NO: 356, para utilizarse como un medicamento.

10 En una realización, se proporciona un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 375 y la VL de la SEQ ID NO: 374, para utilizarse como un medicamento.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: Curvas de MOR10701 SET representativas obtenidas con HER3 humano, de ratón, de rata, y de cinomolgo.

15 Figura 2: Determinación de enlace de células SK-Br-3 mediante titulación FACS.

Figura 3: ELISA de enlace de dominio de HER3.

Figura 4: Mapeo de epítipo de intercambio de hidrógeno-deuterio. A) Los péptidos HER3 ECD recuperados en seguida del análisis HDX-MS se indican mediante líneas punteadas. Los sitios de glicosilación N-enlazados potenciales están resaltados. B) El grado de deuteración relativo observado en los péptidos identificados mediante MS. C) Residuos protegidos mapeados sobre la estructura del cristal de HER3 publicada.

Figura 5: A) Representación superficial de las estructuras del cristal de rayos-X de HER3/MOR09823 y HER3/MOR09825. HER3 (en gris más claro) está en la conformación cerrada, y MOR09823 o MOR09825 (en gris más oscuro) se enlazan a ambos dominios 2 y 4. B) Vista superficial de HER3 a partir de la estructura de HER3/MOR09823 mostrada en una orientación similar a la (A). Se omitió MOR09823 para mayor claridad. C) Estructura de HER3/MOR09823 ilustrada como una estructura de listón, vista en una rotación de 90° a partir de los paneles (A), (B) y (D). D) Una representación de listón de la conformación de HER3 inactivo reconocida por MOR09823 Fab con una vista de acercamiento de la interfase del dominio 2/dominio 4, resaltando los residuos de HER3 que están dentro de 5Å del Fab. E) Determinación de enlace de HER3 Mutante/MOR10703 mediante titulación ELISA.

30 Figura 6: Inhibición de fosforilación de HER3 inducida por el ligando (A) o independiente del ligando (B).

Figura 7: Inhibición de las sendas de señalización corriente abajo dependientes de HER3 en líneas celulares amplificadas por *HER2*.

Figura 8: Impacto de la inhibición de HER3 sobre el crecimiento celular en (A) BT-474 y (B) células MCF7 estimuladas por neurregulina.

35 Figura 9: El efecto de MOR09823 y MOR09825 sobre el enlace de neurregulina a las células MCF7.

Figura 10: Impacto del enlace de MOR09823 sobre la formación del complejo de HER3/neurregulina, como se evalúa mediante Biacore^{MR}. Ningún anticuerpo (barras negras), MOR09823 (barras blancas), 105.5 (barras grises), y control IgG (barras rayadas).

Figura 11: Inhibición mediada por MOR09823 de la señalización de HER3 independiente del ligando (BT-474) (A), y dependiente del ligando (BxPC3) (B) *in vivo*.

Figura 12: El impacto de MOR10701 y MOR10703 sobre el crecimiento tumoral BT-474.

Figura 13: EL impacto de MOR10701 y MOR10703 sobre el crecimiento tumoral BxPC3.

Figuras 14: Isoblogramas de combinación de fármacos de MOR10703 *in vitro* (A) MOR09823/trastuzumab, (B) MOR09823/ lapatinib, (C) MOR10703/BEZ235, (D) MOR10703/ BKM120, (E) MOR10703/BYL719, (F) MOR10703/ RAD001, (G) MOR10703/cetuximab, y (H) MOR10703/erlotinib.

Figuras 15: Combinaciones de MOR10701 o MOR10703 *in vivo* con (A) trastuzumab y (B) erlotinib en BT-474 y L3.3.

Descripción detallada de la divulgación

La invención en su sentido más amplio es como se define en las reivindicaciones independientes.

5 Definiciones

Con el objeto de que la presente divulgación pueda ser más fácilmente entendida, primero se definen ciertos términos. A través de toda la descripción detallada se estipulan definiciones adicionales.

10 El texto "transducción de señales" o "actividad de señalización", como se utiliza en la presente, se refiere a una relación bioquímica causal iniciada en términos generales por la interacción de proteína-proteína, tal como el enlace de un factor de crecimiento a un receptor, que da como resultado la transmisión de una señal desde una porción de una célula hasta otra porción de una célula. Para HER3, la transmisión involucra la fosforilación específica de uno o más residuos de tirosina, serina, o treonina sobre una o más proteínas en la serie de reacciones que provocan la transducción de señales. Los penúltimos procesos típicamente incluyen eventos nucleares, que dan como resultado un cambio en la expresión genética.

15 Un "receptor HER" es una cinasa de proteína tirosina receptora que pertenece a la familia de receptores HER, e incluye los receptores EGFR, HER2, HER3 y HER4 y otros miembros de esta familia por identificarse en el futuro. El receptor HER comprenderá en términos generales un dominio extracelular, el cual puede enlazarse a un ligando de HER; un dominio transmembrana lipofílico; un dominio de cinasa de tirosina intracelular conservado; y un dominio de señalización carboxi-terminal que aloja varios residuos de tirosina que pueden ser fosforilados. De preferencia el receptor HER es el receptor HER humano de la secuencia activa.

20 Los términos "HER1", "ErbB1", "receptor del factor de crecimiento epidérmico" y "EGFR" se utilizan indistintamente en la presente, y se refieren al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) como se da a conocer, por ejemplo, en Carpenter y colaboradores, Ann. Rev. Biochem. 56: 881-914 (1987), incluyendo las formas mutantes que se presentan naturalmente del mismo (por ejemplo, un receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) mutante de supresión, como en Humphrey y colaboradores (1990) PNAS (EUA) 87: 4207-4211). erbB1 se refiere al gen que codifica el producto de proteína del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

25 Los términos "HER2" y "ErbB2" se utilizan indistintamente en la presente, y se refieren a la proteína de HER2 humano descrita, por ejemplo, en Semba y colaboradores (1985) PNAS (EUA) 82: 6497-6501 y Yamamoto y colaboradores (1986) Nature 319: 230-234 (Genebank, número de acceso X03363). El término "erbB2" se refiere al gen que codifica el ErbB2 humano, y "neu" se refiere al gen que codifica el p185^{neu} de rata.

30 Los términos "HER4" y "ErbB4" en la presente se refieren al polipéptido del receptor como se da a conocer, por ejemplo, en la Solicitud de Patente Europea Número EP 599,274; en Plowman y colaboradores (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA, 90: 1746-1750; y en Plowman y colaboradores (1993) Nature, 366: 473-475, incluyendo las isoformas de los mismos, por ejemplo, como se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO99/19488, publicada el 22 de abril de 1999.

35 El término "HER3" o "receptor HER3", también conocido como "ErbB3", como se utiliza en la presente, se refiere a una proteína de HER3 de mamífero, y "her3" o "erbB3" se refiere a un gen her3 de mamífero. La proteína de HER3 preferida es la proteína de HER3 humano presente en la membrana celular de una célula. El gen her3 humano se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,480,968, y en Plowman y colaboradores (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA, 87: 4905-4909.

40 El HER3 humano, como se define en el Número de Acceso NP_001973 (humano), está representado más adelante como la SEQ ID NO: 1. Toda la nomenclatura es para el HER3 inmaduro de longitud completa (aminoácidos 1 a 1342). El HER3 inmaduro se disocia entre las posiciones 19 y 20, lo cual da como resultado la proteína del HER3 maduro (de 20 a 1342 aminoácidos).

45 mrandalqvl gllfslargs evgnsqavcp gtlngsvtg daenyqytl klycercevm gnleivltgh nadlsflqwi revtgyvlva mnefstlplp nlrvvrgtqv ydgkfaifvm lnyntnssha lrqlrtqlt eilsggyvie kndklchmdt idwrdivrdr daeivvkdng rscppchevc kgrcwpggse dcqtltktic apqcnghcfc pnpnqcchde caggcsgpqp tdcfacrhfn dsgacvprcp qplvynklft qlepnphtky qyggvvasc phnfvdqts cvracppdkm evdknglkmc epcgglcпка cegtgsgrf qtvdsnidg fvnctkilgn ldflltglng dpwhkipald peklnvfrtv reitgylniq swpphmnhs vfnlnttigg rsllyngfsl limknlnvts lgrslkeis agriyisanr qlcyhhslnw tkvlrgpree rldikhnrpr rdcvaegkvc dplcssggcw gpgpgqclsc rnysrggvcv thcnflngsep refaheaecf schpecqpmc gtatcngsgs dtcaqcahfr dgphcvsscp hgvlgakgpi ykypdvqnc rphenctqg ckpelpqdcl gqtlvligt hltmaltvia glvifmmlg gtflywgrrr iqnkramrry lergesiepl dpsekankvl arifketelr klkvlgsyvf

gtvhkgvwip egesikipvc ikviedksgr qsfqavtdhm laigsldhah ivrlglcpg sslqlvtqyl plgsllhdvr qhrgalgpql llnwgvqiak gmyyleehgm vhrnlaarnv llkspsqvqv adfgvadllp pddkqlyse aktvikwmal esihfgkyth qsdvwsygtv vvelmtfgae pyagrlraev pdllekgerl aqpqictidv ymvmvkcwmi denirptfke laneftrmar dpprylvikr esgpggiappg ephgltnkkl eevelepeld lldleaeed nlatltilgsa lslpvgtlr prgsqslsp ssgympmnqg nlgescquesa vsgssercpr pvsllhpmprg clasessegh vtgseaelqe kvsmcrsr srsprrpgrds ayhsqrhsl tptvplspg leeedvngyv mpdthlkgtp ssregtlssv glssvlgtee ededeeyeym nrrrrhspph pprpsleel gyeymdvgsd lsaslgtqs cplhpvpimp tagttpdedy eymnrqrdgg gpggdyaamg acpaseqgye emrafqgpg qaphvhyarl ktlrsleatd safdnpywh srlfpkanaq rt (SEQ ID NO: 1)

5 El término "ligando de HER", como se utiliza en la presente, se refiere a los polipéptidos que se enlazan con, y activan, los receptores HER, tales como HER1, HER2, HER3 y HER4. Los ejemplos de los ligandos de HER incluyen, pero no se limitan a, neurregulina 1 (NRG), neurregulina 2, neurregulina 3, neurregulina 4, betacelulina, factor de crecimiento epidérmico que se enlaza a heparina, epirregulina, factor de crecimiento epidérmico, anfirregulina, y factor de crecimiento transformante-alfa. El término incluye los fragmentos y/o variantes biológicamente activos de un polipéptido que se presente naturalmente.

10 El término "ligando de HER3", como se utiliza en la presente, se refiere a los polipéptidos que se enlazan con, y activan, HER3. Los ejemplos de los ligandos de HER3 incluyen, pero no se limitan a, neurregulina 1 (NRG), y neurregulina 2, betacelulina, factor de crecimiento epidérmico que se enlaza a heparina, y epirregulina. El término incluye los fragmentos y/o variantes biológicamente activos de un polipéptido que se presente naturalmente.

15 El "complejo de proteína de HER-HER" es un oligómero no covalentemente asociado que contiene co-receptores HER en cualquier combinación (por ejemplo, HER1-HER2, HER1-HER3, HER1-HER4, HER2-HER3, HER3- HER4, y similares). Este complejo se puede formar cuando una célula que exprese ambos de estos receptores se exponga a un ligando de HER, por ejemplo, NRG, o cuando un receptor HER sea activo o se sobre-exprese.

20 El "complejo de proteína de HER2-HER3" es un oligómero no covalentemente asociado que contiene el receptor HER2 y el receptor HER3. Este complejo se puede formar cuando una célula que exprese ambos de estos receptores se exponga a un ligando de HER3, por ejemplo, NRG, o cuando HER2 sea activo o se sobre-exprese.

25 El texto "actividad de HER3" o " activación de HER3", como se utiliza en la presente, se refiere a un aumento en la oligomerización (por ejemplo, un aumento en los complejos que contienen HER3), en la fosforilación de HER3, en las reconfiguraciones conformacionales (por ejemplo, aquéllas inducidas por ligandos), y en la señalización corriente abajo mediada por HER3.

30 El término "estabilización" o "estabilizado", utilizado en el contexto de HER3, se refiere a un anticuerpo o a un fragmento del mismo que mantiene directamente (asegura, ata, detiene, enlaza preferencialmente, favorece) el estado inactivo o la conformación de HER3 sin bloquear el enlace del ligando al HER3, de tal manera que el enlace del ligando ya no es capaz de activar el HER3. Los ensayos descritos en los Ejemplos se pueden utilizar para medir el enlace del ligando a un receptor HER3 estabilizado, por ejemplo, el ensayo Biacore.

35 El término "señalización dependiente del ligando", como se utiliza en la presente, se refiere a la activación de HER (por ejemplo, HER3) por medio del ligando. La activación de HER3 es evidenciada por un aumento en la oligomerización (por ejemplo, heterodimerización) y/o en la fosforilación de HER3, de tal manera que se activan las sendas de señalización corriente abajo (por ejemplo, PI3K). El anticuerpo o el fragmento del mismo puede reducir de una manera estadísticamente significativa la cantidad de HER3 fosforilado en una célula estimulada expuesta a la proteína de enlace al antígeno (por ejemplo, un anticuerpo) en relación con una célula no tratada (control), como se mide utilizando los ensayos descritos en los Ejemplos. La célula que expresa HER3 puede ser una línea celular que se presente naturalmente (por ejemplo, MCF7) o se puede producir de una manera recombinante mediante la introducción de ácidos nucleicos que codifiquen la proteína HER3 en una célula huésped. La estimulación celular se puede presentar ya sea por medio de la adición exógena de un ligando de HER3 activador, o mediante la expresión endógena de un ligando activador.

40 El anticuerpo o el fragmento del mismo que "reduce la activación de HER3 inducida por neurregulina en una célula" es uno que reduce de una manera estadísticamente significativa la fosforilación de tirosina de HER3 en relación con una célula no tratada (control), como se mide utilizando los ensayos descritos en los Ejemplos. Esto se puede determinar basándose en los niveles de fosfotirosina de HER3 en seguida de la exposición de HER3 al NRG y al anticuerpo de interés. La célula que expresa la proteína de HER3 puede ser una célula o línea celular que se presente naturalmente (por ejemplo, MCF7) o se puede producir de una manera recombinante.

45 El término "señalización independiente del ligando", como se utiliza en la presente, se refiere a la actividad de HER3 celular (por ejemplo, la fosforilación), en ausencia de un requerimiento de enlace del ligando. Por ejemplo, la activación de HER3 independiente del ligando puede ser un resultado de la sobre-expresión de HER2 o las mutaciones activadoras en los componentes del heterodímero de HER3, tales como EGFR y HER2. El anticuerpo o el fragmento del mismo puede reducir de una manera estadísticamente significativa la cantidad de HER3 fosforilado en una célula

expuesta a la proteína de enlace al antígeno (por ejemplo, un anticuerpo) en relación con una célula no tratada (control). La célula que expresa HER3 puede ser una línea celular que se presente naturalmente (por ejemplo, SK-Br-3) o se puede producir de una manera recombinante mediante la introducción de ácidos nucleicos que codifiquen la proteína de HER3 en una célula huésped.

5 El término "bloquea", como se utiliza en la presente, se refiere a detener o impedir una interacción o un proceso, por ejemplo, detener la señalización dependiente del ligando o independiente del ligando.

El término "reconocer", como se utiliza en la presente, se refiere a un anticuerpo o a un fragmento del mismo que encuentra e interactúa (por ejemplo, se enlaza) con su epítipo conformacional.

10 El texto "se enlaza de una manera concurrente", como se utiliza en la presente, se refiere a un ligando de HER que puede enlazarse a un sitio de enlace de ligando sobre el receptor HER junto con el anticuerpo de HER. Esto significa que tanto el ligando como el anticuerpo pueden enlazarse al receptor HER juntos. Por conveniencia de ilustración solamente, el ligando de HER3 NRG, puede enlazarse al receptor HER3 junto con el anticuerpo de HER3. El ensayo para medir el enlace concurrente del ligando y el anticuerpo se describen en la sección de Ejemplos (por ejemplo, Biacore).

15 El término "fracasa", como se utiliza en la presente, se refiere a un anticuerpo o a un fragmento del mismo que no hace un evento particular. Por ejemplo, un anticuerpo o un fragmento del mismo que "fracasa para activar la transducción de señales" es uno que no desencadena la transducción de señales; un anticuerpo o un fragmento del mismo que "fracasa para inducir un cambio conformacional" es uno que no provoca una alteración estructural en el receptor HER; un anticuerpo o un fragmento del mismo que estabiliza el receptor HER en un estado inactivo, de tal manera que el receptor HER "fracasa para dimerizarse" es uno que no forma complejos de proteína-proteína.

20 El término "anticuerpo", como se utiliza en la presente, se refiere a anticuerpos enteros que interactúan con (por ejemplo, mediante enlace, impedimento estérico, estabilización/ desestabilización, distribución espacial) un epítipo de HER3 e inhiben la transducción de señales. Un "anticuerpo" que se presenta naturalmente es una glicoproteína que comprende cuando menos dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas mediante enlaces de disulfuro. Cada cadena pesada está comprendida de una región variable de cadena pesada (abreviada en la presente como VH), y una región constante de cadena pesada. La región constante de cadena pesada está comprendida de tres dominios, CH1, CH2 y CH3. Cada cadena ligera está comprendida de una región variable de cadena ligera (abreviada en la presente como VL), y una región constante de cadena ligera. La región constante de cadena ligera está comprendida de un dominio, CL. Las regiones VH y VL se pueden subdividir además en regiones de hipervariabilidad, denominadas como regiones determinantes de complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas como regiones de estructura (FR). Cada VH y VL está compuesta de tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) y cuatro regiones de estructura (FRs) arregladas desde el término amino hasta el término carboxilo en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Las regiones variables de las cadenas pesada y ligera contienen un dominio de enlace que interactúa con un antígeno.

25 Las regiones constantes de los anticuerpos pueden mediar el enlace de la inmunoglobulina a los tejidos o factores del huésped, incluyendo diversas células del sistema inmunológico (por ejemplo, las células efectoras), y el primer componente (C1q) del sistema de complemento clásico. El término "anticuerpo" incluye, por ejemplo, anticuerpos monoclonales, anticuerpos humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos camelizados, anticuerpos quiméricos, Fvs de una sola cadena (scFv), Fvs enlazado con disulfuro (sdFv), fragmentos Fab, fragmentos F(ab'), y anticuerpos anti-idiotípicos (anti-Id) (incluyendo, por ejemplo, anticuerpos anti-idiotípicos (anti-Id) para los anticuerpos de la divulgación), y fragmentos de enlace al epítipo de cualquiera de los anteriores. Los anticuerpos pueden ser de cualquier clase de isotipo (por ejemplo, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA e IgY), o subclase de isotipo (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2).

30 Ambas cadenas ligera y pesada se dividen en regiones de homología estructural y funcional. Los términos "constante" y "variable" se utilizan funcionalmente. En este aspecto, se apreciará que los dominios variables de ambas porciones de cadena ligera (VL) y de cadena pesada (VH) determinan el reconocimiento y la especificidad del antígeno. Inversamente, los dominios constantes de la cadena ligera (CL) y de la cadena pesada (CH1, CH2 o CH3) confieren importantes propiedades biológicas, tales como secreción, movilidad transplacentaria, enlace al receptor de Fc, enlace al complemento, y similares. Por convención, la numeración de los dominios de las regiones constantes aumenta a medida que llegan a hacerse más distales desde el sitio de enlace al antígeno o el término amino del anticuerpo. El término-N es una región variable, y el término-C es una región constante; los dominios CH3 y CL realmente comprenden el término carboxilo de la cadena pesada y ligera, respectivamente.

35 El texto "fragmento de anticuerpo", como se utiliza en la presente, se refiere a una o más porciones de un anticuerpo que conservan la capacidad para interactuar específicamente (por ejemplo, mediante enlace, impedimento estérico, estabilización/ desestabilización, distribución espacial) con un epítipo de HER3 e inhibir la transducción de señales. Los ejemplos de los fragmentos de enlace un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios

VL, VH, CL y CH1; un fragmento F(ab)₂, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab enlazados por un puente de disulfuro en la región de articulación; un fragmento Fd que consiste en los dominios VH y CH1; un fragmento Fv que consiste en los dominios VL y VH de un solo brazo de un anticuerpo; un fragmento dAb (Ward y colaboradores (1989) *Nature* 341: 544-546), el cual consiste en un dominio VH; y una región determinante de complementariedad (CDR) aislada.

Adicionalmente, aunque los dos dominios del fragmento Fv, VL y VH, son codificados por genes separados, se pueden unir, empleando métodos recombinantes, mediante un enlazador sintético que les haga posible elaborarse como una sola cadena de proteína en donde el par de regiones VL y VH formen moléculas monovalentes (conocidas como Fv de una sola cadena (scFv); véase, por ejemplo, Bird y colaboradores (1988) *Science* 242: 423-426; y Huston y colaboradores (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85: 5879-5883). También se pretende que estos anticuerpos de una sola cadena sean abarcados dentro del término "fragmento de anticuerpo". Estos fragmentos de anticuerpos se obtienen empleando técnicas convencionales conocidas por las personas expertas en la materia, y los fragmentos se rastrean para determinar su utilidad de la misma manera que los anticuerpos intactos.

Los fragmentos de anticuerpos también se pueden incorporar en anticuerpos de un solo dominio, maxicuerpos, minicuerpos, intracuerpos, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, v-NAR y bis-scFv (véase, por ejemplo, Hollinger y Hudson, (2005) *Nature Biotechnology* 23: 1126-1136). Los fragmentos de anticuerpos se pueden injertar en andamiajes basados en polipéptidos, tales como Fibronectina tipo III (Fn3) (véase la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,703,199, la cual describe monocuerpos de polipéptidos de fibronectina).

Los fragmentos de anticuerpos se pueden incorporar en moléculas de una sola cadena que comprendan un par de segmentos Fv en fila (VH-CH1-VH-CH1), los cuales, junto con los polipéptidos de cadena ligera complementaria, forman un par de regiones de enlace al antígeno (Zapata y colaboradores (1995) *Protein Eng.* 8: 1057-1062; y la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,641,870).

El término "epítipo" incluye cualquier determinante de proteína capaz de tener un enlace específico a una inmunoglobulina o de otra manera interactuar con una molécula. Los determinantes epitópicos en términos generales consisten en agrupaciones de moléculas superficiales químicamente activas, tales como cadenas laterales de aminoácidos o de carbohidratos o de azúcar, y pueden tener características estructurales tridimensionales específicas, así como características de carga específicas. Un epítipo puede ser "lineal" o "conformacional".

El término "epítipo lineal" se refiere a un epítipo con todos los puntos de interacción entre la proteína y la molécula interactuante (tal como un anticuerpo) que se presenta linealmente a lo largo de la secuencia de aminoácidos primaria de la proteína (continua). Una vez que se determina un epítipo deseado sobre un antígeno, es posible generar anticuerpos para ese epítipo, por ejemplo, empleando las técnicas descritas en la presente divulgación. De una manera alternativa, durante el proceso de descubrimiento, la generación y caracterización de los anticuerpos puede elucidar información acerca de los epítipos deseables. A partir de esta información, entonces es posible rastrear de una manera competitiva los anticuerpos para enlazarse al mismo epítipo. Un planteamiento para lograr esto es conducir estudios de competición cruzada para encontrar los anticuerpos que se enlacen competitivamente unos con otros, por ejemplo, los anticuerpos compiten por el enlace al antígeno. Se describe un proceso de alta producción para "reservar" los anticuerpos basándose en su competición cruzada, en la Solicitud de Patente Internacional Número WO 2003/48731. Como será apreciado por un experto en la materia, prácticamente cualquier cosa a la que se pueda enlazar específicamente un anticuerpo podría ser un epítipo. Un epítipo puede comprender los residuos a los que se enlaza el anticuerpo.

El término "epítipo conformacional" se refiere a un epítipo en donde los aminoácidos discontinuos llegan a juntarse en una conformación tridimensional. En un epítipo conformacional, los puntos de interacción se presentan a través de los residuos de aminoácidos que están separados unos de otros sobre la proteína. En una realización, el epítipo es aquél descrito en los Ejemplos de esta memoria descriptiva. En una realización, el epítipo conformacional es definido por: (i) los residuos de aminoácidos de HER3 265-277 y 315 (del dominio 2), y (ii) los residuos de aminoácidos de HER3 571, 582-584, 596-597, 600-602, 609-615 (del dominio 4) de la SEQ ID NO: 1, o un subconjunto de los mismos. Como será apreciado por un experto en la materia, el espacio que es ocupado por un residuo o por una cadena lateral que crea la forma de una molécula ayuda a determinar lo que es un epítipo.

En términos generales, los anticuerpos específicos para un antígeno objetivo particular reconocerán preferencialmente un epítipo sobre el antígeno objetivo en una mezcla compleja de proteínas y/o macromoléculas.

Las regiones de un polipéptido dado que incluyen un epítipo se pueden identificar utilizando cualquier número de técnicas de mapeo de epítipos, bien conocidas en la materia. Véase, por ejemplo, Epitope Mapping Protocols in *Methods in Molecular Biology*, Volumen 66 (Glenn E. Morris, Editor, 1996) Humana Press, Totowa, Nueva Jersey. Por ejemplo, los epítipos lineales se pueden determinar, por ejemplo, sintetizando de una manera concurrente grandes números de péptidos sobre soportes sólidos, los péptidos correspondientes a porciones de la molécula de la proteína,

y haciendo reaccionar los péptidos con los anticuerpos mientras los péptidos están todavía unidos a los soportes. Estas técnicas se conocen en la materia, y se describen, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,708,871; en Geysen y colaboradores (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 8: 3998-4002; en Geysen y colaboradores (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 82: 78-182; y en Geysen y colaboradores (1986) Mol. Immunol. 23: 709-715. De una manera similar, los epítomos conformacionales se identifican fácilmente mediante la determinación de la conformación espacial de los aminoácidos, tal como mediante, por ejemplo, intercambio de hidrógeno/deuterio, cristalografía de rayos-X, y resonancia magnética nuclear bidimensional. Véase, por ejemplo, Epitope Mapping Protocols, *supra*. Las regiones antigénicas de las proteínas también se pueden identificar utilizando gráficas convencionales de antigenicidad e hidropatía, tales como aquéllas calculadas utilizando, por ejemplo, el programa de software Omiga versión 1.0 disponible en el Oxford Molecular Group. Este programa de computación emplea el método de Hopp/Woods, Hopp y colaboradores (1981) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 78: 3824-3828; para determinar los perfiles de antigenicidad, y la técnica de Kyte-Doolittle, Kyte y colaboradores (1982) J. Mol. Biol. 157: 105-132; para las gráficas de hidropatía.

El término "parátopo", como se utiliza en la presente, se refiere a la estructura general de una región de enlace que determina el enlace a un epítomo. Esta estructura tiene influencia sobre si la región de enlace podría enlazarse o no a un epítomo y de qué manera. Parátopo puede referirse a un sitio antigénico de un anticuerpo que es responsable de que un anticuerpo o un fragmento del mismo se enlace a un determinante antigénico. Parátopo también se refiere al idiótomo del anticuerpo y la región determinante de complementariedad (CDR) que se enlaza al epítomo. En una realización, el parátopo es la región del anticuerpo que se enlaza al epítomo conformacional, el cual comprende: (i) los residuos de aminoácidos de HER3 265-277 y 315 (del dominio 2), y (ii) los residuos de aminoácidos de HER3 571, 582-584, 596-597, 600-602, 609-615 (del dominio 4) de la SEQ ID NO: 1, o un subconjunto de los mismos. En una realización, el parátopo es la región del anticuerpo que comprende las secuencias de las regiones determinantes de complementariedad (CDR). En una realización, el parátopo comprende las secuencias enlistadas en la Tabla 1. En una realización, el parátopo comprende cuando menos un residuo de aminoácido que se enlaza con los residuos de HER3: Asn266, Lys267, Leu268, Thr269, Gln271, Glu273, Pro274, Asn275, Pro276, His277, Asn315, Asp571, Pro583, His584, Ala596, Lys597. En una realización, el parátopo comprende cuando menos un residuo de aminoácido que se enlaza con los residuos de HER3: Tyr265, Lys267, Leu268, Phe270, Gly582, Pro583, Lys597, Ile600, Lys602, Glu609, Arg611, Pro612, Cys613, His614, Glu615. Como será apreciado por un experto en la materia, el parátopo de cualquier anticuerpo, o variante del mismo, se puede determinar de la manera estipulada por la presente solicitud.

Las frases "anticuerpo monoclonal" o "composición de anticuerpo monoclonal", como se utilizan en la presente, se refieren a polipéptidos, incluyendo anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, anticuerpos biespecíficos, etc. que tienen una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica o que se derivan a partir de la misma fuente genética. Este término también incluye las preparaciones de moléculas de anticuerpos de una sola composición molecular. Una composición de anticuerpo monoclonal exhibe una sola especificidad de enlace y afinidad por un epítomo particular.

El texto "anticuerpo humano", como se utiliza en la presente, incluye los anticuerpos que tienen regiones variables en donde tanto las regiones de estructura (FR) como las regiones determinantes de complementariedad (CDR) se derivan a partir de secuencias de origen humano. Adicionalmente, si el anticuerpo contiene una región constante, la región constante también se deriva a partir de las secuencias humanas, por ejemplo, las secuencias de la línea germinal humana, o las versiones mutadas de las secuencias de la línea germinal humana, o el anticuerpo contiene secuencias de estructura en consenso derivadas a partir del análisis de las secuencias de estructura humanas, por ejemplo, como se describe en Knappik y colaboradores (2000) J Mol Biol 296: 57-86). Las estructuras y localizaciones de los dominios variables de inmunoglobulina, por ejemplo, las regiones determinantes de complementariedad (CDRs), se pueden definir utilizando los esquemas de numeración bien conocidos, por ejemplo, el esquema de numeración de Kabat, el esquema de numeración de Chotia, o una combinación de Kabat y Chotia (véase, por ejemplo, Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Department of Health and Human Services (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos) (1991), Editores Kabat y colaboradores; Lazikani y colaboradores (1997) J. Mol. Bio. 273: 927-948); Kabat y colaboradores (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5a Edición, NIH Publicación No. 91-3242 U.S. Department of Health and Human Services (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos); Chotia y colaboradores (1987) J. Mol. Biol. 196: 901-917; Chotia y colaboradores (1989) Nature 342: 877-883; y Al-Lazikani y colaboradores (1997) J. Mol. Biol. 273: 927-948.

Los anticuerpos humanos de la divulgación pueden incluir residuos de aminoácidos no codificados por secuencias humanas (por ejemplo, las mutaciones introducidas mediante mutagénesis aleatoria o específica del sitio *in vitro* o mediante mutación somática *in vivo*, o una sustitución conservadora para promover la estabilidad en la elaboración).

El texto "anticuerpo monoclonal humano", como se utiliza en la presente, se refiere a los anticuerpos que exhiben una sola especificidad de enlace, los cuales tienen regiones variables en donde tanto las regiones de estructura (FR) como las regiones determinantes de complementariedad (CDR) se derivan a partir de secuencias humanas. En una realización, los anticuerpos monoclonales humanos son producidos por un hibridoma que incluye una célula-B

obtenida a partir de un animal no humano transgénico, por ejemplo, un ratón transgénico, que tiene un genoma que comprende un transgén de cadena pesada humano y un transgén de cadena ligera fusionado con una célula inmortalizada.

5 El texto "anticuerpo humano recombinante", como se utiliza en la presente, incluye todos los anticuerpos humanos que se preparan, se expresan, se crean o se aíslan por medios recombinantes, tales como los anticuerpos aislados a partir de un animal (por ejemplo, un ratón) que sea transgénico o transcromosómico para los genes de inmunoglobulina humana o un hibridoma preparado a partir de los mismos, los anticuerpos aislados a partir de una célula huésped transformada para expresar el anticuerpo humano, por ejemplo, a partir de un transfectoma, los anticuerpos aislados a partir de una biblioteca recombinante de anticuerpos humanos de combinación, y los anticuerpos preparados, expresados, creados o aislados por cualquier otro medio que involucre el empalme de toda o de una porción de una secuencia genética de inmunoglobulina humana con otras secuencias de ADN. Los anticuerpos humanos recombinantes tienen regiones variables en donde las regiones de estructura (FR) y las regiones determinantes de complementariedad (CDR) se derivan a partir de las secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. En ciertas realizaciones, sin embargo, los anticuerpos humanos recombinantes se pueden someter a mutagénesis *in vitro* (o, cuando se utiliza un animal transgénico para las secuencias de inmunoglobulina (Ig) humana, mutagénesis somática *in vivo*) y, por consiguiente, las secuencias de aminoácidos de las regiones VH y VL de los anticuerpos recombinantes son las secuencias que, aunque se deriven a partir de, y estén relacionadas con las secuencias VH y una VL de la línea germinal humana, pueden no existir naturalmente dentro del repertorio de anticuerpos de la línea germinal humana *in vivo*.

20 El enlace específico entre dos entidades significa un enlace con una constante en equilibrio (K_A) ($K_{activada}/K_{desactivada}$) de cuando menos $10^2 M^{-1}$, cuando menos $5 \times 10^2 M^{-1}$, cuando menos $10^3 M^{-1}$, cuando menos $5 \times 10^3 M^{-1}$, cuando menos $10^4 M^{-1}$, cuando menos $5 \times 10^4 M^{-1}$, cuando menos $10^5 M^{-1}$, cuando menos $5 \times 10^5 M^{-1}$, cuando menos $10^6 M^{-1}$, cuando menos $5 \times 10^6 M^{-1}$, cuando menos $10^7 M^{-1}$, cuando menos $5 \times 10^7 M^{-1}$, cuando menos $10^8 M^{-1}$, cuando menos $5 \times 10^8 M^{-1}$, cuando menos $10^9 M^{-1}$, cuando menos $5 \times 10^9 M^{-1}$, cuando menos $10^{10} M^{-1}$, cuando menos $5 \times 10^{10} M^{-1}$, cuando menos $10^{11} M^{-1}$, cuando menos $5 \times 10^{11} M^{-1}$, cuando menos $10^{12} M^{-1}$, cuando menos $5 \times 10^{12} M^{-1}$, cuando menos $10^{13} M^{-1}$, cuando menos $5 \times 10^{13} M^{-1}$, cuando menos $10^{14} M^{-1}$, cuando menos $5 \times 10^{14} M^{-1}$, cuando menos $10^{15} M^{-1}$, o cuando menos $5 \times 10^{15} M^{-1}$.

30 El texto "se enlaza específicamente (o selectivamente)" a un anticuerpo (por ejemplo, un anticuerpo que se enlaza a HER3) se refiere a una reacción de enlace que es determinante de la presencia de un antígeno cognado (por ejemplo, un HER3 humano) en una población heterogénea de proteínas y otros productos biológicos. En adición a la constante en equilibrio (K_A) mencionada anteriormente, un anticuerpo que se enlaza a HER3 de la divulgación típicamente también tiene una constante de índice de disociación (K_D) ($K_{desactivada}/K_{activada}$) de menos de $5 \times 10^{-2} M$, menos de $10^{-2} M$, menos de $5 \times 10^{-3} M$, menos de $10^{-3} M$, menos de $5 \times 10^{-4} M$, menos de $10^{-4} M$, menos de $5 \times 10^{-5} M$, menos de $10^{-5} M$, menos de $5 \times 10^{-6} M$, menos de $10^{-6} M$, menos de $5 \times 10^{-7} M$, menos de $10^{-7} M$, menos de $5 \times 10^{-8} M$, menos de $10^{-8} M$, menos de $5 \times 10^{-9} M$, menos de $10^{-9} M$, menos de $5 \times 10^{-10} M$, menos de $10^{-10} M$, menos de $5 \times 10^{-11} M$, menos de $10^{-11} M$, menos de $5 \times 10^{-12} M$, menos de $10^{-12} M$, menos de $5 \times 10^{-13} M$, menos de $10^{-13} M$, menos de $5 \times 10^{-14} M$, menos de $10^{-14} M$, menos de $5 \times 10^{-15} M$, o menos de $10^{-15} M$ o menos, y se enlaza a HER3 con una afinidad que es cuando menos dos veces mayor que su afinidad para enlazarse a un antígeno no específico (por ejemplo, HSA).

40 En una realización, el anticuerpo o el fragmento del mismo tiene una constante de disociación (K_d) de menos de 3,000 pM, menos de 2,500 pM, menos de 2,000 pM, menos de 1,500 pM, menos de 1,000 pM, menos de 750 pM, menos de 500 pM, menos de 250 pM, menos de 200 pM, menos de 150 pM, menos de 100 pM, menos de 75 pM, menos de 10 pM, o menos de 1 pM, como se evalúa empleando un método descrito en la presente o conocido por un experto en la materia (por ejemplo, un ensayo BIAcore, ELISA, FACS, SET) (Biacore International AB, Uppsala, Suecia). El término " K_{asoc} " o " K_a ", como se utiliza en la presente, se refiere al índice de asociación de una interacción particular de anticuerpo-antígeno, mientras que el término " K_{dis} " o " K_d ", como se utiliza en la presente, se refiere al índice de disociación de una interacción particular de anticuerpo-antígeno. El término " K_D ", como se utiliza en la presente, se refiere a la constante de disociación, la cual se obtiene a partir de la proporción de K_d a K_a (es decir, K_d/K_a), y se expresa como una concentración molar (M). Los valores K_D para los anticuerpos se pueden determinar empleando los métodos bien establecidos en la materia. Un método para determinar la K_D de un anticuerpo es utilizando resonancia de plasmón superficial, o utilizando un sistema biosensor, tal como un sistema Biacore®.

50 El término "afinidad", como se utiliza en la presente, se refiere a la fuerza de interacción entre el anticuerpo y el antígeno en los sitios antigénicos individuales. Dentro de cada sitio antigénico, la región variable del "brazo" del anticuerpo interactúa a través de fuerzas no covalentes débiles con antígeno en numerosos sitios; mientras más interacciones haya, más fuerte será la afinidad.

55 El término "avidez", como se utiliza en la presente, se refiere a una medida informativa de la estabilidad o fuerza global del complejo de anticuerpo-antígeno. Se controla mediante tres factores principales: afinidad de anticuerpo-epitopo; la valencia tanto del antígeno como del anticuerpo; y la configuración estructural de las partes que interactúan. Por

último estos factores definen la especificidad del anticuerpo, es decir, la probabilidad de que el anticuerpo particular se enlace a un epítipo de antígeno preciso.

El término "valencia", como se utiliza en la presente, se refiere al número de sitios de enlace objetivo potenciales en un polipéptido. Cada sitio de enlace objetivo se enlaza específicamente a una molécula objetivo o a un sitio específico (es decir, a un epítipo) sobre una molécula objetivo. Cuando un polipéptido comprende más de un sitio de enlace objetivo, cada sitio de enlace objetivo se puede enlazar específicamente a las mismas o a diferentes moléculas (por ejemplo, se puede enlazar a diferentes moléculas, por ejemplo, a diferentes antígenos, o a diferentes epítipos sobre la misma molécula).

El texto "anticuerpo antagonista", como se utiliza en la presente, se refiere a un anticuerpo que se enlaza con HER3 y neutraliza la actividad biológica de la señalización de HER3, por ejemplo, reduce, disminuye y/o inhibe la actividad de señalización inducida por HER3, por ejemplo, en un ensayo de fosfo-HER3 o fosfo-Akt. Los ejemplos de los ensayos se describen con más detalles en los Ejemplos que se encuentran más adelante. De conformidad con lo anterior, se entenderá que un anticuerpo que "inhibe" una o más de estas propiedades funcionales de HER3 (por ejemplo, actividades bioquímicas, inmunológicas, celulares, fisiológicas, u otras actividades biológicas, o similares), como se determine de acuerdo con las metodologías conocidas en este campo y descritas en la presente, se relaciona con una disminución estadísticamente significativa en la actividad particular en relación con la que se ve en ausencia del anticuerpo (por ejemplo, o cuando está presente un anticuerpo de control de una especificidad irrelevante). Un anticuerpo que inhibe la actividad de HER3 efectúa dicha disminución estadísticamente significativa por cuando menos el 10 % del parámetro medido, por cuando menos el 50 %, el 80 % o el 90 %, y en ciertas realizaciones, un anticuerpo de la divulgación puede inhibir más del 95 %, del 98 % o del 99 % de la actividad funcional de HER3, como sea evidenciado por una reducción en el nivel de fosforilación celular de HER3.

El texto "anticuerpo aislado" se refiere a un anticuerpo que está sustancialmente libre de otros anticuerpos que tengan diferentes especificidades antigénicas (por ejemplo, un anticuerpo aislado que se enlaza específicamente a HER3 está sustancialmente libre de anticuerpos que se enlacen específicamente con antígenos diferentes de HER3). Un anticuerpo aislado que se enlaza específicamente a HER3, sin embargo, puede tener reactividad cruzada con otros antígenos. Más aún, un anticuerpo aislado puede estar sustancialmente libre de otros materiales celulares y/o productos químicos.

El texto "variante conservadoramente modificada" se aplica a las secuencias tanto de aminoácidos como de ácidos nucleicos. Con respecto a las secuencias de ácidos nucleicos particulares, las variantes conservadoramente modificadas se refieren a los ácidos nucleicos que codifican secuencias de aminoácidos idénticas o esencialmente idénticas, o en donde el ácido nucleico no codifica una secuencia de aminoácidos, hasta secuencias esencialmente idénticas. Debido a la degeneración del código genético, un gran número de ácidos nucleicos funcionalmente idénticos codifican cualquier proteína dada. Por ejemplo, los codones GCA, GCC, GCG y GCU codifican todos el aminoácido alanina. Por consiguiente, en toda posición en donde una alanina sea especificada por un codón, el codón se puede alterar hasta cualquiera de los codones correspondientes descritos sin alterar el polipéptido codificado. Estas variaciones de ácidos nucleicos son "variaciones silenciosas", las cuales son una especie de variaciones conservadoramente modificadas. Toda secuencia de ácido nucleico en la presente que codifique un polipéptido, también describe toda posible variación silenciosa del ácido nucleico. Una persona experta reconocerá que cada codón en un ácido nucleico (excepto AUG, el cual es ordinariamente el único codón para metionina, y TGG, el cual es ordinariamente el único codón para triptófano) se puede modificar para proporcionar una molécula funcionalmente idéntica. De conformidad con lo anterior, cada variación silenciosa de un ácido nucleico que codifique un polipéptido es implícita en cada secuencia descrita.

Para las secuencias de polipéptidos, las "variantes conservadoramente modificadas" incluyen las sustituciones, supresiones o adiciones individuales a una secuencia de polipéptido lo cual da como resultado la sustitución de un aminoácido con un aminoácido químicamente similar. Las tablas de sustituciones conservadoras que proporcionan los aminoácidos funcionalmente similares, son bien conocidas en este campo. Las variantes conservadoramente modificadas son en adición a, y no excluyen, las variantes polimórficas, los homólogos inter-especies, y los alelos de la divulgación. Los siguientes ocho grupos contienen los aminoácidos que son sustituciones conservadoras unos por otros: 1) Alanina (A), Glicina (G); 2) Ácido aspártico (D), Ácido glutámico (E); 3) Asparagina (N), Glutamina (Q); 4) Arginina (R), Lisina (K); 5) Isoleucina (I), Leucina (L), Metionina (M), Valina (V); 6) Fenilalanina (F), Tirosina (Y), Triptófano (W); 7) Serina (S), Treonina (T); y 8) Cisteína (C), Metionina (M) (véase, por ejemplo, Creighton, Proteins (1984)). En algunas realizaciones, el término "modificaciones conservadoras de secuencias" se utilizan para referirse a las modificaciones de aminoácidos que no afecten o alteren significativamente las características de enlace del anticuerpo que contenga la secuencia de aminoácidos.

Los términos "compite cruzadamente" y "competición cruzada", se utilizan indistintamente en la presente para significar la capacidad de un anticuerpo o de otro agente de enlace para interferir con el enlace de otros anticuerpos o agentes de enlace a HER3 en un ensayo de enlace competitivo convencional.

- La capacidad o el grado hasta el cual un anticuerpo u otro agente de enlace es capaz de interferir con el enlace de otro anticuerpo o molécula de enlace a HER3 y, por consiguiente, si se puede decir que compite cruzadamente de acuerdo con la divulgación, se puede determinar utilizando ensayos de enlace competitivo convencionales. Un ensayo adecuado involucra el uso de la tecnología Biacore (por ejemplo, utilizando el instrumento BIAcore 3000 (Biacore, Uppsala, Suecia)), el cual puede medir el grado de interacciones utilizando la tecnología de resonancia de plasmón superficial. Otro ensayo para medir la competición cruzada utiliza un planteamiento basado en ELISA.
- El término "optimizada", como se utiliza en la presente, se refiere a una secuencia de nucleótidos que se ha alterado para codificar una secuencia de aminoácidos utilizando los codones que son preferidos en la célula u organismo productor, en términos generales una célula eucariótica, por ejemplo, una célula de *Pichia*, una célula de *Trichoderma*, una célula de ovario de hámster chino (CHO), o una célula humana. La secuencia de nucleótidos optimizada se diseña para conservar completamente, o tanto como sea posible, la secuencia de aminoácidos originalmente codificada por la secuencia de nucleótidos inicial, la cual también se conoce como la secuencia "progenitora".
- Los ensayos convencionales para evaluar la capacidad de enlace de los anticuerpos hacia la HER3 de diferentes especies son conocidos en la materia, incluyendo, por ejemplo, ELISAs, Western blots, y RIAs. Los ensayos adecuados se describen con detalle en los Ejemplos. La cinética de enlace (por ejemplo, la afinidad de enlace) de los anticuerpos también se puede evaluar mediante los ensayos convencionales conocidos en la materia, tales como mediante el análisis Biacore o la afinidad relativa de FACS (Scatchard). Los ensayos para evaluar los efectos de los anticuerpos sobre las propiedades funcionales de HER3 (por ejemplo, ensayos de enlace al receptor o modulación de la senda de HER) se describen con mayor detalle en los Ejemplos.
- Las frases "% idénticas" o "porcentaje de identidad", en el contexto de dos o más ácidos nucleicos o secuencias de polipéptidos, se refieren a dos o más secuencias o subsecuencias que son iguales. Dos secuencias son "sustancialmente idénticas" si dos secuencias tienen un porcentaje especificado de residuos de aminoácidos o nucleótidos que son iguales (es decir, 60 % de identidad, opcionalmente 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, o 99 % de identidad sobre una región especificada, o, cuando no se especifica, sobre la secuencia entera), cuando se comparan y se alinean para una máxima correspondencia sobre una ventana de comparación, o una región designada como se mide utilizando uno de los siguientes algoritmos de comparación de secuencias, o mediante alineación manual e inspección visual. Opcionalmente, la identidad existe sobre una región que es de cuando menos aproximadamente 50 nucleótidos (o 10 aminoácidos) de longitud, o más preferiblemente sobre una región que es de 100 a 500 o 1000 o más nucleótidos (o 20, 50, 200 o más aminoácidos) de longitud.
- Para la comparación de secuencias, típicamente una secuencia actúa como una secuencia de referencia, con la que se comparan las secuencias de prueba. Cuando se utiliza un algoritmo de comparación de secuencias, se introducen las secuencias de prueba y de referencia en una computadora, se designan las coordenadas de la subsecuencia, si es necesario, y se designan los parámetros del programa de algoritmos de secuencias. Se pueden utilizar los parámetros del programa por omisión, o se pueden designar parámetros alternativos. Entonces el algoritmo de comparación de secuencias calcula el porcentaje de identidad de secuencias para las secuencias de prueba en relación con la secuencia de referencia, basándose en los parámetros del programa.
- Una "ventana de comparación", como se utiliza en la presente, incluye la referencia a un segmento de cualquiera del número de posiciones contiguas seleccionadas a partir del grupo que consiste en 20 a 600, usualmente de aproximadamente 50 a aproximadamente 200, más usualmente de aproximadamente 100 a aproximadamente 150, en donde una secuencia se puede comparar con una secuencia de referencia del mismo número de posiciones contiguas después de que las dos secuencias se alinean de una manera óptima. Los métodos de alineación de las secuencias para comparación son bien conocidos en la materia. La alineación óptima de las secuencias para comparación se puede conducir, por ejemplo, mediante el algoritmo de homología local de Smith y Waterman (1970) *Adv. Appl. Math.* 2: 482c, mediante el algoritmo de alineación de homología de Needleman y Wunsch (1970) *J. Mol. Biol.* 48: 443, mediante el método de búsqueda de similitudes de Pearson y Lipman, (1988) *Proc. Nat'l. Acad. Sci. EUA* 85: 2444, mediante las implementaciones computarizadas de estos algoritmos (GAP, BESTFIT, FASTA, y TFASTA en el Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, WI), o mediante alineación manual e inspección visual (véase, por ejemplo, Brent y colaboradores (2003) *Current Protocols in Molecular Biology*).
- Dos ejemplos de algoritmos que son adecuados para determinar el porcentaje de identidad de secuencias y la similitud de secuencias, son los algoritmos BLAST y BLAST 2.0, los cuales se describen en Altschul y colaboradores (1977) *Nuc. Acids Res.* 25: 3389-3402; y Altschul y colaboradores (1990) *J. Mol. Biol.* 215: 403-410, respectivamente. El software para llevar a cabo los análisis BLAST está públicamente disponible a través del National Center for Biotechnology Information. Este algoritmo involucra primero identificar los pares de secuencias de alta puntuación (HSPs), mediante la identificación de palabras cortas de una longitud *W* en la secuencia pedida, las cuales concuerdan o satisfacen alguna puntuación umbral de valor positivo *T* cuando son alineadas con una palabra de la misma longitud en una secuencia de la base de datos. *T* es referido como el umbral de puntuación de la palabra vecina (Altschul y

colaboradores, *supra*). Estos impactos iniciales de la palabra vecina actúan como semillas para iniciar las búsquedas con el fin de encontrar secuencias de alta puntuación (HSPs) más largas que las contengan. Los impactos de palabras se extienden en ambas direcciones a lo largo de cada secuencia por tanto como se pueda incrementar la puntuación acumulativa de alineación. Las puntuaciones acumulativas se calculan utilizando, para las secuencias de nucleótidos, los parámetros M (puntuación de recompensa para un par de residuos concordantes; siempre > 0), y N (puntuación de penalidad para los residuos que no concuerdan; siempre < 0). Para las secuencias de aminoácidos, se utiliza una matriz de puntuación con el fin de calcular la puntuación acumulativa. La extensión de los impactos de palabras en cada dirección se detiene cuando: la puntuación de alineación acumulativa cae fuera por la cantidad X desde su máximo valor alcanzado; la puntuación acumulativa llega hasta cero o menos, debido a la acumulación de una o más alineaciones de residuos de puntuación negativa; o se llega al final de cualquier secuencia. Los parámetros W, T, y X del algoritmo BLAST determinan la sensibilidad y la velocidad de la alineación. El programa BLASTN (para secuencias de nucleótidos) utiliza por omisión una longitud de palabra (W) de 11, una expectativa (E) de 10, M = 5, N = -4, y una comparación de ambas cadenas. Para las secuencias de aminoácidos, el programa BLASTP utiliza por omisión una longitud de palabra de 3, y expectativa (E) de 10, y la matriz de puntuación BLOSUM62 (véase Henikoff y Henikoff, (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 89: 10915), alineaciones (B) de 50, expectativa (E) de 10, M = 5, N = -4, y una comparación de ambas cadenas.

El algoritmo BLAST también lleva a cabo un análisis estadístico de la similitud entre dos secuencias (véase, por ejemplo, Karlin y Altschul (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 90: 5873-5787). Una medida de similitud proporcionada por el algoritmo BLAST es la probabilidad de suma más pequeña (P(N)), que proporciona una indicación de la probabilidad por la cual se presentaría una concordancia entre dos secuencias de nucleótidos o de aminoácidos por azar. Por ejemplo, un ácido nucleico se considera similar a una secuencia de referencia si la probabilidad de suma más pequeña en una comparación del ácido nucleico de prueba con el ácido nucleico de referencia, es menor de aproximadamente 0.2, más preferiblemente menor de aproximadamente 0.01, y de una manera muy preferible menor de aproximadamente 0.001.

El porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos también se puede determinar utilizando el algoritmo de E. Meyers y W. Miller ((1988) Comput. Appl. Biosci. 4: 11-17), el cual se ha incorporado en el programa ALIGN (versión 2.0), utilizando una tabla de residuos de peso PAM120, una penalidad por longitud de hueco de 12, y una penalidad de hueco de 4. En adición, el porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos se puede determinar utilizando el algoritmo de Needleman y Wunsch (1970, J. Mol. Biol. 48: 444-453), el cual se ha incorporado en el programa Gap del paquete de software GCG (disponible en www.gcg.com), utilizando ya sea una matriz Blossom 62 o bien una matriz PAM250, y un peso de hueco de 16, 14, 12, 10, 8, 6, o 4, y un peso de longitud de 1, 2, 3, 4, 5, o 6.

De otra forma que no sea el porcentaje de identidad de secuencias mencionado anteriormente, otra indicación de que dos secuencias de ácidos nucleicos o polipéptidos son sustancialmente idénticas, es que el polipéptido codificado por el primer ácido nucleico reacciona cruzadamente de una manera inmunológica con los anticuerpos reproducidos contra el polipéptido codificado por el segundo ácido nucleico, como se describe a continuación. Por consiguiente, un polipéptido es típicamente sustancialmente idéntico a un segundo polipéptido, por ejemplo, cuando los dos péptidos difieren solamente por sustituciones conservadoras. Otra indicación de que las dos secuencias de ácidos nucleicos son sustancialmente idénticas, es que las dos moléculas o sus complementos se hibridan una con la otra bajo condiciones restringentes, como se describe a continuación. Todavía otra indicación de que las dos secuencias de ácidos nucleicos son sustancialmente idénticas, es que se pueden utilizar los mismos cebadores para amplificar la secuencia.

El texto "ácido nucleico" se utiliza en la presente de una manera intercambiable con el término "polinucleótido", y se refiere a desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos y polímeros de los mismos, ya sea en una forma de una sola cadena o de doble cadena. El término abarca los ácidos nucleicos que contienen análogos de nucleótidos conocidos o residuos o enlaces de la estructura base modificados, los cuales son sintéticos, se presentan naturalmente, y se presentan no naturalmente, que tienen propiedades de enlace similares a aquéllas del ácido nucleico de referencia, y que se metabolizan de una manera similar a los nucleótidos de referencia. Los ejemplos de estos análogos incluyen, sin limitación, fosforotioatos, fosforamidatos, metil-fosfonatos, metil-fosfonatos quirales, ribonucleótidos de 2-O-metilo, ácidos nucleicos peptídicos (PNAs).

A menos que se indique de otra manera, una secuencia de ácido nucleico particular también abarca implícitamente las variantes conservadoramente modificadas de la misma (por ejemplo, sustituciones de codones degenerados), y las secuencias complementarias, así como la secuencia explícitamente indicada. De una manera específica, como se detalla más adelante, las sustituciones de codones degenerados se pueden lograr mediante la generación de secuencias en donde la tercera posición de uno o más (o todos los) codones seleccionados es sustituida con residuos de base mixta y/o de desoxi-inosina (Batzer y colaboradores (1991), Nucleic Acid Res. 19: 5081; Ohtsuka y colaboradores (1985) J. Biol. Chem. 260: 2605-2608; y Rossolini y colaboradores (1994) Mol. Cell. Probes 8: 91-98).

- El texto "operativamente enlazado" se refiere a una relación funcional entre dos o más segmentos de polinucleótidos (por ejemplo, ADN). Típicamente, se refiere a la relación funcional de una secuencia reguladora de transcripción con una secuencia transcrita. Por ejemplo, una secuencia promotora o potenciadora se enlaza operativamente con una secuencia de codificación si estimula o modula la transcripción de la secuencia de codificación en una célula huésped apropiada o en otro sistema de expresión. En términos generales, las secuencias reguladoras de transcripción del promotor que se enlazan operativamente con una secuencia transcrita, están físicamente contiguas a la secuencia transcrita, es decir, son de acción *cis*. Sin embargo, algunas secuencias reguladoras de transcripción, tales como las potenciadoras, no necesitan estar físicamente contiguas o localizadas en cercana proximidad a las secuencias de codificación cuya transcripción potencian.
- 5
- 10 Los términos "polipéptido" y "proteína" se utilizan indistintamente en la presente para referirse a un polímero de residuos de aminoácidos. Los términos se aplican a los polímeros de aminoácidos en donde uno o más residuos de aminoácidos son un mimético químico artificial de un aminoácido que se presente naturalmente correspondiente, así como a los polímeros de aminoácidos que se presentan naturalmente y a los polímeros de aminoácidos que no se presentan naturalmente. A menos que se indique de otra manera, una secuencia de polipéptido particular también abarca implícitamente las variantes conservadoramente modificadas de la misma.
- 15
- El término "sujeto" incluye los animales humanos y no humanos. Los animales no humanos incluyen todos los vertebrados, por ejemplo, mamíferos y no mamíferos, tales como primates no humanos, ovejas, perros, reses, pollos, anfibios, y reptiles. Excepto cuando se observe, los términos "paciente" o "sujeto" se utilizan en la presente indistintamente.
- 20
- El término "agente contra el cáncer" significa cualquier agente que se pueda utilizar para tratar un trastorno proliferativo celular, tal como cáncer, incluyendo agentes citotóxicos, agentes quimioterapéuticos, agentes de radioterapia y radioterapéuticos, agentes dirigidos contra los cánceres, y agentes inmunoterapéuticos.
- "Tumor" se refiere al crecimiento y proliferación de células neoplásicas, ya sea malignas o benignas, y a todas las células y tejidos pre-cancerosos y cancerosos.
- 25
- El término "actividad anti-tumoral" significa una reducción en el índice de proliferación, viabilidad, o actividad metastásica de las células tumorales. Una posible forma de mostrar la actividad anti-tumoral es cuando se muestra una declinación en el índice de crecimiento de las células anormales, que se presenta durante la terapia, o la estabilidad o reducción del tamaño del tumor. Esta actividad se puede evaluar utilizando los modelos de tumores *in vitro* o *in vivo* aceptados, incluyendo, pero no limitándose a, los modelos de xenoinjerto, los modelos MMTV, y otros modelos conocidos en el campo para investigar la actividad anti-tumoral.
- 30
- El término "malignidad" se refiere a un tumor no benigno o a un cáncer. Como se utiliza en la presente, el término "cáncer" incluye una malignidad caracterizada por un crecimiento celular mal regulado o incontrolado. Los cánceres de ejemplo incluyen: carcinomas, sarcomas, leucemias, y linfomas. El término "cáncer" incluye los tumores malignos primarios (por ejemplo, aquéllos cuyas células no han migrado hacia los sitios del cuerpo del sujeto diferentes del sitio del tumor original), y tumores malignos secundarios (por ejemplo, aquéllos que se presentan a partir de metástasis, la migración de las células tumorales hacia sitios secundarios que son diferentes del sitio del tumor original).
- 35
- Diferentes aspectos de la divulgación se describen con mayor detalle en las siguientes secciones y subsecciones.
- Estructura y mecanismo de activación de los receptores HER
- 40
- Los cuatro receptores HER tienen un dominio de enlace a ligando extracelular, un único dominio transmembrana, y un dominio que contiene cinasa de tirosina citoplásmica. El dominio de cinasa de tirosina intracelular de los receptores HER está altamente conservado, aunque el dominio de cinasa de HER3 contiene sustituciones de aminoácidos críticos y, por consiguiente, carece de actividad de cinasa (Guy y colaboradores (1994): PNAS 91, 8132-8136). La dimerización de los receptores HER inducida por el ligando induce la activación de la cinasa, la transfosforilación del receptor sobre los residuos de tirosina en la cola C-terminal, seguida por el reclutamiento y la activación de los efectores de señalización intracelulares (Yarden y Sliwkowski, (2001) Nature Rev 2, 127-137; Jorissen y colaboradores (2003) Exp Cell Res 284, 31-53).
- 45
- Las estructuras de cristal de los dominios extracelulares de los HERs han proporcionado alguna perspectiva del proceso de activación del receptor inducida por el ligando (Schlessinger, (2002) Cell 110, 669-672). El dominio extracelular de cada receptor HER consiste en cuatro subdominios: Los subdominios I y III cooperan en la formación del sitio de enlace al ligando, mientras que el subdominio II (y tal vez también el subdominio IV) participa en la dimerización del receptor por medio de interacciones directas de receptor-receptor. En las estructuras del HER1 enlazado al ligando, una horquilla- β (denominada como el ciclo de dimerización) en el subdominio II interactúa con el ciclo de dimerización del receptor compañero, mediando la dimerización del receptor (Garrett y colaboradores (2002) Cell 110, 763-773; Ogiso y colaboradores (2002) Cell 110, 775-787).
- 50

En contraste, en las estructuras de los HER1, HER3 y HER4 inactivos, el ciclo de dimerización se ocupa de las interacciones intramoleculares con el subdominio IV, el cual impide la dimerización del receptor en ausencia del ligando (Cho y Leahy, (2002) *Science* 297, 1330-1333; Ferguson y colaboradores (2003) *Mol Cell* 12, 541-552; Bouyan y colaboradores (2005) *PNAS* 102, 15024-15029). La estructura de HER2 es única entre los HERs. En ausencia de un ligando, HER2 tiene una conformación que se parece al estado activado por el ligando de HER1 con un ciclo de dimerización protuberante, disponible para interactuar con otros receptores HER (Cho y colaboradores (2003) *Nature* 421, 756-760; Garrett y colaboradores (2003) *Mol Cell* 11, 495-505). Esto puede explicar la mejor capacidad de heterodimerización del HER2.

Aunque las estructuras de cristal del receptor HER proporcionan un modelo para la homo- y hetero-dimerización del receptor HER, el fondo para la prevalencia de algunos homo- y hetero-dímeros de HER sobre otros (Franklin y colaboradores (2004) *Cancer Cell* 5, 317-328), así como la función conformacional de cada dominio en la dimerización y autoinhibición del receptor (Burgess y colaboradores (2003) *Mol Cell* 12, 541-552; Mattoon y colaboradores (2004) *PNAS* 101, 923-928) sigue siendo poco claro. Como se describe a continuación, la estructura del cristal de rayos-X de HER3 proporciona más perspectivas.

15 Estructura de HER3 y epítomos conformacionales

Un epítomo conformacional con el que se enlazan las proteínas al antígeno, por ejemplo, el enlace de los anticuerpos anti-HER3 proporcionado en la presente. Por primera vez, se ha demostrado la estructura tridimensional de una forma troncada (residuos 20-640) del dominio extracelular de HER3 que forma complejo con un anticuerpo. El complejo de HER3-MOR09823 Fab y el HER3-MOR09825 se han determinado en una resolución de 3.2 Å y 3.4 Å, respectivamente, y se muestran en la Figura 5A. La divulgación de la presente también muestra por primera vez un anticuerpo o un fragmento del mismo que se enlaza a un estado inactivo de HER3 y estabiliza el receptor en el estado inactivo. Los anticuerpos de la divulgación también permiten el enlace concurrente de un ligando de HER3, tal como neuregulina con el receptor HER3.

Aunque hay obligación de proporcionar una teoría, un posible modelo para el mecanismo de acción es que el HER3 típicamente existe en un estado inactivo (cerrado, atado) o activo (abierto). El enlace del ligando induce un cambio conformacional, de tal manera que HER3 existe en el estado activo (abierto), el cual es capaz de enlazarse a los componentes del heterodímero que dan como resultado la activación en la señalización corriente abajo. Los anticuerpos tales como MOR09823 se enlazan al estado inactivo (atado) del HER3 pero no bloquean el sitio de enlace del ligando. Los anticuerpos tales como MOR09823 inhiben HER3 impidiendo las reconfiguraciones estructurales inducidas por el ligando requeridas para que el HER3 haga una transición hasta la conformación activa, impidiendo de esta manera la transducción de señales. En una realización, los anticuerpos de la divulgación o los fragmentos de los mismos se enlazan al estado inactivo (atado) del HER3 pero no bloquean el sitio de enlace del ligando. En otra realización, los anticuerpos o fragmentos de los mismos inhiben HER3 impidiendo las reconfiguraciones estructurales inducidas por el ligando requeridas para que HER3 haga una transición hasta la conformación activa, impidiendo de esta manera la transducción de señales. En otra realización, el anticuerpo o el fragmento del mismo estabiliza (directamente mantiene, asegura, ata, detiene, enlaza preferencialmente, o favorece) el receptor HER3 en el estado o en la conformación inactiva. En una realización, el receptor HER3 inactivo puede ser susceptible a la internalización preferencial o a la degradación, de tal manera que conduce a la pérdida de los receptores HER3 de superficie celular. Los datos biológicos presentados en la sección de Ejemplos apoyan estas realizaciones.

Los cristales de HER3 se pueden preparar mediante la expresión de una secuencia de nucleótidos que codifique HER3 o una variante del mismo en una célula huésped adecuada, y entonces se cristalizan las proteínas purificadas, en la presencia del Fab dirigido por HER3 relevante. De preferencia el polipéptido de HER3 contiene el dominio extracelular (aminoácidos 20 a 640 del polipéptido humano o una versión troncada del mismo, que comprende de preferencia los aminoácidos 20-640) pero carece de los dominios transmembrana e intracelulares.

Los polipéptidos de HER3 también se pueden producir como proteínas de fusión, por ejemplo, para ayudar en la extracción y purificación. Los ejemplos de los componentes de la proteína de fusión incluyen glutatona-S-transferasa (GST), histidina (HIS), hexahistidina (6HIS), GAL4 (dominios de enlace de ADN y/o de activación de transcripción), y beta-galactosidasa. También puede ser conveniente incluir un sitio de disociación proteolítica entre el componente de la proteína de fusión y la secuencia de la proteína de interés para permitir la remoción de las secuencias de proteínas de fusión.

Después de la expresión, las proteínas se pueden purificar y/o concentrar, por ejemplo, mediante cromatografía de afinidad de metal inmovilizado, cromatografía de intercambio de iones, y/o filtración de gel.

Las proteínas se pueden cristalizar utilizando las técnicas descritas en la presente. Comúnmente, en un proceso

de cristalización, una gota que contenga la solución de proteína se mezcla con el regulador de cristalización, y se deja equilibrarse en un recipiente sellado. La equilibración se puede lograr mediante las técnicas conocidas, tales como el método de “gota colgante” o de “gota asentada”. En estos métodos, la gota se cuelga por arriba o se asienta a un lado de un depósito mucho más grande de regulador de cristalización, y se alcanza el equilibrio a través de la difusión de vapor. De una manera alternativa, la equilibración se puede presentar mediante otros métodos, por ejemplo, bajo aceite, a través de una membrana semi-permeable, o mediante difusión sin interfase (véase, por ejemplo, Chayen y colaboradores (2008) *Nature Methods* 5, 147 -153).

Una vez que se han obtenido los cristales, la estructura se puede resolver mediante las técnicas de difracción de rayos-X conocidas. Muchas técnicas utilizan cristales químicamente modificados, tales como aquéllos modificados mediante derivación de átomo pesado hasta las fases aproximadas. En la práctica, un cristal se remoja en una solución que contiene sales de átomo de metal pesado, o compuestos organometálicos, por ejemplo, cloruro de plomo, tiomalato de oro, timerosal, o acetato de uranilo, que pueden difundirse a través del cristal y se enlazan a la superficie de la proteína. Las localizaciones de los átomos de metal pesado enlazados se pueden determinar entonces mediante el análisis de difracción de rayos-X del cristal remojado. Los patrones obtenidos en la difracción de un haz monocromático de rayos-X mediante los átomos (centros de dispersión) del cristal se pueden resolver mediante ecuaciones matemáticas para dar las coordenadas matemáticas. Los datos de difracción se utilizan para calcular un mapa de densidad de electrones de la unidad de repetición del cristal. Otro método para obtener la información de fases es empleando una técnica conocida como reemplazo molecular. En este método, se aplican algoritmos de rotación y traslación a un modelo de búsqueda derivado a partir de una estructura relacionada, lo cual da como resultado una orientación aproximada para la proteína de interés (véase Rossmann, (1990) *Acta Crystals A* 46, 73-82). Los mapas de densidad de electrones se utilizan para establecer las posiciones de los átomos individuales dentro de la celda unitaria del cristal (Blundel y colaboradores (1976) *Protein Crystallography*, Academic Press).

La presente divulgación describe por primera vez, la estructura tridimensional de HER3 y un Fab de un anticuerpo anti-HER3. Los límites de dominio aproximados del dominio extracelular de HER3 son como sigue; dominio 1: aminoácidos 20-207; dominio 2: aminoácidos 208-328; dominio 3: aminoácidos 329-498; y dominio 4: aminoácidos 499-642. La estructura tridimensional de HER3 y el anticuerpo también permite la identificación de los sitios de enlace objetivo para los moduladores potenciales de HER3. Los sitios de enlace objetivo preferidos son aquéllos involucrados en la activación de HER3. En una realización, el sitio de enlace objetivo se localiza dentro del dominio 2 y el dominio 4 de HER3. Por consiguiente, un anticuerpo o un fragmento del mismo que se enlace a cualquiera del dominio 2 o el dominio 4, y de preferencia a ambos dominios, puede modular la activación de HER3 ya sea evitando que los dominios se disocien unos de otros, o bien modificando las posiciones relativas de los dominios. Por consiguiente, el enlace de un anticuerpo o de un fragmento del mismo con los residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 o del dominio 4, puede hacer que la proteína adopte una conformación que impida la activación. La divulgación de la presente también muestra por primera vez un anticuerpo o un fragmento del mismo que se puede enlazar de una manera concurrente con un ligando de HER3, tal como neurregulina.

En algunas realizaciones, el anticuerpo o el fragmento del mismo reconocen un estado conformacional específico de HER3, de tal manera que el anticuerpo o el fragmento del mismo impide que HER3 interactúe con un co-receptor (incluyendo, pero no limitándose a, HER1, HER2 y HER4). En algunas realizaciones, el anticuerpo o el fragmento del mismo impide que HER3 interactúe con un co-receptor mediante la estabilización del receptor HER3 en un estado inactivo o cerrado. En una realización, el anticuerpo o el fragmento del mismo estabiliza el receptor HER3 mediante el enlace con los residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 y el dominio 4 de HER3. En este estado inactivo, el ciclo de dimerización localizado dentro del dominio 2 no se expone y, por consiguiente, no está disponible para la dimerización con otros co-receptores (incluyendo, pero no limitándose a, HER1, HER2 y HER4). En algunas realizaciones, el anticuerpo o el fragmento del mismo se enlaza a la proteína de HER3 humano que tiene un epítipo conformacional que comprende: (i) los residuos de aminoácidos de HER3 265-277 y 315 (del dominio 2), y (ii) los residuos de aminoácidos de HER3 571, 582-584, 596-597, 600-602, 609-615 (del dominio 4) de la SEQ ID NO: 1, o un subconjunto de los mismos. En algunas realizaciones, el anticuerpo o el fragmento del mismo se enlaza a los aminoácidos dentro de, o traslapando, los residuos de aminoácidos 265-277 y 315 (del dominio 2), y (ii) los residuos de aminoácidos de HER3 571, 582-584, 596-597, 600-602, 609-615 (del dominio 4) de la SEQ ID NO: 1. En algunas realizaciones, el anticuerpo o el fragmento del mismo se enlaza a los aminoácidos dentro de (y/o a las secuencias de aminoácidos que consisten en) los aminoácidos 265-277 y 315 (del dominio 2), y (ii) los residuos de aminoácidos de HER3 571, 582-584, 596-597, 600-602, 609-615 (del dominio 4) de la SEQ ID NO: 1, o un subconjunto de los mismos. En algunas realizaciones, el anticuerpo o el fragmento del mismo se enlaza al epítipo conformacional de tal manera que restringe la movilidad del dominio 2 y del dominio 4, estabilizándolo en una conformación inactiva o cerrada. El fracaso para formar la conformación activa da como resultado el fracaso para activar la transducción de señales. En algunas realizaciones, el anticuerpo o el fragmento del mismo se enlaza al epítipo conformacional

de tal manera que obstruye el ciclo de dimerización dentro del dominio 2, haciendo de esta manera que no esté disponible para la interacción del receptor-receptor. El fracaso para formar los homo- o hetero-dímeros da como resultado el fracaso para activar la transducción de señales.

5 En otro aspecto, el anticuerpo o el fragmento del mismo se enlaza a un epítipo conformacional del receptor HER, tal como un receptor HER3. En una realización, el anticuerpo o el fragmento del mismo estabiliza el receptor HER3 en el estado inactivo. En otra realización, el anticuerpo o el fragmento del mismo se enlaza al estado activo del receptor HER3 y lo impulsa hasta el estado inactivo como el estado inactivo. Por consiguiente, el anticuerpo o el fragmento del mismo puede enlazarse ya sea al estado activo o bien al estado inactivo de HER3, pero favorece la formación del estado inactivo e impulsa el estado activo de HER3 hasta el estado inactivo, lo cual da como resultado un fracaso para activar la transducción de señales.

10 En otro aspecto, el anticuerpo o el fragmento del mismo se enlaza a un epítipo conformacional del receptor HER, tal como un receptor HER3, en donde el enlace del anticuerpo o del fragmento del mismo estabiliza el receptor HER3 en un estado inactivo, de tal manera que el receptor HER3 fracasa para dimerizarse con un co-receptor para formar un complejo de receptor-receptor. El fracaso para formar un complejo de receptor-receptor impide la activación de la transducción de señales tanto dependiente del ligando como independiente del ligando.

15 En otro aspecto, el anticuerpo o el fragmento del mismo se enlaza a un epítipo conformacional del receptor HER, tal como un receptor HER3, en donde el enlace del anticuerpo o del fragmento del mismo al receptor HER3 permite la dimerización con un co-receptor para formar un complejo de receptor-receptor inactivo. La formación del complejo de receptor-receptor inactivo impide la activación de la transducción de señales independiente del ligando. Por ejemplo, en la transducción de señales independiente del ligando, HER3 puede existir en un estado inactivo; sin embargo, la sobre-expresión de HER2 provoca la formación del complejo de HER2-HER3; sin embargo, estos complejos resultantes son inactivos e impiden la activación de la transducción de señales independiente del ligando.

20 La estructura ilustrada también permite identificar los residuos de aminoácidos de HER3 del núcleo específicos para la interfase de interacción de un anticuerpo o de un fragmento del mismo (por ejemplo, MOR09823) con HER3. Ésta se definió como los residuos que están dentro de 5 Å de la cadena VH de la proteína MOR09823. Los residuos del núcleo son como sigue: Asn266, Lys267, Leu268, Thr269, Gln271, Glu273, Pro274, Asn275, Pro276, His277, Asn315, Asp571, Pro583, His584, Ala596, Lys597.

30 Las estructuras también se pueden utilizar para identificar los residuos de aminoácidos del límite de HER3 para la interfase de interacción con un anticuerpo o un fragmento del mismo (por ejemplo, MOR09823). Estos residuos pueden ser los residuos de HER3 que fueron de 5 a 8 Å a partir de la cadena VH de la proteína MOR09823. Los residuos del límite son como sigue: Pro262, Val264, Tyr265, Phe270, Leu272, Thr278, Lys314, Gly316, Glu321, Asn566, Ser568, Gly569, Ser570, Thr572, Arg580, Asp581, Gly582, Gly595, Gly598, Ile600.

35 La estructura ilustrada también permite identificar los residuos de aminoácidos de HER3 del núcleo específicos para la interfase de interacción de un anticuerpo o de un fragmento del mismo (por ejemplo, MOR09823) con HER3. Ésta se definió como los residuos que están dentro de 5 Å de la cadena VL de la proteína MOR09823. Los residuos del núcleo son como sigue: Tyr265, Lys267, Leu268, Phe270, Gly582, Pro583, Lys597, Ile600, Lys602, Glu609, Arg611, Pro612, Cys613, His614, Glu615.

40 Las estructuras también se utilizaron para identificar los residuos de aminoácidos del límite de HER3 para la interfase de interacción con un anticuerpo o un fragmento del mismo (por ejemplo, MOR09823). Estos residuos fueron los residuos de HER3 que estaban a 5-8 Å a partir de la cadena VL de la proteína MOR09823. Los residuos del límite son como sigue: Asn266, Thr269, Asp571, Arg580, Asp581, His584, Pro590, Ala596, Pro599, Tyr601, Tyr603, Asp605, Gln607, Cys610, Asn616, Cys617, Cys621, Gly623, Pro624.

45 Como se puede ver en las Tablas 11 y 12 (MOR09823), y en las Tablas 13 y 14 (MOR09825), respectivamente, la cadena pesada está principalmente involucrada en el enlace de la proteína de enlace al antígeno con los residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 del epítipo con menos interacciones con los residuos de aminoácidos del dominio 4, mientras que la cadena ligera está principalmente involucrada con el enlace a los residuos de aminoácidos dentro del dominio 4 del epítipo con menos interacciones con los residuos de aminoácidos dentro del dominio 2.

50 Como tal, un experto en la materia, dadas las presentes enseñanzas, puede predecir cuáles residuos y áreas de las proteínas que se enlazan a antígeno se pueden variar sin interferir indebidamente con la capacidad de la proteína de enlace al antígeno para enlazarse al HER3.

Los aminoácidos de la interfase de interacción del núcleo se determinaron como todos los residuos de

aminoácidos con cuando menos un átomo menos que, o igual a, 5 Å a partir de la proteína compañera de HER3. Se seleccionó 5 Å como la distancia de corte de la región del núcleo para permitir tener átomos dentro de un radio de van der Waals más un posible límite de hidrógeno mediado por agua. Los aminoácidos de la interfase de interacción del límite se determinaron como todos los residuos de aminoácidos con cuando menos un átomo menos que, o igual a, 8 Å a partir de la proteína compañera de HER3, pero no incluidos en la lista de interacción del núcleo.

En algunas realizaciones, se puede emplear cualquier proteína de enlace al antígeno que se enlace a, que cubra, o que impida la interacción de MOR09823 con cualquiera de los residuos anteriores, para enlazarse a, o para neutralizar, el HER3. En algunas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de los mismos se enlazan a, o interactúan con, cuando menos uno de los siguientes residuos de HER3 (SEQ ID NO: 1): Asn266, Lys267, Leu268, Thr269, Gln271, Glu273, Pro274, Asn275, Pro276, His277, Asn315, Asp571, Pro583, His584, Ala596, Lys597. En algunas realizaciones, los anticuerpos y fragmentos de los mismos se enlazan a, o interactúan con, cuando menos uno de los siguientes residuos de HER3 (SEQ ID NO: 1): Tyr265, Lys267, Leu268, Phe270, Gly582, Pro583, Lys597, Ile600, Lys602, Glu609, Arg611, Pro612, Cys613, His614, Glu615. En algunas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de los mismos se enlazan a, o interactúan con, cuando menos uno de los siguientes residuos de HER3 (SEQ ID NO: 1): Asn266, Lys267, Leu268, Thr269, Gln271, Glu273, Pro274, Asn275, Pro276, His277, Asn315, Asp571, Pro583, His584, Ala596, Lys597, Tyr265, Lys267, Leu268, Phe270, Gly582, Pro583, Lys597, Ile600, Lys602, Glu609, Arg611, Pro612, Cys613, His614, Glu615. En algunas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de los mismos se enlazan a, o interactúan con, una combinación de los siguientes residuos de HER3 (SEQ ID NO: 1): Asn266, Lys267, Leu268, Thr269, Gln271, Glu273, Pro274, Asn275, Pro276, His277, Asn315, Asp571, Pro583, His584, Ala596, Lys597, Tyr265, Lys267, Leu268, Phe270, Gly582, Pro583, Lys597, Ile600, Lys602, Glu609, Arg611, Pro612, Cys613, His614, Glu615. En algunas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de los mismos se enlazan a, o interactúan con, todos los siguientes residuos de HER3 (SEQ ID NO: 1): Asn266, Lys267, Leu268, Thr269, Gln271, Glu273, Pro274, Asn275, Pro276, His277, Asn315, Asp571, Pro583, His584, Ala596, Lys597, Tyr265, Lys267, Leu268, Phe270, Gly582, Pro583, Lys597, Ile600, Lys602, Glu609, Arg611, Pro612, Cys613, His614, Glu615. En algunas realizaciones, el anticuerpo o el fragmento del mismo está dentro de 5 angstroms de uno o más de los residuos anteriores. En algunas realizaciones, el anticuerpo o el fragmento del mismo está a 5 a 8 angstroms de uno o más de los residuos anteriores. En algunas realizaciones, el anticuerpo o el fragmento del mismo interactúa, bloquea, o está dentro de 8 angstroms de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, o 50 de los residuos anteriores.

La disponibilidad de las estructuras tridimensionales para el HER3 y el complejo de HER3:MOR09823, por ejemplo, proporciona la estructura para explorar otros anticuerpos de HER3 con mayor detalle. La estructura tridimensional de HER3 permite que se mapeen los epítopos para los anticuerpos monoclonales, y que se infiera su modo de acción, debido a que algunos inhiben, algunos estimulan, y otros no tienen efecto alguno sobre el crecimiento celular. El epítipo conformacional para MOR09823 se ha localizado en los dominios 2 y 4 de HER3. La disponibilidad de las estructuras tridimensionales de este receptor facilitará la determinación del mecanismo de acción preciso de estos agentes inhibidores, y el diseño de nuevos planteamientos para interferir con la función del receptor HER3. En una realización, los anticuerpos de la divulgación se enlazan al mismo epítipo conformacional que MOR09823.

En algunas realizaciones, es especialmente útil el epítipo conformacional enlazado por cualquiera de los anticuerpos enlistados en la Tabla 1. En ciertas realizaciones, se puede utilizar un epítipo conformacional de HER3 para aislar los anticuerpos o fragmentos de los mismos que se enlacen al HER3. En ciertas realizaciones, se puede utilizar un epítipo conformacional de HER3 para generar anticuerpos o fragmentos de los mismos que se enlacen al HER3. En ciertas realizaciones, se puede utilizar un epítipo conformacional de HER3 como un inmunógeno para generar los anticuerpos o fragmentos de los mismos que se enlacen al epítipo conformacional de HER3. En ciertas realizaciones, se puede administrar un epítipo conformacional de HER3 a un animal, y subsiguientemente se pueden obtener los anticuerpos que se enlacen al HER3 a partir del animal.

En algunas realizaciones, los dominios/regiones que contengan residuos que estén en contacto con, o que sean enterrados por, un anticuerpo, se pueden identificar mediante la mutación de residuos específicos en HER3 (por ejemplo, un antígeno de tipo silvestre), y mediante la determinación de si el anticuerpo o el fragmento del mismo puede enlazarse a la proteína mutada o variante de HER3, o mediante la medición de los cambios de afinidad desde el tipo silvestre. Haciendo un número de mutaciones individuales, se pueden identificar los residuos que tengan una función directa en el enlace, o que estén en una proximidad suficientemente cercana al anticuerpo, de tal manera que una mutación pueda afectar el enlace entre el anticuerpo y el antígeno. A partir de un conocimiento de estos aminoácidos, se pueden elucidar los dominios o las regiones del antígeno (HER3) que contengan residuos en contacto con el anticuerpo, o que estén cubiertos por el anticuerpo. La mutagénesis empleando las técnicas conocidas, tales como la exploración de alanina, puede ayudar a definir los epítopos

funcionalmente relevantes. También se puede emplear la mutagénesis utilizando un protocolo de exploración de arginina/ácido glutámico (véase, por ejemplo, Nanevicz y colaboradores (1995), J. Biol. Chem. 270(37): 21619-21625 y Zupnick y colaboradores (2006), J. Biol. Chem. 281(29): 20464-20473). En general, se utilizan arginina y ácidos glutámicos para sustituir (típicamente de una manera individual) un aminoácido en el polipéptido de tipo silvestre, debido a que estos aminoácidos están cargados y son voluminosos y, por consiguiente, tienen el potencial para interrumpir el enlace entre una proteína de enlace al antígeno y un antígeno en la región del antígeno en donde se introduce la mutación. Las argininas que existen en el antígeno de tipo silvestre son reemplazadas con ácido glutámico. Se puede obtener una variedad de estos mutantes individuales, y se pueden analizar los resultados de enlace recolectados, para determinar cuáles residuos afectan el enlace. Se puede crear una serie de antígenos de HER3 mutantes, teniendo cada antígeno mutante una sola mutación. El enlace de cada antígeno de HER3 mutante con diferentes anticuerpos o fragmentos de los mismos de HER3, se puede medir y comparar con la capacidad de del anticuerpo seleccionado o de los fragmentos del mismo para enlazarse con el HER3 de tipo silvestre (SEQ ID NO: 1).

Una alteración (por ejemplo, una reducción o un aumento) en el enlace entre un anticuerpo o un fragmento del mismo y un HER3 mutante o variante, como se utiliza en la presente, significa que hay un cambio en la afinidad de enlace (por ejemplo, como se mide mediante los métodos conocidos, tales como la prueba Biacore, o el ensayo basado en gránulos descrito más adelante en los Ejemplos), en la EC_{50} , y/o un cambio (por ejemplo, una reducción) en la capacidad de enlace total de la proteína de enlace al antígeno (por ejemplo, como es evidenciado por una disminución en B_{max} en una gráfica de concentración de la proteína de enlace al antígeno contra la concentración del antígeno). Una alteración significativa en el enlace indica que el residuo mutado está involucrado en el enlace al anticuerpo o al fragmento del mismo.

En algunas realizaciones, una reducción significativa en el enlace significa que la afinidad de enlace, la EC_{50} , y/o la capacidad entre un anticuerpo o los fragmentos del mismo y un antígeno de HER3 mutante, se reduce por más del 10 %, por más del 20 %, por más del 40 %, por más del 50 %, por más del 55 %, por más del 60 %, por más del 65 %, por más del 70 %, por más del 75 %, por más del 80 %, por más del 85 %, por más del 90 % o por más del 95 % en relación con el enlace entre el anticuerpo o un fragmento del mismo y un HER3 de tipo silvestre (por ejemplo, SEQ ID NO: 1).

En algunas realizaciones, el enlace de un anticuerpo o fragmentos del mismo se reduce o se incrementa significativamente para una proteína mutante de HER3 que tenga una o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o más) mutaciones, comparándose con una proteína de tipo silvestre de HER3 (por ejemplo, SEQ ID NO: 1).

Aunque las formas variantes son referenciadas con respecto a la secuencia de tipo silvestre mostrada en la SEQ ID NO: 1, se apreciará que en las variantes alélicas o de empalme de HER3 los aminoácidos podrían ser diferentes. También se contemplan los anticuerpos o fragmentos de los mismos que muestren un enlace significativamente alterado (por ejemplo, un enlace más bajo o más alto) para esas formas alélicas de HER3.

En adición a los aspectos estructurales generales de los anticuerpos, se puede examinar la interacción más específica entre el parátipo y el epítipo a través de planteamientos estructurales. En una realización, la estructura de las regiones determinantes de complementariedad contribuye a un parátipo, a través del cual un anticuerpo es capaz de enlazarse a un epítipo. La forma de este parátipo se puede determinar en un número de formas. Se pueden emplear planteamientos tradicionales de examinación estructural, tales como RMN o cristalografía de rayos-X. Estos planteamientos pueden examinar la forma del parátipo solo, o mientras se enlaza al epítipo. De una manera alternativa, se pueden generar modelos moleculares *in silico*. Se puede generar una estructura a través de la modelación de homología, auxiliada con un paquete comercial, tal como el paquete de modelación InsightII de Accelrys (San Diego, Calif.). Dicho de una manera breve, se puede utilizar la secuencia del anticuerpo que se vaya a examinar, para hacer una búsqueda contra una base de datos de las proteínas de estructuras conocidas, tales como el Banco de Datos de Proteínas. Después de identificar las proteínas homólogas con estructuras conocidas, se utilizan estas proteínas homólogas como las plantillas de la modelación. Cada una de las posibles plantillas se puede alinear, por consiguiente, produciendo alineaciones de secuencias basadas en la estructura entre las plantillas. La secuencia del anticuerpo con la estructura desconocida se puede alinear entonces con estas plantillas para generar un modelo molecular para el anticuerpo con la estructura desconocida. Como será apreciado por un experto en la materia, existen muchos métodos alternativos para generar estas estructuras *in silico*, cualquiera de los cuales se puede utilizar. Por ejemplo, se puede emplear un proceso similar al descrito en Hardman y colaboradores, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Expedida Número 5,958,708 que emplea QUANTA (Poligen Corp., Waltham, Mass.), y CHARM (Brooks y colaboradores (1983), J. Comp. Chem. 4: 187) (incorporados a la presente en su totalidad como referencia).

No solamente la forma del parátipo es importante en la determinación de si y qué tan bien se enlazará un posible parátipo a un epítipo, pero la interacción misma entre el epítipo y el parátipo es una fuente de gran información en el diseño de los anticuerpos variantes. Como es apreciado por un experto en la materia, existe una variedad de formas en las que se puede estudiar esta interacción. Una manera es utilizar el modelo estructural generado, tal vez como se describe anteriormente, y entonces utilizar un programa, tal como InsightII (Accelrys, San Diego, Calif.), el cual tiene un módulo de atraque, el cual, entre otras cosas, es capaz de llevar a cabo una búsqueda Monte Carlo sobre los espacios conformacionales y de orientación entre el parátipo y su epítipo. El resultado es que se puede estimar en dónde y la manera en que el epítipo interactúa con el parátipo. En una realización, solamente se utiliza un fragmento o una variante del epítipo para asistir en la determinación de las interacciones relevantes. En una realización, se utiliza el epítipo entero en la modelación de la interacción entre el parátipo y el epítipo.

A través del uso de estas estructuras modeladas, se puede predecir cuáles residuos son los más importantes en la interacción entre el epítipo y el parátipo. Por consiguiente, en una realización, se puede seleccionar fácilmente cuáles residuos cambiar con el objeto de alterar las características de enlace del anticuerpo. Por ejemplo, puede ser evidente, a partir de los modelos de atraque, que las cadenas laterales de ciertos residuos en el parátipo pueden impedir estéricamente el enlace del epítipo, y por consiguiente, puede ser benéfico alterar estos residuos hasta tener residuos con cadenas laterales más pequeñas. Se puede determinar esto de muchas formas. Por ejemplo, se puede simplemente mirar los dos modelos y estimar las interacciones basándose en los grupos funcionales y en la proximidad. De una manera alternativa, se pueden llevar a cabo emparejamientos repetidos de epítipo y parátipo, como se describe anteriormente, con el objeto de obtener interacciones de energía más favorables. También se pueden determinar estas interacciones para una variedad de variantes del anticuerpo con el fin de determinar formas alternativas en donde el anticuerpo se pueda enlazar al epítipo. También se pueden combinar los diferentes modelos para determinar la manera en que se debería alterar la estructura de los anticuerpos con el objeto de obtener un anticuerpo con las características particulares que se deseen.

Los modelos determinados anteriormente se pueden probar a través de diferentes técnicas. Por ejemplo, la energía de interacción se puede determinar con los programas discutidos anteriormente con el objeto de determinar cuáles de las variantes se examinará adicionalmente. También, se utilizan las interacciones coulúmbicas y de van der Waals para determinar las energías de interacción del epítipo y los parátipos variantes. También se utiliza la mutagénesis dirigida al sitio para ver si los cambios predichos en la estructura del anticuerpo realmente dan como resultado los cambios deseados en las características de enlace. De una manera alternativa, se pueden hacer cambios al epítipo con el fin de verificar que los modelos son correctos o para determinar los temas generales de enlace que puedan presentarse entre el parátipo y el epítipo.

Como será apreciado por un experto en la materia, aunque estos modelos proporcionarán la guía necesaria para hacer los anticuerpos y las variantes de los mismos de las presentes realizaciones, todavía puede ser deseable llevar a cabo las pruebas de rutina de los modelos *in silico*, tal vez a través de estudios *in vitro*. En adición, como será evidente para un experto en la materia, cualquier modificación también puede tener efectos secundarios adicionales sobre la actividad del anticuerpo. Por ejemplo, aunque cualquier alteración predicha por dar como resultado un mayor enlace, puede inducir un mayor enlace, también puede provocar otros cambios estructurales que podrían reducir o alterar la actividad del anticuerpo. La determinación de si éste es el caso o no, es rutinaria en la materia y se puede lograr de muchas maneras. Por ejemplo, la actividad se puede probar a través de una prueba ELISA. De una manera alternativa, las muestras se pueden probar a través del uso de un aparato de resonancia de plasmón superficial.

Anticuerpos de HER3

La presente divulgación proporciona anticuerpos que reconocen un epítipo conformacional de HER3. La divulgación se basa en el hallazgo sorprendente de que una clase de anticuerpos contra HER3, bloquean las sendas de transducción de señales de HER3 tanto dependiente del ligando como independiente del ligando. en la Tabla 1 se da a conocer una clase de anticuerpos que se enlazan al epítipo de conformación particular de HER3. En una realización, los anticuerpos inhiben la señalización de HER3 tanto dependiente del ligando como independiente del ligando. En otra realización, los anticuerpos se enlazan a HER3 y no bloquean el enlace del ligando de HER al sitio de enlace de ligando (es decir, tanto el ligando como el anticuerpo pueden enlazarse a HER3 de una manera concurrente).

La presente divulgación proporciona anticuerpos que se enlazan específicamente con la proteína de HER3 (por ejemplo, HER3 humano y/o de cinomolgo), comprendiendo estos anticuerpos un dominio VH que tiene una secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 15, 33, 51, 69, 87, 105, 123, 141, 159, 177, 195, 213, 231, 249, 267, 285, 303, 321, 339, 357, y 375. La presente divulgación proporciona anticuerpos que se enlazan específicamente con la proteína de HER3 (por ejemplo, HER3 humano y/o de cinomolgo), comprendiendo estos

- 5 anticuerpos un dominio VL que tiene una secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 14, 32, 50, 68, 86, 104, 122, 140, 158, 176, 194, 212, 230, 248, 266, 284, 302, 320, 338, 356, y 374. La presente divulgación también proporciona anticuerpos que se enlazan específicamente con la proteína de HER3 (por ejemplo, HER3 humano y/o de cinomolgo), comprendiendo estos anticuerpos una VH CDR que tiene una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las VH CDRs enlistadas en la Tabla 1 más adelante. En particular, la divulgación proporciona anticuerpos que se enlazan específicamente a la proteína de HER3 (por ejemplo, HER3 humano y/o de cinomolgo), comprendiendo estos anticuerpos (o de una manera alternativa, consistiendo en) una, dos, tres, cuatro, cinco o más VH CDRs que tienen una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las VH CDRs enlistadas en la Tabla 1 más adelante.
- 10 Otros anticuerpos de la divulgación incluyen aminoácidos que se han mutado, y no obstante tienen cuando menos el 60, 70, 80, 90, 95, o 98 % de identidad en las regiones CDR con las regiones CDR ilustradas en las secuencias descritas en la Tabla 1. En algunas realizaciones, incluye secuencias de aminoácidos mutantes en donde no más de 1, 2, 3, 4 o 5 aminoácidos han sido mutados en las regiones CDR, cuando se comparan con las regiones CDR ilustradas en la secuencia descrita en la Tabla 1, mientras que todavía mantienen su especificidad por el epítipo del anticuerpo original.
- 15 Otros anticuerpos de la divulgación incluyen aminoácidos que se han mutado, y no obstante tienen cuando menos el 60, 70, 80, 90, 95, o 98 % de identidad en las regiones de estructura con las regiones de estructura ilustradas en las secuencias descritas en la Tabla 1. En algunas realizaciones, incluye secuencias de aminoácidos mutantes en donde no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 aminoácidos se han mutado en las regiones de estructura, cuando se comparan con las regiones de estructura ilustradas en la secuencia descrita en la Tabla 1, mientras que todavía mantienen su especificidad por el epítipo del anticuerpo original. La presente divulgación también proporciona secuencias de ácidos nucleicos que codifican VH, VL, la cadena pesada de longitud completa, y la cadena ligera de longitud completa de los anticuerpos que se enlazan específicamente a la proteína de HER3 (por ejemplo, HER3 humano y/o de cinomolgo).
- 20
- 25 Los anticuerpos de HER3 de la divulgación se enlazan al epítipo conformacional de HER3, el cual comprende los residuos de aminoácidos a partir del dominio 2 y del dominio 4 de HER3.

Tabla 1

Ejemplos de anticuerpos HER3 de la presente divulgación

SEQ ID NO:	Región Ab	
MOR09823		
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR2	VTGAVGRYYPSVKG
SEQ ID NO: 4 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 8 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR2	GAVGR
SEQ ID NO: 10 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI

ES 2 620 255 T3

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQIDNO: 11 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQIDNO: 12 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: (Chothia) 13	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 14	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQGISNWLAWYQQKPKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFRSGSGSDFTFLISSLQPRDFAVYYCQQYSSFPFTFGQ GTKVEIK
MOR09823		
SEQ ID NO: 15	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSV TGAVCRYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYIQMNSLRAEDEVYVYCARWGD
		EGFDLWGQGLVTVSS
SEQ ID NO: 16	ADN VL	GATATCCAGATGACCCACAGCCCGTCTAGCCAGCCGACGGTGGGATCCGG TGACCATTACCTGGACAGCCAGCCAGCGTATLCTAATLGGGTGGCTGGTACCA GCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAAACTATCAATTTATGCTGCTCTCTCTGGCAA ACGGGGGCTCCCGTCCCGTCTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTTACCGTGA CCATTAGCAGCCGCAACCTGAAGACTTGGCGTCTATATAGCCAGCAGTATCC TCTCTTCTCTACTACCTCTGGCCAGGCTACGAAAGCTGAAATATAA
SEQ ID NO: 17	ADN VH	CAGGTGCAACTGGTGGAAAGCGGGGGCGGCGTGGTGCACCGGGGGCAGCGTGC CTCTGAGCTGGCGGGCTCCGGATTTACCTTTAGCAGCTATGGATGAGCTGGGT GGCCCAAGCCCGTGGGAAGGGCTCCAGTGGGTGAGGCTTACTGGTCTCTGGT CGTACTTATATCTCTGATCTCTGTAAGGGTCTGTTTACCATTTACCGTGAATAAT CGAAAAACACCCCGTATCTCCAAATGAACAGCCCTGGGTGGGAAGATAAGGGCGT CTATTAATGGCGCGCTTGGCGTCAAGCGTCTTTCATATTTGGCGCAAGGACCC CTGGTGAAGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 18	Ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQGISNWLAWYQQKPKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFRSGSGSDFTFLISSLQPRDFAVYYCQQYSSFPFTFGQ GTKVEIKKCVAAAPSVLIFPSDEQLKSGTASVVCLLNNTYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSITLTSKADYEKHKVYACEVTHQG LSPVTKSENRGEC
SEQ ID NO: 19	Pesada IgG1	QVQLVPSGGGLVQPGGSLRLSCTAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSV TGAVGRYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYIQMNSLRAEDEVYVYCARWGD EGFDLWGQGLVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTGGTAALGGLVKDYFP RPVTVSWNSGALTSCVHTTTPAVLQSSGLYSLSVTVPSSTGTQYICN VNHKPSNTKVDKRVDPKSDKTHCTCPDAPPELLGGPSVFLFPPKPKDDEL MISRTDEVLCVVVDVSHEDDEVKENWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSYR VVSVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSSREEMTKNQVSLTCLLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSPFLYSKLTIVCKSRWQQGNVPSCEVMHHEALFNHYTQKSLTSPGK
MOR09824		
SEQIDNO: 20 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQIDNO: 21 (Kabat)	HCDR2	VISAWGHVKYYADSVKG
SEQIDNO: 22 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQIDNO: 23 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQIDNO: 24 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS

ES 2 620 255 T3

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQIDNO: 25 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQIDNO: 26 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQIDNO: 27 (Chothia)	HCDR2	SAWGHV
SEQIDNO: 28 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
MOR09824		
SEQIDNO: 29 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQIDNO: 30 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQIDNO: 31 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 32	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASEGISNWLAWYQQKPKAPKLLIYG ASSTQSGVPSRPSGSGGTDFTITTSSTQPEDFAVYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIK
SEQ ID NO: 33	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPCKGLEWVSV TSAWGHVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWG DQGFDTWGQGITLVTVSE
SEQ ID NO: 34	ADN VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGTGATCGTG TGACCATTACCTGCAGAGCGAGCCAGGGTATTCTAATTGGCTGGCTTGGTACCA GCAGAAACCAGGTAAGCACCAGAACTATTAATTTATGGTGTCTTCTCTTTGCAA AGCGGGGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCATTGATTTACCCTGA CCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACTTTGCGGTTTTATTATTGCCAGCAGTATTC TTCTTTTCTACTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAATA
SEQ ID NO: 35	ADN VH	CAGGTGCAATTTGGTGGAAAGCGGCGGGCCCTGGTGC AACCGGGCGGCAGCCTGC GTCTGAGCTGCGCGCCCTCCGGATTTACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCTGGGT CGCCAAAGCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGTTATTTCTGCTTGGGGT CATGTTAAGTATTATGCTGATTCTGTTAAGGGTCGTTTTACCATTTACCGTGATA ATTGCAAAAACACCCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGCGTGCAGGATAACGGC CGTGTATTATTGCGCGGTTGGGGTGTAGAGGGTTTTGATATTGGGGCCAAGGC ACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 36	Ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASEGISNWLAWYQQKPKAPKLLIYG ASSTQSGVPSRPSGSGGTDFTITTSSTQPEDFAVYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWVKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSITLILSKADYEKHKVYACEVTHQG TSSPVTKSFNRGPC
SEQ ID NO: 37	Pesada IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPCKGLEWVSV TSAWGHVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWG DGFDTWGQGITLVTVSSASTKGPSVFPDAPSSKSTSEGTAALGCLVKDYF PEPVTISWNSGATISGVHTFPAVLQSSGLYSSTSSVTVPSSTSTGTQCYTC NVNHKPSNTKVKRVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLCGPSVFLPPKPKDT LMLSRTEPEVTQVVVDVSHEDPEVKENWYVDGVEVIINAKTTPREEQYNSTY RVVSVLTPLIHQDNLNGKEYKKVKSNKALPAPIEKTLISKAKGQPREPQVYTL LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTIPVLDG DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKLSLSLSPGK
MOR09825		
SEQIDNO: 38 (Kabat)	HCDR1	SYAMS

ES 2 620 255 T3

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQIDNO: 39 (Kabat)	HCDR2	AINSQQKSTYYADSVKG
SEQIDNO: 40 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQIDNO: 41 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQIDNO: 42 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
MOR09825		
SEQIDNO: 43 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQIDNO: 44 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQIDNO: 45 (Chothia)	HCDR2	NSQGKS
SEQIDNO: 46 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQIDNO: 47 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQIDNO: 48 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQIDNO: 49 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 50	VL	DTQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQGISNWLAWYQQKPKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFVAVYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIK
SEQ ID NO: 51	VH	QVQLVESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSVWRQADPKGLEWVSA INSQCKSTYYADSVKCRFTISRDNKNTLIYIQMNSLRKDTAVYYCARWG DQGFDTWGQDTLVIVSS
SEQ ID NO: 52	ADN VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCCTGAGCGGAGGSGTGGGTGATCGGTG TGACCAATTACCTGGCAGAGCGAGCCAGGGTATTTCTAAATGGGTGGCTGGGTACMA GCAGAAAACCAGCTAAAAGCACCGAAACTAFAAATFIATGGTGCTTCTTCTTGGCAA ACGGGGCTGCCCTGCCCTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGASTTTACCCCTGA CCATTAGCAGCCCTGCAACCTGAAGACTTGGCGTTTATATGGCCAGCAGTATCC TTCTTTRCCTACTAGCTTTGGCCAGGCTACGAAAGCTGAAATTA
SEQ ID NO: 53	ADN VH	CACGTGCAATTCGGTGGAAAGCGGGGGGGCTGGTGGCAACCGGGGGGAGCCCTGC GTCTGAGCTGGCGGGCTCCGGATTTACCTTTAGCAGCTATGGATGAGCTGGGT GGCCCAAGCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGCTATTAATTTCCAGGST AAGTCEACTATATAGCGGATTCGGTEAAGGGCGGTTTACCAATTTCCAGGAGATA ATCCGAAAAACCCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCCTGCGTSCGGSAAGATACGGC CCTGTATTATCCCGGCTTCGGCTGATGAGGCTTTTCATACTTCGGGCCAAGCC ACCCCTGCTCAGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 54	Ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQGISNWLAWYQQKPKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFVAVYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIKRIVAAQSVFIFFPSDEQLKSGTASVVCLLNNSYPREAKVQWKV DNAIQSGNSQKSVTRQDSKDSYSLSSITLPLSKADYFKHKVYACRVTHQG LSSPVTKSENRREGC

ES 2 620 255 T3

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 55	Pesada IgG1	QVQLVRESGGCLVQPPCCSTRTSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKCTLRWVSA INSQGGKSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRADTAVYYCARWG DFGFDTWGGCTLVTVSSASTKCPSPVPIAPSSKSTSCGTAATGCTIVKDYF PEEVTVSWNSGALTSEVHTFPAVLQSSGLYSLSSVIVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVPRKSDKTHCPQCPAPRLTGCPSPVLPFPKPKDT LMI SRTP E V T C V V V D V G H E D E V K F N W Y V D G V E V E N A K I K P R E S Q Y N S C Y R V V S V L T V L H Q F W I N G K F Y K K V S N K A I P A P T R K T I S K A K G Q P R P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S I C C I V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T P F V L D S D G S P P T Y S K I L T V D K S R W Q Q G N V P S G S V M E R A L H N E Y T Q R S T S I S P G K
MOR09974		
SEQIDNO: 56 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
MOR09974		
SEQIDNO: 57 (Kabat)	HCDR2	VINPSGNFTNYADSVKG
SEQIDNO: 58 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQIDNO: 59 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQIDNO: 60 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQIDNO: 61 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQIDNO: 62 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQIDNO: 63 (Chothia)	HCDR2	NPSGNF
SEQIDNO: 64 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQIDNO: 65 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQIDNO: 66 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQID NO: 67 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 68	VL	DIQMTQSPSSLSASVSGDRVPTITCRASQGISNWLAWYQQKPKGAFKLLIYG A3STQSCVPSRFSGSGSGTDFTLTISSTQPEDFAVYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVETK
SEQ ID NO: 69	VH	QVQLVRESGGGLVQPPGSLRSLCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSE INPSGNFTNYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRADTAVYYCARWG DFGFDTWGGCTLVTVSS
SEQ ID NO: 70	ADN VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGTGATCGTG TGACCATACCTGCAGAGCGAGCCAGGGTATTTCTAATTGGCTGGCTTGGTACCA GCAGAAACAGGTAAAGCACCGAAACTATTAATTTATGGTGCCTCTTCTTTGCAA AGCGGGGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTTTACCCTGA CCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACTTTGCGGTTTTATTATGCCAGCAGTATTC TTCTTTTCTACTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTTAAA

ES 2 620 255 T3

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 71	ADN VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGGCCCTGGTGC AACCGGGCGGCAGCCCTGC GTCTGAGCTGCCGCGCCTCCGGATTTACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCTGGGT GCGCCAAGCCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGTTATTAATCCTTCTGGT AATTTTACTAATTATGCTGATTCTGTTAAGGGTCGTTTACCATTTACAGTGATA ATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGC CGTGATATTATGCGCGCGTTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGC ACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 72	Ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQGISNWLAWYQQKPKAPKLLIYG ASSLQSCVPSRFSGSGCTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQYSFPITFCQ GTKVEIKRIVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVLNNFYPREAKVQWKV DNATQSGNSQERSVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYRKHKVYACEVTHQG LSPVTKSPNRGEC
MOR09974		
SEQ ID NO: 73	Pesada IgG1	QVQLVESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKOLEWVSV INPSGNTNYADSVKGRFTISRDNSEKNCILYLQMNSLRAEDTAVYYCARWG DQFDLWGQCTLVTVESASTKCPSPVFPAPSSKSTSCGFAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHCFEFAVLQSSGLYSLSSVVEVPSSSLGTQTYIC XVNHKPSNTKVKRVEPKSODKTHCTPPCPAPRI LQCPSPVTFPPPKPKDT LMIQRTEPVLCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREBQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTTISKAKGQPREPQVYF LPPSRREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDL DGSFPTLYSKLTVDKSRWQQGNVPSQSVMERATHHNYTCQKSTLSLSPQK
MOR10452		
SEQIDNO: 74 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQIDNO: 75 (Kabat)	HCDR2	NTSPIGYTTYAGSVKG
SEQIDNO: 76 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQIDNO: 77 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWL A
SEQIDNO: 78 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQIDNO: 79 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQIDNO: 80 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQIDNO: 81 (Chothia)	HCDR2	SPIGY
SEQIDNO: 82 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQIDNO: 83 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQIDNO: 84 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQIDNO: 85 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 86	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQGISNWLAWYQQKPKAPKLLIYG ASSLQSCVPSRFSGSGCTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQYSFPITFCQ GTKVEIK

ES 2 620 255 T3

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 87	VH	QVQLVDSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSN TSPITGYIYYAGSVKGRFTISRDNKNTLYIQMNSLRARDTAVYYCARWGD EGFDIWGQGTFLVTVSS
SEQ ID NO: 88	ADN VL	GATATCCACATCACCCACAGCCCTCTACCCTCACCCCCACCCGTCCGTCACCCG TCACCATACCTCCAGACCCAGCCACCGTATTCCTAAATCCGCTCCCTCCGTCACCA GCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAAACCTATCAACTTATGCTGCTTCTTCTTCCGAA AGCGGGGTCCCGTCCCGTTTTCAGCGGCTCTGGATCCGGCACCTGATTTACCCCTGA CCATTACGACCGTCCAACTCAACACTTCCCGCTTCAATATCCGACGACGATTC TTCTTTTCTACTACTACTCTCCGCGAGGTAACGAAAGTCAAAATATAA
MOR10452		
SEQ ID NO: 89	ADN VH	CAGGTGSAATTCCTGSAACCCGCGCGCCCTGCTGSAACCCGCGCGCAGCCTCC GTCTGAGCTGGCGGGCTCCGGATTTACCTTTAGCAGCTATGGATGAGCTGGGT CGGCCAAGCCCTGGGAAGGGCTCCGAGTGGGTGAGCAATACTCTCTCTATTGGT TATACTATATATGCTGGTCTGTAAAGGCTCGTTTACCATTTACCGTGATAATT CGAAAAACACCCCTGATCTCCAAATGAAACAGCCTCCGTCGCGGAAGATACGGCCGT CTATTATTCGCGCGCTCCGCTCATGAGGCTTTTCATATTTCCGCGCAAGGCAAC CTGGTGACGCTTAGCTCA
SEQ ID NO: 90	Ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQGISNWLAWYQQKPKGAPKLLIYG ASLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFVAVYCCQYSSPPTFGQ GPKVETKRVAAAPSVFIFPPSDHGLKSCITASVVCLINXHYPRFAKVQWKV
		DNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSCLTSLKADYERHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEA
SEQ ID NO: 91	Pesada Chain (only VH and CH1 domains)	QVQLVDSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSN TSPITGYIYYAGSVKGRFTISRDNKNTLYIQMNSLRARDTAVYYCARWGD EGFDIWGQGTFLVTVSSACTKGPSVFPPLAPSSKSTGGTAALGCLVKDYFP RPTVTSWNSGALTSCVHTEPAAVYQSSGLYSISVVTVPSSTICTQTYTON VNIKPSNTKVDKKEPKS
MOR10701		
SEQIDNO: 92 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQIDNO: 93 (Kabat)	HCDR2	VTGAVGRSTYYPDSVKG
SEQIDNO: 94 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQIDNO: 95 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQIDNO: 96 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQIDNO: 97 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQIDNO: 98 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQIDNO: 99 (Chothia)	HCDR2	GAVGRS
SEQ ID NO: 100 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 101 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 102 (Chothia)	LCDR2	GAS

ES 2 620 255 T3

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 118 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 119 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 121 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
MOR10702		
SEQ ID NO: 122	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGISNWLAWYQQKPKAPKLLTYG ASSTQSGVPSRFSGSGSDFTFLITISSTQPEDFATYYCQQYSSPPTFGQ GTKVEIK
SEQ ID NO: 123	VH	EVQLLESGGGLVQPFGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSV TSAWGHVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYTQMNSLRARDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTIVTVSS
SEQ ID NO: 124	ADN VL	CATATCCACATCAQCCACACCCCAAGCCCAAGCCCTCAQCCCAAGCCCTCGGCGACAGAG TCACCATCACCTGTCCGCCCCAGCCAGCCCATCAGCAACTCGGCTGCCCTGGTATCA GCAGAAGCCCGCCCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAG ACCGGGCTGCCAAGCAGATTACAGCGCCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCCTGA CCATCAGCAGGCTCCAGCCCGAGCACTCCGCCACCTACACCGCCAGCAGTACAG CAGCTCCCCACCACTCCCGCCAGGCCACCAAGGCGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 125	ADN VH	GAGGTGCAATTECTGGAAAGCGGGGAGGCGCTGGTGCAGCCCTGGCGGAGCCCTGA GACTGCTTGGCCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGT CCGCCAGGCCCTTGGCAAGGCACTGGAAATGGGTGTCCGTGATCAGCGCCCTGGGGC CAGGTGAAGTACTACCGCCACAGCGTGAAGGGCGGCTTCACCATCAGCCGGGACA ACAGTAAGAACACCCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCCTCGGGGCCAGGACACCCG CCTGTACTACTGTCCACATCGGCCGACGAGGCTTCGACACTCCGGCCAGGCG ACCCCTGGTCAAGGTACAGCTCA
SEQ ID NO: 126	Ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGISNWLAWYQQKPKAPKLLTYG ASSLQSGVPSRFSGSGSDFTFLITISLQPEDFATYYCQQYSSPPTFGQ GTKVEIKRVAAPSVPFIFFPSDEQLKSGTASVCLINNYPREAKVQWKV DNALQSGNSQHSVPEQDSKDSITYSLSTLTIISKADYKHKVYACRVTHQG LSPPTKSENRGEC
SEQ ID NO: 127	Pesada IgG1	EVQLLESGGGLVQPFGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSV TSAWGHVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRARDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTIVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVTLQSSGLYSLISVVCVPSSTIGTQTYTC NVNHKPSNTKVDKRVKPKSCKTHTECPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISTRTEPEVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVENAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYF LPFSRREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDL DGSFPTYSKLTVDKSRWQQGNVPSQSVMEERATHNEHYTQRSTLSLSPK
MOR10703		
SEQ ID NO: 128 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 129 (Kabat)	HCDR2	AINSQQKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 130 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 131 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA

ES 2 620 255 T3

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 132 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 133 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 134 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 135 (Chothia)	HCDR2	NSQGKS
SEQ ID NO: 136 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
MOR10703		
SEQ ID NO: 137 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 138 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 139 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 140	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCRASQGISNWLAWYQQKPKGAPKLLTYG ASSTQSGVPSRFRSGSGSDFTTITSSIQPEDFATYYCQQYSSPPTTFGQ GTKVEIK
SEQ ID NO: 141	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLRWVSA INSQGKSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQETLVTVSS
SEQ ID NO: 142	ADN VL	CATATCCACATCAACCACACCCCAACCCCAAGCCCTCAGCCCAAGCCCTGCGGACAGAG TCACCATCACCTCTCGCCCAAGCCCAAGCCCAAGCCCTGCGGACAGAG GCAGAAGCCCGCAAGGCCCAAGCCCTGCGGACAGAGTCACCATCACCTCTCGCCCAAGCCCAAGCCCTGCGGACAGAG AGCCCGCTCCCAAGCCCAAGCCCTGCGGACAGAGTCACCATCACCTCTCGCCCAAGCCCAAGCCCTGCGGACAGAG CCATCAGCAGCCCTGCGGACAGAGTCACCATCACCTCTCGCCCAAGCCCAAGCCCTGCGGACAGAGTCACCATCACCTCTCGCCCAAGCCCAAGCCCTGCGGACAGAG CAGCCCTGCGGACAGAGTCACCATCACCTCTCGCCCAAGCCCAAGCCCTGCGGACAGAGTCACCATCACCTCTCGCCCAAGCCCAAGCCCTGCGGACAGAG
SEQ ID NO: 143	ADN VH	CAGGTGCAATTECTGGAAAGCGGCGAGCCCTGGTCCAGCCCTGGCGGAGCCCTGA GACTGTCTCGCCCAAGCCCAAGCCCTGCAACCTCAGCAGCCCTGCGGACAGAGTCACCATCACCTCTCGCCCAAGCCCAAGCCCTGCGGACAGAG CCGCGAGCCCTGCGGACAGAGTCACCATCACCTCTCGCCCAAGCCCAAGCCCTGCGGACAGAGTCACCATCACCTCTCGCCCAAGCCCAAGCCCTGCGGACAGAG AAGAGCAGCCCTGCGGACAGAGTCACCATCACCTCTCGCCCAAGCCCAAGCCCTGCGGACAGAGTCACCATCACCTCTCGCCCAAGCCCAAGCCCTGCGGACAGAG ACAGCAAGAAACCCCTGCAACCTGCGGACAGAGTCACCATCACCTCTCGCCCAAGCCCAAGCCCTGCGGACAGAGTCACCATCACCTCTCGCCCAAGCCCAAGCCCTGCGGACAGAG CCGTACTACTCTGCGGACAGAGTCACCATCACCTCTCGCCCAAGCCCAAGCCCTGCGGACAGAGTCACCATCACCTCTCGCCCAAGCCCAAGCCCTGCGGACAGAG ACCCCTGGTCCAGCCCTGAGCTCA
SEQ ID NO: 144	Ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCRASQGISNWLAWYQQKPKGAPKLLTYG ASSTQSGVPSRFRSGSGSDFTTITSSIQPEDFATYYCQQYSSPPTTFGQ GTKVEIKRTEVAAPSVFIFPPSDHEKISCTAASVVDLNNFYPRPAKVVQWKV
		DNALQSSNSQESVTEQDSKDSYSLSSITLTLKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 145	Pesada IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLRWVSA INSQGKSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQETLVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGGCLVKDYF DEEVTVSWNSGALTSCVHTFPAVLRQSSCLYSLSVTVVPSSSLGQTYYTC XVNHKPSNTKVKRVEPKSCDKTHITCPCPAPELLEGGPSVFLFPPKPKDT LMIERTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVENAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKRYKCKVSNKALPAPIRKTISKAKGQPRFPQVYF LPESREEMTKNQVSLTCLLVKGFYSSDIAVEWESNGQPENNYKTPFFVLDG DGSFPTYSKLTVDKSRWQQGNVPSGQVMKRAITHHRYTQKSTLSLSPCK
MOR10703 N52S		

ES 2 620 255 T3

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	HCDR2	A <u>S</u> SQGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 148 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 149 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 150 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
MOR10703 N52S		
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 152 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 153 (Chothia)	HCDR2	<u>S</u> SQGKS
SEQ ID NO: 154 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 155 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 156 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 157 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 158	VL	DTQMTPSSSLASVGDRTTTCRASQGTSNWLAWYQKPKAPKLLTYGASSTQSGVPSRPSGSGSGTDFTLTSSIQPRDFATYYCQQYSSEPTTFGGQTKVRLKRV
SEQ ID NO: 159	VH	EVQITRSGGGIVQPGGSTRLSCAAAGPTFSSYAMSWVRQAPKGLFWVSAT <u>S</u> SGGKSTYYADSVKGRPTTSRDNKNTLYLQMNSLRAEDFAVYYCARWDEGFDIWGQGLVIVVSS
SEQ ID NO: 160	DNA VL	GATATCCACATCACCCACAGCCCCACAGCCTCAGCCCCAGCGTCGGCCGACAGAGTGACCATCACCTGTCCGCCACAGCCAGCCATCAGCAAGTCCCTGGCCCGGATGACCCAGAACGCCCGCAAGGCCCGCAAGCCGCTGALCTAAGCCCGCAGCTCCCCCGCAGAGCCGCGTCCCAAGCCAGATTCAGCCGGCAGCCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCCTGACCATCAGCAAGCCCTCCAGCCCCAGCCACTCCGCCACCTACLAACCGCCAGCAGCTACAGCAGCTCCGCCACCCCTCCGCCAGGCCACCAAGGTCGAAATCAAG
SEQ ID NO: 161	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGGGGAGGCCGTGGTGCAGCCCGGGGGCAGCCCTGACACTCTCTCCGCCCGCCAGCCGCTCAACCTCAGCAGCTACCCCATCAGCCGGCTCCGCCAGGCCCTGGCAAGGCATGGGAATGGGTGTCCGCCATCAGCAGCCAGGGCAAGAGCACCTACTACGCCGACAGCCGTCAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACACAGCAAGAACACCCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTCGGGGCCSAGCACCCGCCTGTACTACTGTGCCAGATGGGGCCGACGAGGGCTTCGACACTCTGGGCCAGGGCAACCCCTGGTCAAGCTCAGCTCA
SEQ ID NO: 162	Light Kappa	DTQMTPSSSLASVGDRTTTCRASQGTSNWLAWYQKPKAPKLLTYGASSTQSGVPSRPSGSGSGTDFTLTSSIQPRDFATYYCQQYSSEPTTFGGQTKVRLKRVAAPSVLEFPSSDEQLKSGTASVVCLLNXPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVDEQDSKDSYSTLSSTLCTSKADYFKHKVYACRVTHQGTSSPVTRKSNRGRRC

ES 2 620 255 T3

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 179	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGGGGAGGCGCTGGTGCAGCCCTGGCGGGCAGCCTGA GACTGDCCTGGCCCGCCAGCCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGGCATGAGCGGGT CCGCCAGGCCCTGGCAAGGCACTGGAATGGGTGTCCGCCATCGGCAGCCAGGGC AAGAGCACTTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACA ACAGCAAGAACACCCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCCTGGCGGGCAGGACACCCGC CGGTACTACTGTCCACATGGCCCGACGAGGCGCTTCGACACCTCGGGCCAGGGC ACCCCTGCTCACCGTCACTCA
SEQ ID NO: 180	Light Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQGTSNWLAWYQQKPKAPKILTYGASSTQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSPFTTGGGTRKVEIKRIV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSITYSLSSITLISKADYERKHVVYACPVPHQGLSSPVTKSFNRGKC
SEQ ID NO: 181	Heavy IgG1	EVQLTQSGGGSTVQPGGSLRLSCAASGFTPSRYAMSWVRQAPGKGLRWGATGSGG KSTYYADSVKGRFTLISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDEAVYYCARWGDEGFDLWGCG TLVTVSSASTKGPSVFPDLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALSS GVHTFPAVLEQSSCLYSLSSVTVTPSSSLCTQTYITCNVNHKPSNTKVDKRVKPKSC DKHTHTCPPEPAFELGGPSVLEFPEPKKDTLMDISRTPEVITCVVVDVSHEDPEVKE XWYVDGVEVHNAKTKPREPQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKRYKCKVSNKALPA PIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLLVKGFYPYSDIAVEWESNG QPRNRYKTTTPVLDSDGSFFLYSKITVDKSRWQQGNVPSQSVMHRATHNHHTQKS LSLEPGK
MOR10703 N52S_S52aN		
SEQ ID NO: 182 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 183 (Kabat)	HCDR2	AISNQ GKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 184 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 185 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 186 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 187 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPPT
SEQ ID NO: 188 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 189 (Chothia)	HCDR2	SNQ GKS
SEQ ID NO: 190 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 191 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 192 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 193 (Chothia)	LCDR3	YSSFPPT
SEQ ID NO: 194	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQGISNWLAWYQQKPKAPKILTYGASSTQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSPFTTGGGTRKVEIKRIV

ES 2 620 255 T3

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 195	VH	EVQLTRESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYAMSWVRQAPGKGLFHWGAT SN QG KSTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTVSG
SEQ ID NO: 196	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGGGACAGAG TGACCATCACCGTGGGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACCGCGTGGCCCGCATTA GAGAAAGCCCGCAAGGCCCGCAAGGCGCGCAGCGTGGCGCCAGCGTGGCCCGCAG ACGGCCCTGCCAAGCAGATTTCAGCGCCAGCCCGCTGCCCGCAGCGCTTACCGCTCA CCATCAGCAGCGCTCCAGCCCGCAGCAGCTGCCCGCAGCTACTACTCCCGAGCAGTACAG CAGCTTCCCGCAGCGCTTCCCGCCAGGGCAGCAAGGCGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 197	DNA VH	CAGCTCCAATTCCTCGAAAGCCGCGCCAGCCCTCGTCCACCGCTGGCCGGCAGCCCTCA GACTGTCTTGGCCCGCCAGCCCGCTTCACCTTCAGCAGCTACCCCATGAGCTGGGT CCGCCAGGCCCTGGCAAGGGCACTGGAAATGGGTGTCCGCCATCCAGCAAGCCAGGGC AAGAGCAGCTACTACCGCGCAGCGTCAAGGGCCGCTTCACCAATCAGCGCGGAA ACAGCAAGAAACACCGCTCACTCCAGATGAACAGCGCTGGGGCCGAGGACACCGC CCTGTACTACTCTGCCAGATCGGGCCAGCAGCGCTTCGACAGCTGGGGCCAGGGC AGCCCTCGTCCAGCGTCAAGCTCA
SEQ ID NO: 198	Light Kappa	DTQMTQSPSSSLASVVGDRVTTCRASQGTSNWLAWYQQKPKGKAPKLTLYGASSTQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTLSLQPEDFAEYYCQQYSSYPTTFPGQGTKVELKRV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVDE QESKDSITYSLSSLTTLTKADYFKHKVYACRFVTHQDTLSSPVTKSFNRGRC
MOR10703 N52S_S52aN		
SEQ ID NO: 199	Heavy IgG1	EVQLTRESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYAMSWVRQAPGKGLFHWGAT SN QG KSTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTVSGASTKGFSPVFLAPSGKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPEVTVSWNSGALTG GVHTFPAVLTQSSCTYSLSVVTVPSSSLGTQTYTQNVNHRKPSNPKVDRKVRPKSC DKTHTPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDELMLSRKPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NXYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRREMTKNQVSLTCLLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTIVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10703 A50V_N52S		
SEQ ID NO:	HCDR1	SYAMS
200 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR2	V ISSQGKSTYYADSVKG
201 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR3	WGDEGFDI
202 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR1	RASQGISNWLA
203 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR2	GASSLQS
204 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR3	QQYSSFPTT
205 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR1	GTFSSY
206 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR2	S SQGKS
207 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR3	WGDEGFDI
208 (Chothia)		

ES 2 620 255 T3

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 209 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 210 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 211 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 212	VL	DTQMQSPSSLSASVCDRVTTTCRASQCTSNWLAWYQQKPKAPKLEITFCASSTIQ SCVPSRPSQSGSDTDFLTITSSIQPRDPATYYCQQYSSFPPTPQQGQKVRITK
SEQ ID NO: 213	VH	EVQLTREQGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLIEWVS VIS SGG KSTYYADSVKGRFTTISRDNKNTLYIQMNSLRASEDAVYYCARWGDRGPDITWGQG TLVTVSS
SEQ ID NO: 214	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGGGACAGAG TGACCATCACCTGTGGGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACCTGGGTGGCCCTGGTATTA GAGAAAGCCCGCAAGGCCCCCAAGGCGCGALGALCTACGGCCGACGCTCCCGCCAG ACGGCCCTGCCAAGCAGATTGACGGCCAGCCGCTCCCGCCACCGACTTACCCCTCA CCATCAGCAGCCTCCACCCCCACCACTCCCCACCTACTACTCCCGAGCAGTACAG CAGCTTCCCGCAGCCTCCCGCCAGGGCCAGCAAGCTGGAAATCAAG
MOR10703 A50V_N52S		
SEQ ID NO: 215	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGCGGAGGCCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGA GACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGT CCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTCTATCAGCAGCCAGGGC AAGAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACA ACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTGGGGCCAGGGC ACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 216	Light Kappa	DTQMTQSPSSLSASVCDRVTTTCRASQGISNWLAWYQQKPKAPKLEITFCASSTIQ SCVPSRPSQSGSDTDFLTITSSIQPDPATYYCQQYSSFPPTFGQGTKEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSITYSLSSITLTLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 217	Heavy IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLIEWVS VIS SGG KSTYYADSVKGRFTTISRDNKNTLYIQMNSLRASEDAVYYCARWGDRGPDITWGQG TLVTVSSASTKGPSVPLAPSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTIS GVHTFPAVLTQSSGELYSLSSVTVFSSSTGTQTYICNVNEKPSNTKVKRVEFKSC DKTHTCPCPAPEELGGPSVFLFPPKPKDTLMISSRTEPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NYYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALFA PIEKRTISKAKGQPREPQVYTLPPSRREMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSEFLYSKLTPELTKSRWTEQGNVPFQSVNHLEALHNHYTQKS TSTSPGK
MOR10703 A50V_N52G		
SEQ ID NO: 218 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 219 (Kabat)	HCDR2	VIG SQGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 220 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 221 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 222 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS

ES 2 620 255 T3

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 223 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 224 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 225 (Chothia)	HCDR2	GSQGKS
SEQ ID NO: 226 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 227 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 228 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 229 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 230	VL	DTQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQCTSNWLAWYQQKPKAPKILTYGASSTQ SGVPSRPSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPITPGQGTKVEIK
MOR10703 A50V_N52G		
SEQ ID NO: 231	VH	EVQLTRESGGGLVQPGGSLRTISCAAAGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLFWVSGVTSQGG KSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRADDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTVSSG
SEQ ID NO: 232	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGGAGCCCTGAGCCGCCAGCCCTGGGCGACAGAG TGACCCACACCCCTGTCCGGCCAGCCAGGGCAATCAGCAACTGGCCCTGGCCCTGGTATCA GCAGAAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCCTGGCAG AGCCGGCGTSCCAAGCAGATTACAGCCGCAGCCGGCTCCGGCACCAGCTTCAACCCGTA CCATCAGCAGCCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAG CAGCTTCCCCACACCCCTCCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 233	DNA VH	GAGGTGCAATTCCTGGAAAGCCGGGGAGGCCCTGCTGCAGCCCTGGGGCCAGCCCTGA GACTGTCTTCGCCCGCCAGCCGGCTTCAACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCCGGGT CCGCCAGCCCTTGGCAAGGSACTGGAAATGGGTGTCCGTCATCGCCAGCCAGGGC AAGAGCACCTACTACCCGCACAGCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACA ACAGCAAGAACACCCCTGTACCTGGAGATGAACAGCCCTGGGGCCGAGGACACCCGC CGTGTACTACTGTGACAGATCCGGCCGACGAGCCCTCCGACATCTGGGGCCAGGCC ACCCCTGGTACCCGTACGCTCA
SEQ ID NO: 234	Light Kappa	DTQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQCTSNWLAWYQQKPKAPKILTYGASSTQ SGVPSRPSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPITPGQGTKVEIKRQV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSITYSLSSITLTLSKADYRKHKVVYACKVTHQCLSSPVTKSFNRGRC
SEQ ID NO: 235	Heavy IgG1	EVQLTRESGGGLVQPGGSLRTISCAAAGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLFWVSGVTSQGG KSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRADDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPCLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLTQSSGLYSTLSSVTVTPSSSTIGCQTYTONVNHKPSNTKVDKRVPRKSC DKHTHTCPPECPASEELGGSSVFLFEPKSKDTLMLSRCPPEVTCVVVDVSHEDPEVKF XWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAA PIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLTCLLVKGYTPSDIAVEWESNG QPRNRYKTTTPPVLDSGGSPFLYSKLTVDKSRWQQGNVFPSCSVMHRAILHNHYTQKS LSLSPEPK
MOR10703 S52aA		
SEQ ID NO: 236 (Kabat)	HCDR1	SYAMS

ES 2 620 255 T3

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 237 (Kabat)	HCDR2	AIN <u>A</u> QQGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 238 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 239 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 240 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 241 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 242 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 243 (Chothia)	HCDR2	<u>N</u> AQGKS
SEQ ID NO: 244 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
MOR10703 S52aA		
SEQ ID NO: 245 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 246 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 247 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 248	VL	DTQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQGTSNWLAWYQQKPKAPKTLTYGASSTQ SCLVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPPTFCQQTKVETK
SEQ ID NO: 249	VH	RVQTIIRAGCGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPCKGLHWVSATL <u>A</u> QQ KSTYYADSVKGRFTLSRDNASKNTLYLQMNELRAEDTAVYYCARWDEGFDLWQQG TLVTVSS
SEQ ID NO: 250	DNA VL	CATATCCACATCAACCACACCCCAAGCCCTCAGCCCAAGCGTCGGCCACACAG TCACCATCACCTCTCGCCCAAGCCATCAGCAACTCGGCTGCCCTGGTATCA GCAGAAGCCCGCAAGGCCCAAGCTGGTGAATCAGCGGCCAGCTCCCTGGCAG ACCGGCGTCCCAAGCAGATTCAGCGCCAGCGGCTCCGGCACCGACTTACCCCTGA CCATCAGCAGCTCCAGCCCGAGCACTCCGCCACCTACTACCGCAGCAGTACAG CAGCTCCGCCACCACTTCGGCCAGGCCACCAAGCTCGAAAATCAAG
SEQ ID NO: 251	DNA VH	GACGTGCAATTECTGGAAAGCGGGAGGCCCTGGTGGCAGCCCTGGGGTAGCCCTGA GACTGTCTTGGCCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGT CCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAAATGGGTGTCCGCCATCAACGCCCAGGGC AAGAGCACTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCATCAGCCGGGACA ACAGCAAGAACACCCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTCGCGGCCGAGGACACCCG CCGTACTACTGTCCACAGATCGGCCGACGAGGCTTCGACACTCCGGCCACCGCC ACCTGGTCAACGGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 252	Light Kappa	DTQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQGTSNWLAWYQQKPKAPKTLTYGASSTQ SCLVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPPTFCQQTKVETKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QESKDSITYSLSSITLISKADYRKHKVYACFVPHQGLSSPVTKSFNRGRC

ES 2 620 255 T3

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 269	DNA VH	GACGTCGAATTTCCTCGAAAGCGGGGAGGGCTCGTCCACCCCTGGCGGSAAGCTSA GACTGCTCTGGCCCGCCAGCCGGCTCAGCCTCAGCAGGCTACCCCATGAGCTGGGT CCCGGAGGCGGCTGCCAAGGGAGCTGGAAATGGCTGTCCGGCATTCAACACCCAGGSC AACAGCACCTACTACCGCCACAGCGTCAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGAA ACAGCAAGAACACCCCTGTAACCTGCAGATGAACAGCCTCGGGGCGGAGGACACCCG CGGTACTACTCTGCCAGATGGGGCCAGGAGGCTTCGACATCTGGGGCCAGGCG ACCCCTGCTACCGTCAAGTCA
SEQ ID NO: 270	Light Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTLTTCRASQGLSNWLAWYQQKPKGAPKLLLYGASLQ SSVPSRFSGSGGGDFLITLTISSLPEDFATYYCQYSSFFTFPGGKVEIKRTV AAPSVFLEPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSYSLSSLTFLSKADYERKHVVYACRFVTHQGLSSPVTKSFNRGRC
SEQ ID NO: 271	Heavy IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLGWVAISKITQG KSTYYADSVKGRFTTSRISNKNITLYIQMNSLRASDTAVYYCARWDEGFDLWGQG TLVTVSASTKGPSVPLAPSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTIS
		GVHTFPAVTEQSSGTYSLSVVTVPSSSLGTQTYTCNVNHKPSNTKVDKRVPRKSC DKHTHTDPPPEPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMLSKRPEVTCVVDVSHEDPEVKF NYYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSCYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFPSCSVMHIEALINHYTQKS LSLEPGK
MOR10701 R55S		
SEQ ID NO: 272 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 273 (Kabat)	HCDR2	VTGAVGSSTYYPDSVKG
MOR10701 R55S		
SEQ ID NO: 274 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 275 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 276 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 277 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 278 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 279 (Chothia)	HCDR2	GAVGSS
SEQ ID NO: 280 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 281 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 282 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 283 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT

ES 2 620 255 T3

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 284	VL	DTQMTQSPSSLSASVGRVETTCRASQGTSNWLAWYQQKPKAPKILTYGASSTQ SGVPSRPSGSGSGTDFTLTISSIQPEDFATYYCQQYSSHPPTFGQGTKVETLK
SEQ ID NO: 285	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLLEWVSVTGAVG <u>S</u> STYYPDSVKGRPTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTVSS
SEQ ID NO: 286	DNA VL	GATATCCAGATGACCCACAGCCCCAGCAGCCTCAGCGCCAGGGTGGGGACAGAG TCACCAATCACCTGTCCGCCACGCCAGCCATCAGCAACTGGGTGCCCTGGTATCA GGAGAAGCCCGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCCTGGCAG AGCGCGGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTCGCCAGCAGTACAG CAGCTTCGCCACACCTTCGGCCAGGCCACCAAGGGGAAATCCAG
SEQ ID NO: 287	DNA VH	CAGCTCCAATTTCCTCGAAAGCCCGCCAGCCCTCGTCCACCCCTGGCCGGAGCCCTCA CAGTCTCTTGGCCCGCCAGCCCGCTCACCTTCAGCAGCTACCCCATCAGCTGGCT CAGCCAGCCCTTCGCCAAGGCCAGCTGGAAATGGCTGGTCCGAGCAGCCCGGGGGC AGCAGCAGCTACTAGCCCGACAGGCTCAGGGCCGGTTCAGCAATCAGCCCGGCA ACAGCAAGCAACACCCCTGCACTTCAGATGAACAGCCCTCGCCCGCCAGGACACCC CCTGTACTACTGTGCCAGATCGCCCGCAGGAGGCTTCAGCACTTCGGCCCGAGCC ACCCCTCGTCCAGCTCAGCTCA
SEQ ID NO: 288	Light Kappa	DTQMTQSPSSLSASVGRVETTCRASQGTSNWLAWYQQKPKAPKILTYGASSTQ SGVPSRPSGSGSGTDFTLTISSIQPEDFATYYCQQYSSHPPTFGQGTKVETLKRIV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSYISLTSTLTLSKADYRKHKVVYACHVPHQGLSSPVTKSRNRGHC
SEQ ID NO: 289	Heavy IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLLEWVSVTGAVG <u>S</u> STYYPDSVKGRPTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSCGTAALCCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHETFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSC DKTHDCTPPCPAPELLGGPSVFLPDPKPKDTLMISSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVCGVHVNAAKTKPRFQYNSITRVVSVLTFLIQDWLNKGSYCKVKSNKALPA FEEKTIKAKGQPREPQVYTLPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPEVLSDDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHREALHNHYTQKS LSLSPEK
MOR10701 R55G		
SEQ ID NO:	HCDR1	SYAMS
290 (Kabat) SEQ ID NO:	HCDR2	VTGAVG <u>G</u> STYYPDSVKG
291 (Kabat) SEQ ID NO:	HCDR3	WGDEGFDI
292 (Kabat) SEQ ID NO:	LCDR1	RASQGISNWLA
293 (Kabat) SEQ ID NO:	LCDR2	GASSLQS
294 (Kabat) SEQ ID NO:	LCDR3	QQYSSFPTT
295 (Kabat) SEQ ID NO:	HCDR1	GFTFSSY
296 (Chothia) SEQ ID NO:	HCDR2	GAVGGS
297 (Chothia) SEQ ID NO:	HCDR3	WGDEGFDI
298 (Chothia)		

ES 2 620 255 T3

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 299 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 300 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 301 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 302	VL	DTQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQGTSNWLAWYQQKPKAPKLLTYGASSTQ SGVPSRPSGSGSDFTFLTISLQPEDFATYYCQQYSSPFTTFCQQTKVETLK
SEQ ID NO: 303	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPCKGLEWVSVTGAVG <u>G</u> STYYPDSVKGRFTISRDNKNTLYIQMNSLRAREDYAVYYCARWDEGFDIWGCG ELVTVSS
SEQ ID NO: 304	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTCGACCGCCAGCCGTGGGGGACACAG TCACCATCACCTGTGGGGCCAGCCAGCCGATCAGCAACCCGGCCCTGGCCCTGGGATCA GCAGAAAGCCCGCAAGGCCCCCAAGCCGCTGCTGALCTACCGCCGACAGCTCCCTGCCAG AGCGGCGTCCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCCTGA CCATCAGCAGCCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTCGCCAGCAGTACAG CAGCTTCGCCACCACTTCGGCCAGGCCACCAAGCTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 305	DNA VH	GAGGTGCAATTCCTGGAAACCGGGGAGGCCTCGGTCCAGCCCTGGGGGAGCCCTGA GACTGTCTTGGCCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGT CCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAAATGGGTGTCCGTGACAGGCCCGCTGGGC GSAAGCCTACTACCCCGACAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCAACAGCCGGGACA ACAGCAAGAACAACCTGTACCTGCAGATGAACAGCCCTGGGGCCGAGGACACCCGC CCGTACTACTGTCCACATGGCCCGACGAGGCTTCGACATCTCGGGCCAGGCG ACCTGGTCAACGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 306	Light Kappa	DTQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQGTSNWLAWYQQKPKAPKLLTYGASSTQ SGVPSRPSGSGSDFTFLTISLQPEDFATYYCQQYSSPFTTFCQQTKVETLKRV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWVKVDNALQSGNSQESVDE QDSKESLYSLSSTTEISKADYERKHKVYACFVTHQGLTSPIVTKSRNRRC
MOR10701 R55G		
SEQ ID NO: 307	Heavy IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPCKGLEWVSVTGAVG <u>G</u> STYYPDSVKGRFTISRDNKNTLYIQMNSLRAREDYAVYYCARWDEGFDIWGCG ELVTVSSASTKGPSPVFLAPSSKSTSGGTAALGCTVXIDYFRPPPVCSWNSGATCG GVETFPVAVLQSSGLYSLESVVTVPSSELCGTQTYLQNVNIIKPEYTKVDRKVEPKSC DKTHDCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDITLMISSRCDEVTQVVDVSHEDPEVKE NWWYDGVVHNARCKPRRQYNSTYRVVSVLTVLIHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PLEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRREMTKNQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNG QPENNYKTPPVLESDGSRFELYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHRAITHNYTQKS LQLSPGK
MOR10701 R55K		
SEQ ID NO: 308 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 309 (Kabat)	HCDR2	VTGAVG <u>K</u> STYYPDSVKG
SEQ ID NO: 310 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 311 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 312 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS

ES 2 620 255 T3

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 313 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 314 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 315 (Chothia)	HCDR2	GAVGKS
SEQ ID NO: 316 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 317 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 318 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 319 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 320	VL	DLQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQGLSNWLAWYQQKPKAPKLLLYGASRLQ SGVPSRPSGSGSGTDFLTITSSIQPRDFATYYCQQYSSRPTTFGGGTKVRTK
SEQ ID NO: 321	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGPTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVTGAVG K STYYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDLWGCG ELVIVSS
SEQ ID NO: 322	DNA VL	CATATCCACATCAACCACACCCCAAGCCCTCAGCCCAAGCCCTCCGGCAGACAG TCACCATCACCTCTCCGCCAAGCCAGCCATCAGCAACTGGCTGCCCTGGTATCA GCAGAAGCCCGCAAGGCCCAAGCTGGTGAATCAGCGGCCAGCTCCCTGGCAG AGCGGCGTGCCAAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCAGCGACTTCACCCCTGA CCATCAGCAGCTCCAGCCCGAGCACTCCGCCACTACACCGCCAGCAGTACAG CAGCTCCCGCAGCAGCTCCCGCCAGGCCAGCAAGCTCGAAATCAAG
MOR10701 R55K		
SEQ ID NO: 323	DNA VH	GAGGTGCAATTCCTGGAAAGCCGGCAGCCCTGGTCCAGCCCTGGCGGCAAGCTGA CACTCTCTTGGCCCGCCAGCCGCTTCACCTTCAGCAGCTACCCCATCAGCTGGCT CCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAAATGGGTGTCCGTGACAGCGCCCGTGGGC AAAAGCACTACTACCCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACA ACAGCAAGAAACACCCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTCGCGGGCCGAGGACACCCG CGTGTACTACTGTGCCAGATGGGGCCGACGAGGGCTTCGACACTCTGGGCCAGGSC ACCCTCGTCAACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 324	Light Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQGLSNWLAWYQQKPKAPKLLLYGASRLQ SGVPSRPSGSGSGTDFLTITSSIQPRDFATYYCQQYSSRPTTFGGGTKVRLKRV AAPSVFIITPPSDDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQDESVDE QDSKDSYSLSSLTITLTKADYFKHKVYACRFVTHQGLSSPVTKSFNRGRC
SEQ ID NO: 325	Heavy IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGPTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVTGAVG K STYYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDLWGCG ELVIVSSASTKGPSVFPLAASSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVVSWNSGALDS GVHIFPPAVLQSSGLYSLESVVTVPSSELTQTYLGNVNHKPSNTKVKRVEPKSC DKHTCDPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWWYDGVVRVHNARKCKPRPEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA ALEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKCTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCPSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10701 deletion S56		
SEQ ID NO: 326 (Kabat)	HCDR1	SYAMS

ES 2 620 255 T3

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 327 (Kabat)	HCDR2	VTGAVGRTYYPDSVKG
SEQ ID NO: 328 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 329 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 330 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 331 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 332 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 333 (Chothia)	HCDR2	GAVGRT
SEQ ID NO: 334 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 335 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 336 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 337 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 338	VL	DIQMTQSPFSLASVGGDRVITTCRASQGLSNWLAWYQQKPKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFRSGSGSGTDFLTITLSSIQPEDFATYYCQQYSSFPETFGQGTKVRITK
MOR10701 deletion S56		
SEQ ID NO: 339	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLWVSVTGAVG RTYYPDSEVKGRFTISRDNKNTLYIQMNSLRARDTAVYYCARWGGDFPDTWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 340	DNA VL	CATATCCACATCAGCCACAGCCCAAGCCCAAGCCCTCAGCCCAAGCCCTCCGGCAGACAG TGACCATCACCTGTGGGCGCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGGTGGCCCTGGGATTA CCAGAAGCCCGCCCAAGCCCGCCCAAGCTGGTGAATCAGCCCGCCAGCTCCCTCCAG AGCCGGCTGCCAAGCAGATTACAGCCCAAGCCCTCCGGCAGCCGATTTACCCCTGA CCATCAGCAGCCCTCCAGCCCGAGCACTCCGCCACCTACACCCGAGCAGTACAG CAGCTCCCGCAGCCACTCCCGCCAGGGCAGCCAAAGCTGGAAAATCAAG
SEQ ID NO: 341	DNA VH	CAGCTCAATTCCTCCAAAGCCGCGCCAGCCCTCGTCCACCCCTCCGGCCAGCCCTCA CAGTCTCTTCCCGCCCGCAGCCCGCTCAACCTCAGCAGCTACCCCATCAGCTGGGT CCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAAATGGGTGTCCGTGACAGGCGCCGTGGGC AGAACC TAGTACCCGACAGCGTGAAGGGCCGCTTCAACCATCAGCCGGGACAAQA CCAAAGAACACCCCTGCACTCCAGATCAACAGCCCTCCCGCCCGCAGCAGCCCGCT CTACTACTGTCCAGATCCGGCCGAGCAGCCCTCCGACACTCCGGCCCGAGGCCAAC CTGGTCACCGTACGCTCA
SEQ ID NO: 342	Light Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGGDRVITTCRASQGLSNWLAWYQQKPKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFRSGSGSGTDFLTITLSSIQPEDFATYYCQQYSSFPETFGQGTKVEIKRIV AAPSVFIIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVPE QESKDSITYSLSSITLTLISKADYRKHKVYACFVPHQGLSSPVTKFSFNRRRC

ES 2 620 255 T3

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 343	Heavy IgG1	RVQTEERGGGTVQFGGSLRLSCAASGPTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVTGAVG RTYYEDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRADTAVYYCARWGDEGFDLWGQGT LIVTVSSASTKGFVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEFVTVSWNSGALTGG VIEFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYLGNVNIKPSNTRVDRKRVLPKSCD KTHTCFPCFABELLGGESVLEFPEKPKDTLMIKRTPEVTCVVDVSHDEEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREPQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKATLPA LEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLTCLLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTFPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSL SLSPGK
MOR12609		
SEQ ID NO:	HCDR1	SYAMS
344 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR2	VINGLYTTFYADSVKG
345 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR3	WGDEGFDI
346 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR1	RASQGISNWLA
347 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR2	GASSLQS
348 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR3	QQYSSFPTT
349 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR1	GFTFSSY
350 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR2	NGLGYT
351 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR3	WGDEGFDI
352 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR1	SQGISNW
353 (Chothia)		
MOR12609		
SEQ ID NO:	LCDR2	GAS
354 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR3	YSSFPT
355 (Chothia)		
SEQ ID NO: 356	VL	DTQMQSPSSLSASVGRVETTCRASQQTSNWTAWYQQKPKAPKLLTYCASSTQ SCVPSRFSQSGGCPDPTLTSSTQPRDFAVYYQQYSSFPTTFCQCCVVRTK
SEQ ID NO: 357	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGPTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVINGLG YTFEYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRADTAVYYCARWGDRGFDLWGQG ILVTVSS
SEQ ID NO: 358	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCCGAGCCGTGGGCGAFCGGG KACCAATTACCCGAGAGCCGAGCCAGCGGATTCCTAAATGGGCTGGCTGGGACCA GCAGAAAACCAAGCTAAAAGCACCGAAAACLAFLAALTATGCTGCTTCTTCTTGGCAA ACCGCCGTCGCCCTCCCGCTTTAGCCGCTCTGGATCCGGCCACTGATTTTACCCCTCA CCATTAGCAGCCCTCCCAACCTCAACACTTCCCGCTTATATATCCGACGACGATCC TTCCTTCTCTACTACCTTTCGCCAGGCTAGCAAAGCTGAAAATTAAA

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 375	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGPTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGTGPGYGTYYFDPSVKGRFTLIRKNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARWGDEGFDLWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 376	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCGAGCGCGAGCGTGGGTGATCGTGTGACCATTAAGCTGAGAGCGSAGCCAGCGTATTCTAAATGGCTGGCTGGCTACCA GACGAAACAGGTAAGGCAACCGAAACATATAATTTATGCTGCTTCTTCTTTGGCAA AGCGGGGTCCCGTCCCGTTTLAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTTAAGCCGCA
		CCATTACGACCCCTGCAACCTGAAACACTTTCGGCTTTATTTATTCGACCCAGTATCT TCTTTTCCCTACTACTCTTTGGCCAGCGTACGAAAGTTCAAAATTA
SEQ ID NO: 377	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGCGCGCGGCTGGTGCACCGCGCGGCAGCCGCTGC GTCTGAGCTGCGCGGCTCCCGGATTTACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCTGGGT CCGCCAAAGCCCTGGGAAGGGCTCCGAGTGGGTGAGCGGCTACTGGTCTTATGGT GGTACTTATTAATCCCTGATCTCTGTAAAGGCTCGTTTACCATTTCCAGCTGATAAAT CGAAAAACAGCCCTGATCTGCAAAATCAACAGCCCTGCGCTGGCGAAGATAAGCGCGT GTATTACTGCGCGGCTGGGGCGATGAGCGTTTGTATATTTGGGGCAAGGCACC CTGGTGACGGTATAGCTCA
SEQ ID NO: 378	Light Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGRVITITCRASQGLEKRWLAWYQQKPKAPKLLLYGASSLQ SVVPSRFSGSGGSDFTLTITSSLQPEDFAVYYCQQYSSEFTTDFGGGKVKVEIKRIV AAPSVFLEPPSQDEQLKSGTASVTVCLLNNFYPRFAKVVQKVDNALDSDGNSQESVTE QDSKDSYSTLSSTLTLSKADYERKHKVYACRVTHTQGLSPVTKGPNRGRG
SEQ ID NO: 379	Heavy IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGPTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGTGPGYGTYYFDPSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARWGDEGFDLWGQGT LVTVSSASTKGPSVPPADPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPPRPTVSWNSGALTEG VITTPAVLQSSGLYSLSSVIVPSSSLGTQTYLGNVNIKPSNTKVDKRVBPKSCD KHTTCCPPCPAPELLGGGSEVLEFPKPKDLMISRTPEVITCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNARTKPRRQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTPPPVLDSDGGSPFLYGLKLVDRKSRWQQGNVFSGSMVEALHNHYTQKSL SLSPOK

Otros anticuerpos de la divulgación incluyen aquéllos en donde los aminoácidos o ácidos nucleicos que codifican los aminoácidos se han mutado, tienen cuando menos el 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, y 99 % de identidad con las secuencias descritas en la Tabla 1. En algunas realizaciones, incluyen secuencias de aminoácidos mutantes, en donde se han mutado no más de 1, 2, 3, 4 o 5 aminoácidos en las regiones variables cuando se comparan con las regiones variables ilustradas en la secuencia descrita en la Tabla 1, mientras que conservan sustancialmente la misma actividad terapéutica.

Debido a que cada uno de estos anticuerpos o fragmentos de los mismos puede enlazarse a HER3, las secuencias VH, VL, de cadena ligera de longitud completa, y de cadena pesada de longitud completa (las secuencias de aminoácidos y las secuencias de nucleótidos que codifican las secuencias de aminoácidos) se pueden "mezclar y emparejar" para crear otros anticuerpos de enlace con HER3 de la divulgación. Estos anticuerpos de enlace con HER3 "mezclados y emparejados" se pueden probar utilizando los ensayos de enlace conocidos en la materia (por ejemplo, ELISAs, y otros ensayos descritos en la sección de Ejemplos). Cuando estas cadenas se mezclan y se emparejan, una secuencia VH a partir de un emparejamiento de VH/VL particular debe ser reemplazada con una secuencia VH estructuralmente similar. De la misma manera, una secuencia de cadena pesada de longitud completa a partir de un emparejamiento particular de cadena pesada de longitud completa / cadena ligera de longitud completa, debe ser reemplazada con una secuencia de cadena pesada de longitud completa estructuralmente similar. De la misma manera, una secuencia VL a partir de un emparejamiento de VH/VL particular debe ser reemplazada con una secuencia VL estructuralmente similar. De la misma manera, una secuencia de cadena ligera de longitud completa a partir de un emparejamiento particular de cadena pesada de longitud completa / cadena ligera de longitud completa debe ser reemplazada con una secuencia de cadena ligera de longitud completa estructuralmente similar. De conformidad con lo anterior, en un aspecto, la divulgación proporciona un anticuerpo monoclonal aislado o un fragmento del mismo, que tiene: una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 15, 33, 51, 69, 87, 105, 123, 141, 159, 177, 195, 213, 231, 249, 267, 285, 303, 321, 339, 357, y 375; y una región variable de cadena ligera, la cual comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 14, 32, 50, 68, 86, 104, 122, 140, 158, 176, 194, 212, 230, 248, 266, 284, 302, 320, 338, 356, y 374; en donde el anticuerpo se enlaza

específicamente al HER3 (por ejemplo, humano y/o de cinomolgo).

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona anticuerpos de enlace con HER3 que comprenden las cadenas pesadas y las cadenas ligeras CDR1s, CDR2s y CDR3s como se describe en la Tabla 1, o combinaciones de las mismas. Las secuencias de aminoácidos de las VH CDR1s de los anticuerpos se muestran en las SEQ ID NOs: 2, 8, 20, 26, 38, 44, 56, 62, 74, 80, 92, 98, 110, 116, 128, 134, 146, 152, 164, 170, 182, 188, 200, 206, 218, 224, 236, 242, 254, 260, 272, 278, 290, 296, 308, 314, 326, 332, 344, 350, 362, y 368. Las secuencias de aminoácidos de las VH CDR2s de los anticuerpos se muestran en las SEQ ID NOs: 3, 9, 21, 27, 39, 45, 57, 63, 75, 81, 93, 99, 111, 117, 129, 135, 147, 153, 165, 171, 183, 189, 201, 207, 219, 225, 237, 243, 255, 261, 273, 279, 291, 297, 309, 315, 327, 333, 345, 351, 363, y 369. Las secuencias de aminoácidos de las VH CDR3s de los anticuerpos se muestran en las SEQ ID NOs: 4, 10, 22, 28, 40, 46, 58, 64, 76, 82, 94, 100, 112, 118, 130, 136, 148, 154, 166, 172, 184, 190, 202, 208, 220, 226, 238, 244, 256, 262, 274, 280, 292, 298, 310, 316, 328, 334, 346, 352, 364, y 370. Las secuencias de aminoácidos de las VL CDR1s de los anticuerpos se muestran en las SEQ ID NOs: 5, 11, 23, 29, 41, 47, 59, 65, 77, 83, 95, 101, 113, 119, 131, 137, 149, 155, 167, 173, 185, 191, 203, 209, 221, 227, 239, 245, 257, 263, 275, 281, 293, 299, 311, 317, 329, 335, 347, 353, 365, y 371. Las secuencias de aminoácidos de las VL CDR2s de los anticuerpos se muestran en las SEQ ID NOs: 6, 12, 24, 30, 42, 48, 60, 66, 78, 84, 96, 102, 114, 120, 132, 138, 150, 156, 168, 174, 186, 192, 204, 210, 222, 228, 240, 246, 258, 264, 276, 282, 294, 300, 312, 318, 330, 336, 348, 354, 366, y 372. Las secuencias de aminoácidos de las VL CDR3s de los anticuerpos se muestran en las SEQ ID NOs: 7, 13, 25, 31, 43, 49, 61, 67, 79, 85, 97, 103, 115, 121, 133, 139, 151, 157, 169, 175, 187, 193, 205, 211, 223, 229, 241, 247, 259, 265, 277, 283, 295, 301, 313, 319, 331, 337, 349, 355, 367, y 373. Las regiones CDR se delimitan utilizando el sistema Kabat (Kabat y colaboradores (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Quinta Edición, U.S. Department of Health and Human Services (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos), NIH Publicación No. 91-3242; Chotia y colaboradores (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917; Chotia y colaboradores (1989) Nature 342: 877-883; y Al-Lazikani y colaboradores (1997) J. Mol. Biol. 273, 927-948).

En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 2; una CDR2 de la SEQ ID NO: 3; una CDR3 de la SEQ ID NO: 4; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 5; una CDR2 de la SEQ ID NO: 6; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 7.

En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 20; una CDR2 de la SEQ ID NO: 21; una CDR3 de la SEQ ID NO: 22; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 23; una CDR2 de la SEQ ID NO: 24; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 25.

En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 38; una CDR2 de la SEQ ID NO: 39; una CDR3 de la SEQ ID NO: 40; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 41; una CDR2 de la SEQ ID NO: 42; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 43.

En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 56; una CDR2 de la SEQ ID NO: 57; una CDR3 de la SEQ ID NO: 58; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 59; una CDR2 de la SEQ ID NO: 60; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 61.

En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 74; una CDR2 de la SEQ ID NO: 75; una CDR3 de la SEQ ID NO: 76; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 77; una CDR2 de la SEQ ID NO: 78; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 79.

En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 92; una CDR2 de la SEQ ID NO: 93; una CDR3 de la SEQ ID NO: 94; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 95; una CDR2 de la SEQ ID NO: 96; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 97.

En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 110; una CDR2 de la SEQ ID NO: 111; una CDR3 de la SEQ ID NO: 112; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 113; una CDR2 de la SEQ ID NO: 114; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 115.

En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena

pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 128; una CDR2 de la SEQ ID NO: 129; una CDR3 de la SEQ ID NO: 130; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 131; una CDR2 de la SEQ ID NO: 132; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 133.

5 En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 146; una CDR2 de la SEQ ID NO: 147; una CDR3 de la SEQ ID NO: 148; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 149; una CDR2 de la SEQ ID NO: 150; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 151.

10 En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 164; una CDR2 de la SEQ ID NO: 165; una CDR3 de la SEQ ID NO: 166; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 167; una CDR2 de la SEQ ID NO: 168; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 169.

15 En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 182; una CDR2 de la SEQ ID NO: 183; una CDR3 de la SEQ ID NO: 184; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 185; una CDR2 de la SEQ ID NO: 186; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 187.

En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 200; una CDR2 de la SEQ ID NO: 201; una CDR3 de la SEQ ID NO: 202; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 203; una CDR2 de la SEQ ID NO: 204; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 205.

20 En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 218; una CDR2 de la SEQ ID NO: 219; una CDR3 de la SEQ ID NO: 220; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 221; una CDR2 de la SEQ ID NO: 222; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 223.

25 En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 236; una CDR2 de la SEQ ID NO: 237; una CDR3 de la SEQ ID NO: 238; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 239; una CDR2 de la SEQ ID NO: 240; y a CDR3 de la SEQ ID NO: 241.

30 En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 254; una CDR2 de la SEQ ID NO: 255; una CDR3 de la SEQ ID NO: 256; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 257; una CDR2 de la SEQ ID NO: 258; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 259.

35 En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 272; una CDR2 de la SEQ ID NO: 273; una CDR3 de la SEQ ID NO: 274; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 275; una CDR2 de la SEQ ID NO: 276; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 277.

En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 290; una CDR2 de la SEQ ID NO: 291; una CDR3 de la SEQ ID NO: 292; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 293; una CDR2 de la SEQ ID NO: 294; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 295.

40 En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 308; una CDR2 de la SEQ ID NO: 309; una CDR3 de la SEQ ID NO: 310; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 311; una CDR2 de la SEQ ID NO: 312; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 313.

45 En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 326; una CDR2 de la SEQ ID NO: 327; una CDR3 de la SEQ ID NO: 328; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 329; una CDR2 de la SEQ ID NO: 330; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 331.

50 En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 344; una CDR2 de la SEQ ID NO: 345; una CDR3 de la SEQ ID NO: 346; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 347; una CDR2 de la SEQ ID NO: 348; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 349.

En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 362; una CDR2 de la SEQ ID NO: 363; una CDR3 de la SEQ ID NO: 364; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 365; una CDR2 de la SEQ ID NO: 366; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 367.

5 En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO. 15 y una VL de la SEQ ID NO: 14. En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 33 y una VL de la SEQ ID NO: 32. En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 51 y una VL de la SEQ ID NO: 50. En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 69 y una VL de la SEQ ID NO: 68. En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 87 y una VL de la SEQ ID NO: 86. En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 105 y una VL de la SEQ ID NO: 104. En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 123 y una VL de la SEQ ID NO: 122. En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 141 y una VL de la SEQ ID NO: 140. En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 159 y una VL de la SEQ ID NO: 158. En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 177 y una VL de la SEQ ID NO: 176. En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 195 y una VL de la SEQ ID NO: 194. En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 213 y una VL de la SEQ ID NO: 212. En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 231 y una VL de la SEQ ID NO: 230. En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 249 y una VL de la SEQ ID NO: 248. En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 267 y una VL de la SEQ ID NO: 266. En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 285 y una VL de la SEQ ID NO: 284. En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 303 y una VL de la SEQ ID NO: 302. En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 321 y una VL de la SEQ ID NO: 320. En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 339 y una VL de la SEQ ID NO: 338. En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 357 y una VL de la SEQ ID NO: 356. En una realización específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 375 y una VL de la SEQ ID NO: 374. En una realización, los anticuerpos de HER3 son anticuerpos antagonistas. En ciertas realizaciones, un anticuerpo que se enlaza a HER3 es un anticuerpo que se describe en la Tabla 1.

Como se utiliza en la presente, un anticuerpo humano comprende regiones variables de cadena pesada o ligera o cadenas pesada o ligera de longitud completa que son "el producto de" o "derivados de" una secuencia de la línea germinal particular si las regiones variables o las cadenas del anticuerpo de longitud completa se obtienen a partir de un sistema que utiliza genes de inmunoglobulina de la línea germinal humana. Los sistemas incluyen inmunizar a un ratón transgénico que lleva genes de inmunoglobulina humana con el antígeno de interés o rastrear una librería de genes e inmunoglobulina humana exhibida en fagos con el antígeno de interés. Un anticuerpo humano que es "el producto de" o "derivado de" una secuencia de inmunoglobulina de la línea germinal humana se puede identificar como tal, comparando la secuencia de aminoácidos del anticuerpo humano con las secuencias de aminoácidos de las inmunoglobulinas de la línea germinal humana, y seleccionando las secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana que estén más cercanas en su secuencia (es decir, el mayor porcentaje de identidad) con la secuencia del anticuerpo humano. Un anticuerpo humano que es "el producto de" o "derivado de" una secuencia de inmunoglobulina de la línea germinal humana particular puede contener diferencias de aminoácidos comparándose con la secuencia de la línea germinal, debido a, por ejemplo, mutaciones somáticas que se presentan naturalmente o la introducción intencional de mutaciones dirigidas al sitio. Sin embargo, en las regiones de estructura VH o VL, un anticuerpo humano típicamente seleccionado es cuando menos el 90 % idéntico en la secuencia de aminoácidos a una secuencia de aminoácidos codificada por un gen de inmunoglobulina de la línea germinal humana y contiene residuos de aminoácidos que identifican el anticuerpo humano como humano cuando se compara con las secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal de aminoácidos de otras especies (por ejemplo, secuencias de la línea germinal de murino). En ciertos casos, un anticuerpo humano puede ser cuando menos el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 %, o cuando menos el 95 %, o incluso cuando menos el 96 %, el 97 %, el 98 %, o el 99 % idéntico en la secuencia de aminoácidos a la secuencia de aminoácidos codificada por el gen de inmunoglobulina de la línea germinal. Típicamente, un anticuerpo humano recombinante exhibirá no más de 10 diferencias de aminoácidos de la secuencia de aminoácidos codificada por el gen de inmunoglobulina de la línea germinal humana en las regiones de estructura VH o VL. En ciertos casos, el anticuerpo humano podría exhibir no más de 5, o aún no más de 4, 3, 2, o 1 diferencia de aminoácidos de la secuencia de aminoácidos codificada por el gen de inmunoglobulina de la línea germinal. En la tabla 2 se muestran diferentes versiones de la línea germinal utilizando las secuencias VH y VL de la línea germinal para un número representativo de anticuerpos de HER3,

5 utilizando la numeración de Kabat. Las posiciones de CDR se resaltan en negrillas. La anotación utilizada en las Tablas con las secuencias de la línea germinal es como sigue: MOR10701-VH_3-07 significa ciclos de MOR10701 CDR en las regiones de estructura de la secuencia de la línea germinal VH 3-07 (la nomenclatura es de acuerdo con Vbase), MOR10703-VK_L1 significa CDR a partir de MOR10703 en las regiones de la línea germinal de estructura a partir de VK_L1, en donde VK es la cadena ligera kappa.

Tabla 2

Versiones de la línea germinal diferentes de un número seleccionado de anticuerpos representativos

SEQ ID NO:	Nombre de secuencia	Secuencia de Aminoácidos
	Dominio MOR10701 VH	
SEQ ID NO: 380	MOR10701-VH_3-07	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMS WVRQAPGK GLEWVAVTGAVGRST YYPD SVKGRFTISR DN AKNSLYLQMN SLRAEDTAVYY CARWGDE GFDI
SEQ ID NO: 381	MOR10701-VH_3-09	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLS CAASGFTFSSYAMS WVRQAPGK GLEWVSVTGAVGRST YYPDS VKGRFTISR DN AKNSLYLQMN SLRAEDTALYY CAK WGDE GFDI
SEQ ID NO: 382	MOR10701-VH_3-11	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMS WVRQAPGK GLEWVSVTGAVGRST YYPDS VKGRFTISR DN AKNSLYLQMN SLRAEDTAVYY CARWGDE GFDI
SEQ ID NO: 383	MOR10701-VH_3-13	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMS WVRQATGK GLEWVSVTGAVGRST YYPDS VKGRFTISR EN AKNSLYLQMN SLRAGDTAVYY CARWGDE GFDI
SEQ ID NO: 384	MOR10701-VH_3-15	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMS WVRQAPGK GLEWVVGAVGRST YYPDS VKGRFTISR DDSKNTLYLQMN SLKTEDTAVYYCTTWGDE GFDI
SEQ ID NO: 385	MOR10701-VH_3-20	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMS WVRQAPGK GLEWVSVTGAVGRST YYPDS VKGRFTISR DN AKNSLYLQMN SLRAEDTALY HCARWGDE GFDI
SEQ ID NO: 386	MOR10701-VH_3-21	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMS WVRQAPGK GLEWVSVTGAVGRST YYPDS VKGRFTISR DN AKNSLYLQMN SLRAEDTAVYY CARWGDE GFDI
SEQ ID NO: 387	MOR10701-VH_3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMS WVRQAPGK GLEWVSVTGAVGRST YYPDS VKGRFTISR DN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYY CAK WGDE GFDI
SEQ ID NO: 388	MOR10701-VH_3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFTFSSYAMS WVRQAPGK GLEWVAVTGAVGRST YYPD SVKGRFTISR DN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYY CAK WGDE GFDI
SEQ ID NO: 389	MOR10701-VH_3-30.3	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFTFSSYAMS WVRQAPGK GLEWVAVTGAVGRST YYPD SVKGRFTISR DN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYY CARWGDE GFDI
SEQ ID NO: 390	MOR10701-VH_3-30.5	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFTFSSYAMS WVRQAPGK GLEWVAVTGAVGRST YYPD SVKGRFTISR DN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYY CAK WGDE GFDI
	Dominio MOR10701 VH	
SEQ ID NO: 391	MOR10701-VH_3-33	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFTFSSYAMS WVRQAPGK GLEWVAVTGAVGRST YYPD SVKGRFTISR DN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYY CARWGDE GFDI
SEQ ID NO: 392	MOR10701-VH_3-43	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMS WVRQAPGK GLEWVSVTGAVGRST YYPDS VKGRFTISR DN SKNSLYLQMN SLR TE DALYY CAK WGDE GFDI
SEQ ID NO: 393	MOR10701-VH_3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMS WVRQAPGK GLEWVSVTGAVGRST YYPDS VKGRFTISR DN AKNSLYLQMN SLR DE DTAVYY CARWGDE GFDI
SEQ ID NO: 394	MOR10701-VH_3-49	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL SCTASGFTFSSYAMS WFRQAPGK GLEWVVGAVGRST YYPDS VKGRFTISR DG SKSIAYLQMN SLK TE DTAVYY CTR WGDE GFDI
SEQ ID NO: 395	MOR10701-VH_3-53	EVQLVETGGGLIQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMS WVRQAPGK GLEWVSVTGAVGRST YYPDS VKGRFTISR DN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYY CARWGDE GFDI
SEQ ID NO: 396	MOR10701-VH_3-64	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMS WVRQAPGK GLEYSVTGAVGRST YYPDS VKGRFTISR DN SKNTLYLQMN SLRAEDMAVYY CARWGDE GFDI

ES 2 620 255 T3

SEQ ID NO:	Nombre de secuencia	Secuencia de Aminoácidos
SEQ ID NO: 397	MOR10701-VH_3-66	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVTGAVGRSTYYPDS VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDI
SEQ ID NO: 398	MOR10701-VH_3-72	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVTGAVGRSTYYPD SVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARWGDEGFDI
SEQ ID NO: 399	MOR10701-VH_3-73	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSSYAMSWVRQASGKGLEWVSVTGAVGRSTYYPDS VKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRWGDEGFDI
SEQ ID NO: 400	MOR10701-VH_3-74	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLVWVSVTGAVGRSTYYPDS VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDI
SEQ ID NO: 401	MOR10701-VH_3-d	EVQLVESRGLVLPQGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVTGAVGRSTYYPDS VKGRFTISRDNKNTLHLQMNSLRAEDTAVYYCKKWGDEGFDI
	Dominio MOR10703 VH	
SEQ ID NO: 402	MOR10703-VH_3-07	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVAAINSQQKSTYYADS VKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDI
SEQ ID NO: 403	MOR10703-VH_3-09	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAINSQQKSTYYADS VKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKWGDEGFDI
SEQ ID NO: 404	MOR10703-VH_3-11	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAINSQQKSTYYADS VKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDI
SEQ ID NO: 405	MOR10703-VH_3-13	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQATGKGLEWVSAINSQQKSTYYADS VKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAGDTAVYYCARWGDEGFDI
SEQ ID NO: 406	MOR10703-VH_3-15	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVGAINSQQKSTYYADS VKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTTWGDEGFDI
SEQ ID NO: 407	MOR10703-VH_3-20	EVQLVESGGGVVPRPQGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAINSQQKSTYYADS VKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYHCAKWGDEGFDI
SEQ ID NO: 408	MOR10703-VH_3-21	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAINSQQKSTYYADS VKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDI
SEQ ID NO: 409	MOR10703-VH_3-23	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAINSQQKSTYYADS VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWGDEGFDI
SEQ ID NO: 410	MOR10703-VH_3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVAAINSQQKSTYYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWGDEGFDI
	Dominio MOR10703 VH	
SEQ ID NO: 411	MOR10703-VH_3-30.3	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVAAINSQQKSTYYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDI
SEQ ID NO: 412	MOR10703-VH_3-30.5	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVAAINSQQKSTYYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWGDEGFDI
SEQ ID NO: 413	MOR10703-VH_3-33	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVAAINSQQKSTYYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDI
SEQ ID NO: 414	MOR10703-VH_3-43	EVQLVESGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAINSQQKSTYYADS VKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRTEDEALYYCAKWGDEGFDI
SEQ ID NO: 415	MOR10703-VH_3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAINSQQKSTYYADS VKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARWGDEGFDI
SEQ ID NO: 416	MOR10703-VH_3-49	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVGAINSQQKSTYYADS VKGRFTISRDDGKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRWGDEGFDI
SEQ ID NO: 417	MOR10703-VH_3-53	EVQLVETGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAINSQQKSTYYADS VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDI

ES 2 620 255 T3

SEQ ID NO:	Nombre de secuencia	Secuencia de Aminoácidos
SEQ ID NO: 418	MOR10703-VH_3-64	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLLEYVSAINSQGKSTYYADSV KGRFTISRDNKNTLYLQMGSLRAEDMAVYYCARWGDEGFDI
SEQ ID NO: 419	MOR10703-VH_3-66	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAINSQGKSTYYADS VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDI
SEQ ID NO: 420	MOR10703-VH_3-72	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVGAINSQGKSTYYADS VKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARWGDEGFDI
SEQ ID NO: 421	MOR10703-VH_3-73	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFSSYAMSWVRQASGKLEWVGAINSQGKSTYYADS VKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRWGDEGFDI
SEQ ID NO: 422	MOR10703-VH_3-74	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLVWVSAINSQGKSTYYADS VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDI
SEQ ID NO: 423	MOR10703-VH_3-d	EVQLVESRGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAINSQGKSTYYADS VKGRFTISRDNKNTLHLQMNSLRAEDTAVYYCKKWGDEGFDI
	Dominio MOR10701 VK	
SEQ ID NO: 424	MOR10701-VKI_012 (same as MOR10701 wt)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPPT
SEQ ID NO: 425	MOR10701-VKI_O2	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPPT
SEQ ID NO: 426	MOR10701-VKI_O18	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPPT
SEQ ID NO: 427	MOR10701-VKI_O8	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPPT
SEQ ID NO: 428	MOR10701-VKI_A20	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGISNWLAWYQQKPGKVPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQYSSFPPT
SEQ ID NO: 429	MOR10701-VKI_A30	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPPT
SEQ ID NO: 430	MOR10701-VKI_L14	NIQMTQSPSAMSASVGDRTVITCRASQGISNWLAWYQQKPGKVPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPPT
SEQ ID NO: 431	MOR10701-VKI_L1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPPT
	Dominio MOR10703 VH	
SEQ ID NO: 432	MOR10701-VKI_L15	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGISNWLAWYQQKPEKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPPT
SEQ ID NO: 433	MOR10701-VKI_L4	AIQLTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPPT
SEQ ID NO: 434	MOR10701-VKI_L18	AIQLTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPPT
SEQ ID NO: 435	MOR10701-VKI_L5	DIQMTQSPSSVSASVGDRTVITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPPT
SEQ ID NO: 436	MOR10701-VKI_L19	DIQMTQSPSSVSASVGDRTVITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPPT
SEQ ID NO: 437	MOR10701-VKI_L8	DIQLTQSPSFLSASVGDRTVITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPPT
SEQ ID NO: 438	MOR10701-VKI_L23	AIRMTQSPFSLASVGDRTVITCRASQGISNWLAWYQQKPAKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPPT

ES 2 620 255 T3

SEQ ID NO:	Nombre de secuencia	Secuencia de Aminoácidos
SEQ ID NO: 439	MOR10701-VKI_L9	AIRMTQSPSSFSASTGDRVITTCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFLTISCLQSEDFATYYCQQYSSFPPT
SEQ ID NO: 440	MOR10701-VKI_L24	VIWMTQSPSLLSASTGDRVITTCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPPELLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFLTISCLQSEDFATYYCQQYSSFPPT
SEQ ID NO: 441	MOR10701-VKI_L11	AIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQYSSFPPT
SEQ ID NO: 442	MOR10701-VKI_L12	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITTCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQYSSFPPT
	Dominio MOR10701 VK	
SEQ ID NO: 443	MOR10703-VKI_O12 (same as MOR10703 wt)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQYSSFPPT
SEQ ID NO: 444	MOR10703-VKI_O2	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQYSSFPPT
SEQ ID NO: 445	MOR10703-VKI_O18	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFFTISLQPEDATYYCQQYSSFPPT
SEQ ID NO: 446	MOR10703-VKI_O8	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFFTISLQPEDATYYCQQYSSFPPT
SEQ ID NO: 447	MOR10703-VKI_A20	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCRASQGISNWLAWYQQKPGKVPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFLTISLQPEDVATYYCQQYSSFPPT
SEQ ID NO: 448	MOR10703-VKI_A30	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQYSSFPPT
SEQ ID NO: 449	MOR10703-VKI_L14	NIQMTQSPSAMSASVGDRTITTCRASQGISNWLAWYQQKPGKVPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQYSSFPPT
SEQ ID NO: 450	MOR10703-VKI_L1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKSLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQYSSFPPT
SEQ ID NO: 451	MOR10703-VKI_L15	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCRASQGISNWLAWYQQKPEKAPKSLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQYSSFPPT
SEQ ID NO: 452	MOR10703-VKI_L4	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITTCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS SGTDFLTISLQPEDFATYYCQQYSSFPPT
	Dominio MOR10701 VK	
SEQ ID NO: 453	MOR10703-VKI_L18	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITTCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS SGTDFLTISLQPEDFATYYCQQYSSFPPT
SEQ ID NO: 454	MOR10703-VKI_L5	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITTCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQYSSFPPT
SEQ ID NO: 455	MOR10703-VKI_L19	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITTCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQYSSFPPT
SEQ ID NO: 456	MOR10703-VKI_L8	DIQLTQSPSFLSASVGDRTITTCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQYSSFPPT
SEQ ID NO: 457	MOR10703-VKI_L23	AIRMTQSPFSLASVGDRTITTCRASQGISNWLAWYQQKPAKAPKLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISLQPEDFATYYCQQYSSFPPT
SEQ ID NO: 458	MOR10703-VKI_L9	AIRMTQSPSSFSASTGDRVITTCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFLTISCLQSEDFATYYCQQYSSFPPT
SEQ ID NO: 459	MOR10703-VKI_L24	VIWMTQSPSLLSASTGDRVITTCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPPELLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFLTISCLQSEDFATYYCQQYSSFPPT

ES 2 620 255 T3

SEQ ID NO:	Nombre de secuencia	Secuencia de Aminoácidos
SEQ ID NO: 460	MOR10703-VKI_L11	AIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPIT
SEQ ID NO: 461	MOR10703-VKI_L12	DIQMTQSPSTLSASVGDRTTTCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTEFTLTISSLQPDFATYYCQQYSSFPIT

Tabla 3: Segmentos JH

SEQ ID NO: 462	JH1	WGQGLVTVSS
SEQ ID NO: 463	JH2	WGRGLVTVSS
SEQ ID NO: 464	JH3	WGQGMVTVSS
SEQ ID NO: 465	JH4	WGQGLVTVSS
SEQ ID NO: 466	JH5	WGQGLVTVSS
SEQ ID NO: 467	JH6	WGQGTTVTVSS

Tabla 4: Segmentos JK

SEQ ID NO: 468	JK1	FGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 469	JK2	FGQGTKLEIK
SEQ ID NO: 470	JK3	FGPGTKVDIK
SEQ ID NO: 471	JK4	FGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 472	JK5	FGQGTRLEIK

5

Se puede utilizar cualquier combinación de las secuencias de la línea germinal VH con segmentos JH. Los ejemplos representativos de las combinaciones se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Ejemplos representativos de las combinaciones de las secuencias de la línea germinal VH con segmentos JH

10

SEQ ID NO: 473	MOR10701-VH_3-15_JH1	EVQLVESGGGLV K PGGSLRLS CAASGFTFSSYAMS WVRQAPGK GLEWVGV VTGAVGRST YYPDSVKGR FTISRDDSKNTLYLQMN SLKTEDTAVYYCTTWGDEGF DIWGQGLVTVSS
SEQ ID NO: 474	MOR10701-VH_3-15_JH3	EVQLVESGGGLV K PGGSLRLS CAASGFTFSSYAMS WVRQAPGK GLEWVGV VTGAVGRST YYPDSVKGR FTISRDDSKNTLYLQMN SLKTEDTAVYYCTTWGDEGF DI
SEQ ID NO: 475	MOR10703-VH_3-15_JH1	EVQLVESGGGLV K PGGSLRLS CAASGFTFSSYAMS WVRQAPGK GLEWVGV GAIN SQ GKSTY
SEQ ID NO: 476	MOR10703-VH_3-15_JH3	EVQLVESGGGLV K PGGSLRLS CAASGFTFSSYAMS WVRQAPGK GLEWVGV GAIN SQ GKSTY

Se puede utilizar cualquier combinación de las secuencias de la línea germinal VL con segmentos JK. Los ejemplos representativos de las combinaciones se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Ejemplos representativos de las combinaciones de las secuencias de la línea germinal VL con segmentos JK

15

SEQ ID NO: MOR10701-VKI_02_JK1 477	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSR
SEQ ID NO: MOR10701-VKI_02_JK4 478	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSR
SEQ ID NO: MOR10703-VKI_A20_JK4 479	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISNWLAWYQQKPGKVPKLLIYGASSLQSGVPSR
SEQ ID NO: MOR10703-VKI_A20_JK1 480	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISNWLAWYQQKPGKVPKLLIYGASSLQSGVPSR

5 Una vez que la VH se ha combinado con JH y la VK con JK, entonces se puede utilizar cualquier combinación de VH o JH con VK o JK. En una realización, cualquiera de las regiones de la línea germinal VH se puede combinar con cualquiera de las regiones de la línea germinal VK (VL) para cada anticuerpo. Un número representativo de los ejemplos de combinaciones se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7: Ejemplos representativos de las combinaciones de las secuencias de la línea germinal

	Combination 1	
SEQ ID NO: MOR10701-VH_3-15_JH3 481		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVGVGTGAVGRSTY YPDSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTTWGDEGFDIWGQGTMTVTVSS
SEQ ID NO: MOR10701-VKI_A30_JK4 482		DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKRLIYGASSLQSGVPSR FSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQYSSFPPTTFGGGKVEIK
	Combination 2	
SEQ ID NO: MOR10701-VH_3-30_JH1 483		QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVAVTGAVGRST YYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWGDEGFDIWGQGTMTVTVSS
SEQ ID NO: MOR10701-VKI_L1_JK2 484		DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKSLIYGASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQYSSFPPTTFGQGTKLEIK
	Combination 3	
SEQ ID NO: MOR10701-VH_3-30_JH2 485		QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVAVTGAVGRST YYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWGDEGFDIWRGRTLTVTVSS
SEQ ID NO: MOR10701-VKI_L1_JK2 486		DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKSLIYGASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQYSSFPPTTFGQGTKLEIK
	Combination 4	
SEQ ID NO: MOR10703-VH_3-20_JH5 487		EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVAAINSQGKSTY YADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYHRCARWGDEGFDIWGQGTMTVTVSS
SEQ ID NO: MOR10703-VKI_L15_JK3 488		DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISNWLAWYQQKPEKAPKSLIYGASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQYSSFPPTTFGPGTKVDIK
	Combination 5	
SEQ ID NO: MOR10703-VH_3-33_JH2 489		QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVAAINSQGKSTY YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWRGRTLTVTVSS
SEQ ID NO: MOR10703-VKI_A20_JK1 490		DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISNWLAWYQQKPGKVPKLLIYGASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFLTISLQPEDVATYYCQQYSSFPPTTFGQGTKVEIK
	Combination 6	
SEQ ID NO: MOR10703-VH_3-33_JH3 491		QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVAAINSQGKSTY YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWRGQGTMTVTVSS
SEQ ID NO: MOR10703-VKI_A20_JK2 492		DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISNWLAWYQQKPGKVPKLLIYGASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFLTISLQPEDVATYYCQQYSSFPPTTFGQGTKLEIK

En una realización, la divulgación pertenece a una región variable de cadena pesada, la cual comprende una

secuencia de Xaa₁-HCDR1-Xaa₂-HCDR2-Xaa₃-HCDR3-Xaa₄, en donde las cadenas pesadas de HCDR1, HCDR2, HCDR3 son cualesquiera regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de cadena pesada seleccionadas a partir de las Tablas 1 y 2. Para propósitos ilustrativos solamente, la secuencia puede ser:

Xaa₁ - SYAMS - Xaa₂ - AINSQ GKSTYYADSVKG - Xaa₃ - WGDEGFDI - Xaa₄ (SEQ ID NO: 493), en donde,

5 Xaa₁ es la región de estructura de cualesquiera 30 aminoácidos;

Xaa₂ es la región de estructura de cualesquiera 14 aminoácidos;

Xaa₃ es la región de estructura de cualesquiera 32 aminoácidos;

Xaa₄ es la región de estructura de cualesquiera 11 aminoácidos.

10 En una realización, la divulgación pertenece a una región variable de cadena ligera, la cual comprende una secuencia de Xaa₁-LCDR1-Xaa₂-LCDR2-Xaa₃-LCDR3-Xaa₄, en donde las cadenas ligeras de LCDR1, LCDR2, LCDR3 son cualesquiera regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de cadena ligera seleccionadas a partir de las Tablas 1 y 2. Para propósitos ilustrativos solamente, la secuencia puede ser:

Xaa₁ - RASQGISNWL A - Xaa₂ - GASSLQS - Xaa₃ - QQYSSFPTT - Xaa₄ (SEQ ID NO: 494), en donde,

Xaa₁ es una región de estructura de cualesquiera 23 aminoácidos;

15 Xaa₂ es una región de estructura de cualesquiera 15 aminoácidos;

Xaa₃ es una región de estructura de cualesquiera 32 aminoácidos; y

Xaa₄ es una región de estructura de cualesquiera 10 aminoácidos.

Los anticuerpos que se dan a conocer en la presente pueden ser derivados de anticuerpos de una sola cadena, diacuerpos, anticuerpos de dominio, nanocuerpos, y unicuerpos. Un "anticuerpo de una sola cadena" (scFv) consiste en una sola cadena de polipéptido que comprende un dominio VL enlazado a un dominio VH, en donde el dominio VL y el dominio VH se emparejan para formar una molécula monovalente. El anticuerpo de una sola cadena se puede preparar de acuerdo con el método conocido en la materia (véase, por ejemplo, Bird y colaboradores (1988) Science 242: 423-426, y Huston y colaboradores (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 85: 5879-5883). Un "disbud" consiste en dos cadenas, comprendiendo cada cadena una región variable de cadena pesada conectada con una región variable de cadena ligera sobre la misma cadena del polipéptido, conectadas mediante un enlazador peptídico corto, en donde las dos regiones sobre la misma cadena no se emparejan una con la otra, sino con los dominios complementarios sobre la otra cadena, para formar una molécula biespecífica. Los métodos para la preparación de diacuerpos se conocen en la técnica (véanse, por ejemplo, Holliger y colaboradores (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 90: 6444-6448, y Poljak y colaboradores (1994) Structure 2: 1121-1123). Los anticuerpos de dominio (dAbs) son pequeñas unidades de anticuerpos de enlace funcional, correspondientes a las regiones variables de cualquiera de las cadenas pesada o ligera de los anticuerpos. Los anticuerpos de dominio se expresan bien en sistemas bacterianos, de levadura, y de células de mamíferos. Otros detalles de los anticuerpos de dominio y de los métodos de producción de los mismos se conocen en la técnica (véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 6,291,158; 6,582,915; 6,593,081; 6,172,197; 6,696,245; las Patentes Europeas Números 0368684 y 0616640; y las Publicaciones Internacionales Números WO05/035572, WO04/101790, WO04/ 081026, WO04/058821, WO04/003019 y WO03/002609. Los nanocuerpos se derivan a partir de las cadenas pesadas de un anticuerpo. Un nanocuerpo típicamente comprende un solo dominio variable y dos dominios constantes (CH2 y CH3), y conserva la capacidad de enlace al antígeno del anticuerpo original. Los nanocuerpos se pueden preparar mediante los métodos conocidos en la técnica (véanse, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,765,087, la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,838,254, y la Publicación Internacional Número WO 06/079372). Los unicuerpos consisten en una cadena ligera y una cadena pesada de un anticuerpo de IgG4. Los unicuerpos se pueden hacer mediante la remoción de la región de articulación de los anticuerpos de IgG4. Otros detalles de los unicuerpos y de los métodos para la preparación de los mismos, se pueden encontrar en la Publicación Internacional Número WO2007/ 059782.

Anticuerpos homólogos

En todavía otra realización, la presente divulgación proporciona un anticuerpo o fragmento del mismo, el cual comprende las secuencias de aminoácidos que son homólogas a las secuencias descritas en la Tabla 1, y el anticuerpo se enlaza a una proteína de HER3 (por ejemplo, HER3 humana y/o de cinomolgo), y conserva las propiedades funcionales deseadas de los anticuerpos descritos en la Tabla 1.

Por ejemplo, la divulgación proporciona un anticuerpo monoclonal aislado (o un fragmento funcional del mismo), el cual comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, en donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que es cuando menos el 80 %, cuando menos el 90 %, o cuando menos el 95 % idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 15, 33, 51, 69, 87, 105, 123, 141, 159, 177, 195, 213, 231, 249, 267, 285, 303, 321, 339, 357, y 375; la región variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos que es cuando menos el 80 %, cuando menos el 90 %, o cuando menos el 95 % idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 14, 32, 50, 68, 86, 104, 122, 140, 158, 176, 194, 212, 230, 248, 266, 284, 302, 320, 338, 356, y 374; el anticuerpo se enlaza a HER3 (por ejemplo, HER3 humano y/o de cinomolgo), y neutraliza la actividad de señalización de HER3, la cual se puede medir en un ensayo de fosforilación u otra medida de señalización de HER (por ejemplo, ensayos de fosfo-HER3, ensayos de fosfo-Akt, proliferación celular, y ensayos que bloquean el ligando como se describe en los Ejemplos). También se incluyen dentro del alcance de la divulgación las secuencias de nucleótidos progenitoras de cadena pesada y ligera variables; y las secuencias de cadena pesada y ligera de longitud completa optimizadas para la expresión en una célula de mamífero. Otros anticuerpos de la divulgación incluyen aminoácidos o ácidos nucleicos que han mutado, y todavía tienen cuando menos el 60, 70, 80, 90, 95, o 98 % de identidad con las secuencias descritas anteriormente. En algunas realizaciones, se incluyen secuencias de aminoácidos mutantes en donde no más de 1, 2, 3, 4 o 5 aminoácidos han mutado por supresión, inserción o sustitución de aminoácidos en las regiones variables, cuando se comparan con las regiones variables mostradas en las secuencias descritas anteriormente.

En otras realizaciones, las secuencias de aminoácidos VH y/o VL pueden ser 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idénticas a las secuencias estipuladas en la Tabla 1. En otras realizaciones, las secuencias de aminoácidos VH y/o VL pueden ser idénticas excepto por una sustitución de aminoácido en no más de 1, 2, 3, 4, o 5 posiciones de aminoácidos. Un anticuerpo que tiene las regiones VH y VL que tienen identidad alta (es decir, 80 % o mayor) con las regiones VH y VL de los anticuerpos descritos en la Tabla 1, se puede obtener mediante mutagénesis (por ejemplo, mutagénesis dirigida al sitio o mediada por PCR), seguida por la prueba del segundo anticuerpo alterado codificado para la función conservada utilizando los ensayos funcionales descritos en la presente.

En otras realizaciones, las regiones variables de las secuencias de nucleótidos de cadena pesada y/o cadena ligera pueden ser 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idénticas a las secuencias estipuladas anteriormente.

Como se utiliza en la presente, el "porcentaje de identidad" entre las dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias (es decir, el porcentaje de identidad es igual al número de posiciones idénticas / el número total de posiciones x 100), tomando en cuenta el número de huecos, y la longitud de cada hueco, que se necesite introducir para una alineación óptima de las dos secuencias. La comparación de las secuencias y la determinación del porcentaje de identidad entre dos secuencias, se pueden llevar a cabo utilizando un algoritmo matemático, como se describe en los ejemplos no limitantes más adelante.

Adicionalmente o de una manera alternativa, las secuencias de proteína de la presente divulgación se pueden utilizar adicionalmente como una "secuencia pedida" para llevar a cabo una búsqueda contra las bases de datos públicas, por ejemplo, para identificar secuencias relacionadas. Por ejemplo, estas búsquedas se pueden llevar a cabo utilizando el programa BLAST (versión 2.0) de Altschul y colaboradores (1990) J. Mol. Biol. 215: 403-10.

Anticuerpos con modificaciones conservadoras

En ciertas realizaciones, un anticuerpo de la divulgación tiene una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de CDR1, CDR2, y CDR3, y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias de CDR1, CDR2, y CDR3, en donde una o más de estas secuencias de regiones determinantes de complementariedad (CDR) tienen las secuencias de aminoácidos especificadas basándose en los anticuerpos descritos en la presente o en modificaciones conservadoras de los mismos, y en donde los anticuerpos conservan las propiedades funcionales deseadas de los anticuerpos que se enlazan al HER3 de la divulgación.

De conformidad con lo anterior, la divulgación proporciona un anticuerpo monoclonal aislado de HER3, o un fragmento del mismo, que consiste en una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de CDR1, CDR2, y CDR3, y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias de CDR1, CDR2, y CDR3, en donde: las secuencias de aminoácidos de la CDR1 de la región variable de cadena pesada se seleccionan a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 2, 8, 20, 26, 38, 44, 56, 62, 74, 80, 92, 98, 110, 116, 128, 134, 146, 152, 164, 170, 182, 188, 200, 206, 218, 224, 236, 242, 254, 260, 272, 278, 290, 296, 308, 314, 326, 332, 344, 350, 362, y 368, y las modificaciones conservadoras de las mismas; las secuencias

de aminoácidos de cadena pesada de región variable CDR2 se seleccionan a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 3, 9, 21, 27, 39, 45, 57, 63, 75, 81, 93, 99, 111, 117, 129, 135, 147, 153, 165, 171, 183, 189, 201, 207, 219, 225, 237, 243, 255, 261, 273, 279, 291, 297, 309, 315, 327, 333, 345, 351, 363, y 369 y modificaciones conservadoras de las mismas; las secuencias de aminoácidos de cadena pesada de región variable CDR3 se seleccionan a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 4, 10, 22, 28, 40, 46, 58, 64, 76, 82, 94, 100, 112, 118, 130, 136, 148, 154, 166, 172, 184, 190, 202, 208, 220, 226, 238, 244, 256, 262, 274, 280, 292, 298, 310, 316, 328, 334, 346, 352, 364, y 370 y las modificaciones conservadoras de las mismas; las secuencias de aminoácidos de cadena ligera de región variable CDR1 se seleccionan a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 5, 11, 23, 29, 41, 47, 59, 65, 77, 83, 95, 101, 113, 119, 131, 137, 149, 155, 167, 173, 185, 191, 203, 209, 221, 227, 239, 245, 257, 263, 275, 281, 293, 299, 311, 317, 329, 335, 347, 353, 365, y 371 y las modificaciones conservadoras de las mismas; las secuencias de aminoácidos de cadena ligera de región variable CDR2 se seleccionan a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 6, 12, 24, 30, 42, 48, 60, 66, 78, 84, 96, 102, 114, 120, 132, 138, 150, 156, 168, 174, 186, 192, 204, 210, 222, 228, 240, 246, 258, 264, 276, 282, 294, 300, 312, 318, 330, 336, 348, 354, 366, y 372, y las modificaciones conservadoras de las mismas; las secuencias de aminoácidos de cadena ligera de región variable CDR3 se seleccionan a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 7, 13, 25, 31, 43, 49, 61, 67, 79, 85, 97, 103, 115, 121, 133, 139, 151, 157, 169, 175, 187, 193, 205, 211, 223, 229, 241, 247, 259, 265, 277, 283, 295, 301, 313, 319, 331, 337, 349, 355, 367, y 373, y las modificaciones conservadoras de las mismas; el anticuerpo o el fragmento del mismo se enlaza específicamente a HER3, y neutraliza la actividad de HER3 mediante la inhibición de una senda de señalización de HER, la cual se puede medir en un ensayo de fosforilación u otra medida de señalización de HER (por ejemplo, ensayos de fosfo-HER3, ensayos de fosfo-Akt, proliferación celular, ensayos que bloquean el ligando como se describen en los Ejemplos).

Anticuerpos que se enlazan al mismo epítipo

La presente divulgación proporciona anticuerpos que interactúan con (por ejemplo, mediante enlace, impedimento estérico, estabilización/desestabilización, distribución espacial) con el mismo epítipo que los anticuerpos que se enlazan al HER3 descritos en la Tabla 1 y en la Figura 7. Por consiguiente, se pueden identificar anticuerpos adicionales basándose en su capacidad para competir cruzadamente (por ejemplo, para inhibir de una manera competitiva el enlace, de una manera estadísticamente significativa) con otros anticuerpos de la divulgación en los ensayos de enlace de HER3. La capacidad de un anticuerpo de prueba para inhibir el enlace de los anticuerpos de la presente divulgación con una proteína de HER3 (por ejemplo, HER3 humano y/o de cinomolgo) demuestra que el anticuerpo de prueba puede competir con ese anticuerpo para enlazarse a HER3; este anticuerpo, de acuerdo con una teoría no limitante, se puede enlazar al mismo epítipo o a un epítipo relacionado (por ejemplo, a un epítipo estructuralmente similar o espacialmente proximal) sobre la proteína de HER3 que el anticuerpo con el que compete. En una cierta realización, el anticuerpo que se enlaza al mismo epítipo sobre la proteína relacionada con HER3 que los anticuerpos de la presente divulgación, es un anticuerpo monoclonal humano. Estos anticuerpos monoclonales humanos se pueden preparar y aislar como se describe en la presente.

En una realización, el anticuerpo o los fragmentos del mismo se enlaza al dominio 2 y al dominio 4 de HER3 para mantener el HER3 en una conformación inactiva que impida la exposición de un ciclo de dimerización presente dentro del dominio 2. Esto impide la heterodimerización con otros miembros de la familia, tales como HER1, HER2, y HER4. Los fragmentos de anticuerpos de los mismos inhiben la transducción de señales dependiente del ligando e independiente del ligando de HER3.

En otra realización, el anticuerpo o el fragmento del mismo se enlaza al dominio 2 y al dominio 4 de HER3 y sin bloqueo del enlace concurrente de un ligando de HER3 tal como neurregulina. Mientras no se requiera proporcionar una teoría, es factible que el anticuerpo o el fragmento del mismo se enlace con el dominio 2 y el dominio 4 de HER3, manteniendo el HER3 en una conformación inactiva sin bloquear el sitio de enlace de ligando en HER3. Por consiguiente, un ligando de HER3 (por ejemplo, neurregulina) es capaz de enlazarse a HER3 al mismo tiempo que el anticuerpo o el fragmento del mismo.

Los anticuerpos de la divulgación o fragmentos de los mismos inhiben los ligandos dependientes e independientes de la activación de HER3 sin impedir el enlace del ligando. Esto se considera ventajoso por las siguientes razones:

- (i) El anticuerpo terapéutico tendría utilidad clínica en un amplio espectro de tumores que un anticuerpo cuyo objetivo sea un solo mecanismo de la activación de HER3 (es decir, dependiente del ligando o independiente del ligando), debido a que se manejan distintos tipos de tumores por cada mecanismo.
- (ii) El anticuerpo terapéutico sería eficaz en tipos de tumores en donde se involucren simultáneamente los mecanismos de la activación de HER3. Un anticuerpo que focaliza un solo mecanismo de la activación de HER3

(es decir, dependiente del ligando o independiente del ligando) podría exhibir poca o ninguna eficacia en este tipo de tumores.

(iii) La eficacia de un anticuerpo que inhiba la activación dependiente del ligando de HER3 sin impedir el enlace del ligando podría ser menos probable que afectara adversamente mediante el aumento de las concentraciones del ligando. Esto podría traducirse a cualquiera de una eficacia incrementada en un tipo de tumor manejado por concentraciones muy altas del ligando de HER3, o bien una resistencia reducida al riesgo del fármaco, en donde la resistencia es mediada por la sobre-regulación de los ligandos de HER3.

(iv) Un anticuerpo que inhiba la activación de HER3 mediante la estabilización de la forma inactiva podría ser menos propenso a tener resistencia al fármaco, manejado por mecanismos alternativos de la activación de HER3.

En consecuencia, los anticuerpos de la divulgación se pueden utilizar para tratar condiciones en donde existan anticuerpos terapéuticos clínicamente inefectivos.

Anticuerpos diseñados y modificados

Un anticuerpo de la divulgación se puede preparar además utilizando un anticuerpo que tenga una o más de las secuencias VH y/o VL mostradas en la presente como material de partida para diseñar un anticuerpo modificado, cuyo anticuerpo modificado puede tener propiedades alteradas en relación con el anticuerpo de partida. Un anticuerpo se puede diseñar mediante la modificación de uno o más residuos dentro de una o ambas regiones variables (es decir, VH y/o VL), por ejemplo, dentro de una o más regiones determinantes de complementariedad (CDR) y/o dentro de una o más regiones de estructura. Adicionalmente o de una manera alternativa, un anticuerpo se puede diseñar mediante la modificación de los residuos dentro de las regiones constantes, por ejemplo, para alterar las funciones efectoras del anticuerpo.

Un tipo de diseño de región variable que se puede llevar a cabo es el injerto de la región determinante de complementariedad (CDR). Los anticuerpos interactúan con los antígenos objetivo predominantemente a través de los residuos de aminoácidos que se localizan en las seis regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de cadena pesada y ligera. Por esta razón, las secuencias de aminoácidos dentro de las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) son más diversas entre los anticuerpos individuales que las secuencias que están fuera de las regiones determinantes de complementariedad (CDRs). Debido a que las secuencias de regiones determinantes de complementariedad (CDR) son responsables de la mayoría de las interacciones de anticuerpo-antígeno, es posible expresar los anticuerpos recombinantes que imitan las propiedades de los anticuerpos que se presentan naturalmente específicos mediante la construcción de vectores de expresión que incluyan secuencias de regiones determinantes de complementariedad (CDR) a partir del anticuerpo que se presente naturalmente específico injertadas sobre las secuencias de estructura a partir de un anticuerpo diferente con propiedades diferentes (véase, por ejemplo, Riechmann y colaboradores (1998) Nature 332: 323-327; Jones y colaboradores (1986) Nature 321: 522-525; Queen y colaboradores (1989) Proc. Natl. Acad., EUA 86: 10029-10033; la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,225,539 a Winter, y las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,530,101; 5,585,089; 5,693,762 y 6,180,370 a Queen y colaboradores)

De conformidad con lo anterior, otra realización de la divulgación pertenece a un anticuerpo monoclonal que se enlaza al HER3 aislado, o a un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada, la cual comprende las secuencias de CDR1 que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 2, 8, 20, 26, 38, 44, 56, 62, 74, 80, 92, 98, 110, 116, 128, 134, 146, 152, 164, 170, 182, 188, 200, 206, 218, 224, 236, 242, 254, 260, 272, 278, 290, 296, 308, 314, 326, 332, 344, 350, 362, y 368; las secuencias de CDR2 que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 3, 9, 21, 27, 39, 45, 57, 63, 75, 81, 93, 99, 111, 117, 129, 135, 147, 153, 165, 171, 183, 189, 201, 207, 219, 225, 237, 243, 255, 261, 273, 279, 291, 297, 309, 315, 327, 333, 345, 351, 363, y 369; las secuencias de CDR3 que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 4, 10, 22, 28, 40, 46, 58, 64, 76, 82, 94, 100, 112, 118, 130, 136, 148, 154, 166, 172, 184, 190, 202, 208, 220, 226, 238, 244, 256, 262, 274, 280, 292, 298, 310, 316, 328, 334, 346, 352, 364, y 370, respectivamente; y una región variable de cadena ligera que tiene las secuencias de CDR1 que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 5, 11, 23, 29, 41, 47, 59, 65, 77, 83, 95, 101, 113, 119, 131, 137, 149, 155, 167, 173, 185, 191, 203, 209, 221, 227, 239, 245, 257, 263, 275, 281, 293, 299, 311, 317, 329, 335, 347, 353, 365, y 371; las secuencias de CDR2 que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 6, 12, 24, 30, 42, 48, 60, 66, 78, 84, 96, 102, 114, 120, 132, 138, 150, 156, 168, 174, 186, 192, 204, 210, 222, 228, 240, 246, 258, 264, 276, 282, 294, 300, 312, 318, 330, 336, 348, 354, 366, y 372; y las secuencias de CDR3 que consisten en una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID

NOs: 7, 13, 25, 31, 43, 49, 61, 67, 79, 85, 97, 103, 115, 121, 135, 139, 151, 157, 169, 175, 187, 193, 205, 211, 223, 229, 241, 247, 259, 265, 277, 283, 295, 301, 313, 319, 331, 337, 349, 355, 367, y 373, respectivamente. Por consiguiente, estos anticuerpos contienen las secuencias de las regiones determinantes de complementariedad (CDR) VH y VL de los anticuerpos monoclonales, y no obstante, pueden contener diferentes secuencias de estructura en relación con estos anticuerpos. Estas secuencias de estructura se pueden obtener a partir de las bases de datos de ADN públicas o de las referencias publicadas que incluyen secuencias de genes de anticuerpos de la línea germinal. Por ejemplo, las secuencias de ADN de la línea germinal para los genes de región variable de cadena pesada y ligera humanos se pueden encontrar en la base de datos de secuencias de la línea germinal humana "Vase" (disponible en la Internet en www.mrc-cpe.cam.ac.uk/vbase), así como en Kabat y colaboradores (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Quinta Edición, U.S. Department of Health and Human Services (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos), NIH Publicación No. 91-3242; Chothia y colaboradores (1987) *J. Mol. Biol.* 196: 901-917; Chothia y colaboradores (1989) *Nature* 342: 877-883; y Al-Lazikani y colaboradores (1997) *J. Mol. Biol.* 273: 927-948; Tomlinson y colaboradores (1992) *J. Mol. Biol.* 227: 776-798; y Cox y colaboradores (1994) *Eur. J Immunol.* 24: 827-836.

Un ejemplo de las secuencias de estructura para utilizarse en los anticuerpos de la divulgación son aquéllos que son estructuralmente similares a las secuencias de estructura utilizadas por los anticuerpos seleccionados de la divulgación, por ejemplo, las secuencias en consenso y/o las secuencias de estructura utilizadas por los anticuerpos monoclonales de la divulgación. Las secuencias de CDR1, 2 y 3 VH, y las secuencias de CDR1, 2 y 3 VL, se pueden injertar sobre las regiones de estructura que tengan una secuencia idéntica a la encontrada en el gen de inmunoglobulina de la línea germinal a partir del cual se derive la secuencia de estructura, o las secuencias de regiones determinantes de complementariedad (CDR) se pueden injertar sobre las regiones de estructura que contengan una o más mutaciones comparándose con las secuencias de la línea germinal. Por ejemplo, se ha encontrado que, en ciertas instancias, es benéfico mutar residuos dentro de las regiones de estructura para mantener o mejorar la capacidad de enlace al antígeno del anticuerpo (véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,530,101; 5,585,089; 5,693,762 y 6,180,370 a Queen y colaboradores).

Otro tipo de modificación de región variable es mutar los residuos de aminoácidos dentro de las regiones CDR1, CDR2 y/o CDR3 VH y/o VL para mejorar de esta manera una o más propiedades de enlace (por ejemplo, la afinidad) del anticuerpo de interés, siendo esto conocido como "maduración de afinidad." Se puede llevar a cabo mutagénesis dirigida al sitio o mutagénesis mediada por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para introducir las mutaciones, y se puede evaluar el efecto sobre el enlace del anticuerpo, o otra propiedad funcional de interés, en ensayos *in vitro* o *in vivo*, como se describen en la presente, y como se proporcionan en los Ejemplos. Se pueden introducir modificaciones conservadoras (como se discute anteriormente). Las mutaciones pueden ser sustituciones, adiciones o supresiones de aminoácidos. Más aún, típicamente no se alteran más de uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos dentro de una CDR.

De conformidad con lo anterior, en otra realización, la divulgación proporciona anticuerpos monoclonales de enlace de HER3 aislados, o un fragmento de los mismos, los cuales consisten en una región variable de cadena pesada que tiene: una región CDR1 VH que consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que tiene las SEQ ID NOs: 2, 8, 20, 26, 38, 44, 56, 62, 74, 80, 92, 98, 110, 116, 128, 134, 146, 152, 164, 170, 182, 188, 200, 206, 218, 224, 236, 242, 254, 260, 272, 278, 290, 296, 308, 314, 326, 332, 344, 350, 362, y 368 o una secuencia de aminoácidos que tiene una, dos, tres, cuatro o cinco sustituciones, supresiones o adiciones de aminoácidos, comparándose con las SEQ ID NOs: 2, 8, 20, 26, 38, 44, 56, 62, 74, 80, 92, 98, 110, 116, 128, 134, 146, 152, 164, 170, 182, 188, 200, 206, 218, 224, 236, 242, 254, 260, 272, 278, 290, 296, 308, 314, 326, 332, 344, 350, 362, y 368; una región VH CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 3, 9, 21, 27, 39, 45, 57, 63, 75, 81, 93, 99, 111, 117, 129, 135, 147, 153, 165, 171, 183, 189, 201, 207, 219, 225, 237, 243, 255, 261, 273, 279, 291, 297, 309, 315, 327, 333, 345, 351, 363, y 369 o una secuencia de aminoácidos que tiene una, dos, tres, cuatro o cinco sustituciones, supresiones o adiciones de aminoácidos, comparándose con las SEQ ID NOs: 3, 9, 21, 27, 39, 45, 57, 63, 75, 81, 93, 99, 111, 117, 129, 135, 147, 153, 165, 171, 183, 189, 201, 207, 219, 225, 237, 243, 255, 261, 273, 279, 291, 297, 309, 315, 327, 333, 345, 351, 363, y 369; una región VH CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 4, 10, 22, 28, 40, 46, 58, 64, 76, 82, 94, 100, 112, 118, 130, 136, 148, 154, 166, 172, 184, 190, 202, 208, 220, 226, 238, 244, 256, 262, 274, 280, 292, 298, 310, 316, 328, 334, 346, 352, 364, y 370, o una secuencia de aminoácidos que tiene una, dos, tres, cuatro o cinco sustituciones, supresiones o adiciones de aminoácidos, comparándose con las SEQ ID NOs: 4, 10, 22, 28, 40, 46, 58, 64, 76, 82, 94, 100, 112, 118, 130, 136, 148, 154, 166, 172, 184, 190, 202, 208, 220, 226, 238, 244, 256, 262, 274, 280, 292, 298, 310, 316, 328, 334, 346, 352, 364, y 370; una región VL CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 5, 11, 23, 29, 41, 47, 59, 65, 77, 83, 95, 101, 113, 119, 131, 137, 149, 155, 167, 173, 185, 191, 203, 209,

221, 227, 239, 245, 257, 263, 275, 281, 293, 299, 311, 317, 329, 335, 347, 353, 365, y 371, o una secuencia de aminoácidos que tiene una, dos, tres, cuatro o cinco sustituciones, supresiones o adiciones de aminoácidos, comparándose con las SEQ ID NOs: 5, 11, 23, 29, 41, 47, 59, 65, 77, 83, 95, 101, 113, 119, 131, 137, 149, 155, 167, 173, 185, 191, 203, 209, 221, 227, 239, 245, 257, 263, 275, 281, 293, 299, 311, 317, 329, 335, 347, 353, 365, y 371; una región VL CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 6, 12, 24, 30, 42, 48, 60, 66, 78, 84, 96, 102, 114, 120, 132, 138, 150, 156, 168, 174, 186, 192, 204, 210, 222, 228, 240, 246, 258, 264, 276, 282, 294, 300, 312, 318, 330, 336, 348, 354, 366, y 372, o una secuencia de aminoácidos que tiene una, dos, tres, cuatro o cinco sustituciones, supresiones o adiciones de aminoácidos, comparándose con las SEQ ID NOs: 6, 12, 24, 30, 42, 48, 60, 66, 78, 84, 96, 102, 114, 120, 132, 138, 150, 156, 168, 174, 186, 192, 204, 210, 222, 228, 240, 246, 258, 264, 276, 282, 294, 300, 312, 318, 330, 336, 348, 354, 366, y 372; y una región VL CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 7, 13, 25, 31, 43, 49, 61, 67, 79, 85, 97, 103, 115, 121, 135, 139, 151, 157, 169, 175, 187, 193, 205, 211, 223, 229, 241, 247, 259, 265, 277, 283, 295, 301, 313, 319, 331, 337, 349, 355, 367, y 373, o una secuencia de aminoácidos que tiene una, dos, tres, cuatro o cinco sustituciones, supresiones o adiciones de aminoácidos, comparándose con las SEQ ID NOs: 7, 13, 25, 31, 43, 49, 61, 67, 79, 85, 97, 103, 115, 121, 135, 139, 151, 157, 169, 175, 187, 193, 205, 211, 223, 229, 241, 247, 259, 265, 277, 283, 295, 301, 313, 319, 331, 337, 349, 355, 367, y 373.

Injerto de fragmentos de anticuerpos en estructuras o andamiajes alternativos

Se pueden emplear una amplia variedad de estructuras o andamiajes de anticuerpo/inmunoglobulina siempre que el polipéptido resultante incluya cuando menos una región de enlace que se enlace específicamente a HER3. Estas estructuras o andamiajes incluyen los 5 idiotipos principales de las inmunoglobulinas humanas, o fragmentos de los mismos, e incluyen las inmunoglobulinas de otras especies de animales, de preferencia que tengan aspectos humanizados. Los expertos en este campo continúan descubriendo y desarrollando estructuras, andamiajes y fragmentos novedosos.

En un aspecto, la divulgación pertenece a la generación de anticuerpos no basados en inmunoglobulina utilizando andamiajes que no son de inmunoglobulina sobre los cuales se pueden injertar las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de la divulgación. Se pueden emplear estructuras y andamiajes para la proteína de HER3 objetivo (por ejemplo, HER3 humano y/o de cinomolgo). Las estructuras o andamiajes que no son de inmunoglobulina conocidos incluyen, pero no se limitan a, fibronectina (Compound Therapeutics, Inc., Waltham, MA), anquirina (Molecular Partners AG, Zurich, Suiza), anticuerpos de dominio (Domantis, Ltd., Cambridge, MA, y Ablynx nv, Zwijnaarde, Bélgica), lipocalina (Pieris Proteolab AG, Freising, Alemania), productos farmacéuticos inmunológicos modulares pequeños (Trubion Pharmaceuticals Inc., Seattle, WA), maxicuerpos (Avidia, Inc., Mountain View, CA), Proteína A (Affibody AG, Suecia), y afilina (gamma-cristalina o ubiquitina) (Scil Proteins GmbH, Halle, Alemania).

Los andamiajes de fibronectina se basan en el dominio de fibronectina tipo III (por ejemplo, el décimo módulo de la fibronectina tipo III (dominio¹⁰ Fn3)). El dominio de fibronectina tipo III tiene 7 u 8 cadenas beta que están distribuidas entre dos hojas beta, que por sí mismas se empaquetan unas contra otras para formar el núcleo de la proteína, y que además contienen ciclos (análogos a las regiones determinantes de complementariedad (CDRs)) que conectan las cadenas beta unas con otras y se exponen al solvente. Hay cuando menos tres de estos ciclos en cada orilla del emparedado de hojas beta, en donde la orilla es el límite de la proteína perpendicular a la dirección de las cadenas beta (véase la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 6,818,418). Estos andamiajes basados en fibronectina no son una inmunoglobulina, aunque el pliegue global está estrechamente relacionado con aquél del fragmento de anticuerpo funcional más pequeño, la región variable de la cadena pesada, que comprende la unidad entera de reconocimiento de antígeno en la IgG de camello y de llama. Debido a esta estructura, el anticuerpo que no es de inmunoglobulina imita las propiedades de enlace al antígeno que son de una naturaleza y afinidad similar a aquéllas de los anticuerpos. Estos andamiajes se pueden utilizar en una estrategia de selección aleatoria y mezcla en ciclo *in vitro*, que es similar al proceso de maduración de afinidad de los anticuerpos *in vivo*. Estas moléculas basadas en fibronectina se pueden utilizar como andamiajes en donde las regiones de ciclo de la molécula pueden ser reemplazadas con las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de la divulgación utilizando técnicas de clonación convencionales.

La tecnología de anquirina se basa en el uso de proteínas con módulos de repetición derivados de anquirina como andamiajes para soportar las regiones variables, las cuales se pueden utilizar para enlazarse a diferentes objetivos. El módulo de repetición de anquirina es un polipéptido de 33 aminoácidos que consiste en dos hélices- α anti-paralelas y una vuelta- β . El enlace de las regiones variables se optimiza en su mayor parte utilizando la exhibición de ribosomas.

Los avímeros se derivan a partir de la proteína que contiene el dominio A natural, tal como HER3. Estos dominios se utilizan por naturaleza para las interacciones de proteína-proteína, y en el ser humano, más de 250 proteínas se basan estructuralmente en los dominios-A. Los avímeros consisten en un número de diferentes monómeros de "dominio-A" (2-10) enlazados por medio de enlazadores de aminoácidos. Se pueden crear avímeros que pueden enlazarse a un antígeno objetivo empleando la metodología descrita, por ejemplo, en las Publicaciones de Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Números 20040175756; 20050053973; 20050048512; y 20060008844.

Los ligandos de afinidad Affibody son proteínas simples pequeñas compuestas de un haz de tres hélices basado en el andamiaje de uno de los dominios de enlace a IgG de la proteína A. La proteína A es una proteína superficial a partir de la bacteria *Staphylococcus aureus*. Este dominio de andamiaje consiste en 58 aminoácidos, 13 de los cuales se seleccionan aleatoriamente para generar bibliotecas Affibody con un gran número de variantes de ligandos (véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,831,012). Las moléculas Affibody imitan a los anticuerpos, tienen un peso molecular de 6 kDa, comparándose con el peso molecular de los anticuerpos, el cual es de 150 kDa. A pesar de su pequeño tamaño, el sitio de enlace de las moléculas Affibody es similar a aquél de un anticuerpo.

Las anticalinas son productos desarrollados por la compañía Pieris ProteoLab AG. Se derivan a partir de las lipocalinas, un grupo ampliamente extendido de proteínas pequeñas y robustas que usualmente están involucradas en el transporte o almacenamiento fisiológico de los compuestos químicamente sensibles o insolubles. Se presentan varias lipocalinas naturales en los tejidos o en los líquidos corporales humanos. La arquitectura de la proteína hace recordar a las inmunoglobulinas, con ciclos hipervariables encima de una estructura rígida.

Sin embargo, en contraste con los anticuerpos o con sus fragmentos recombinantes, las lipocalinas están compuestas de una sola cadena de polipéptido con 160 a 180 residuos de aminoácidos, lo cual es apenas marginalmente mayor que un solo dominio de inmunoglobulina. El conjunto de cuatro ciclos, el cual forma la buchaca de enlace, muestra una plasticidad estructural pronunciada y tolera una variedad de cadenas laterales. El sitio de enlace, por consiguiente, se puede reconfigurar en un proceso registrado con el objeto de reconocer las moléculas objetivo prescritas de forma diferente con una alta afinidad y especificidad. Se ha utilizado una proteína de la familia de lipocalina, la proteína de enlace a bilina (BBP) de Pieris Brassicae, para desarrollar anticalinas mediante la mutagenización del conjunto de cuatro ciclos. Un ejemplo de una solicitud de patente que describe las anticalinas está en la Publicación Internacional del TCP Número WO 199916873.

Las moléculas de afillina son proteínas pequeñas que no son de inmunoglobulina, las cuales están diseñadas para tener afinidades específicas hacia las proteínas y las moléculas pequeñas. Las nuevas moléculas de afillina se pueden seleccionar muy rápidamente a partir de dos bibliotecas, cada una de las cuales se basa en una proteína de andamiaje diferente derivada del ser humano. Las moléculas de afillina no muestran ninguna homología estructural con las proteínas de inmunoglobulina. Actualmente, se emplean dos andamiajes de afillina, uno de los cuales es la gamma-cristalina, una proteína estructural humana del lente del ojo, y el otro es el de las proteínas de la superfamilia de "ubiquitina". Ambos andamiajes humanos son muy pequeños, muestran una alta estabilidad a la temperatura, y son casi resistentes a los cambios de pH y a los agentes desnaturalizantes. Esta alta estabilidad se debe principalmente a la estructura de hoja beta expandida de las proteínas. Los ejemplos de las proteínas derivadas de gamma-cristalina se describen en la Publicación Internacional Número WO200104144, y los ejemplos de las proteínas "de tipo ubiquitina" se describen en la Publicación Internacional Número WO 2004106368.

Los miméticos de epítopos de proteína (PEM) son moléculas de tipo péptido cíclicas de tamaño mediano (MW 1-2kDa) que imitan a las estructuras secundarias de horquilla-beta de las proteínas, la principal estructura secundaria involucrada en las interacciones de proteína-proteína.

En algunas realizaciones, los Fabs se convierten hasta el formato silencioso de IgG1 mediante el cambio de la región Fc. Por ejemplo, los anticuerpos de la Tabla 1 se pueden convertir hasta el formato de IgG.

Anticuerpos humanos o humanizados

La presente divulgación proporciona anticuerpos completamente humanos que se enlazan específicamente a una proteína de HER3 (por ejemplo, HER3 humano y/o de cinomolgo/ratón/rata). Comparándose con los anticuerpos quiméricos o humanizados, los anticuerpos que se enlazan a HER3 humano de la divulgación tienen además una antigenicidad reducida cuando se administran a sujetos humanos.

Los anticuerpos que se enlazan a HER3 humano se pueden generar empleando los métodos que son conocidos en la materia. Por ejemplo, la tecnología de "humaneering" (humanodiseño) utilizada para convertir los

anticuerpos no humanos en anticuerpos humanos diseñados. La Publicación de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 20050008625 describe un método *in vivo* para reemplazar una región variable de anticuerpo no humano con una región variable humana en un anticuerpo, mientras que se mantienen las mismas características de enlace o se proporcionan mejores características de enlace en relación con aquéllas del anticuerpo no humano. El método se apoya en el reemplazo guiado por el epítipo de las regiones variables de un anticuerpo de referencia no humano con un anticuerpo completamente humano. El anticuerpo humano resultante en general no está relacionado estructuralmente con el anticuerpo no humano de referencia, pero se enlaza al mismo epítipo sobre el mismo antígeno que el anticuerpo de referencia. Dicho de una manera breve, el planteamiento de reemplazo de complementariedad guiado por el epítipo en serie se hace posible mediante el establecimiento de una competición en las células entre a "competidor" y una biblioteca de diversos híbridos del anticuerpo de referencia ("anticuerpos de prueba") para enlazarse a cantidades limitantes de antígeno en la presencia de un sistema reportero que responde al enlace del anticuerpo de prueba con el antígeno. El competidor puede ser el anticuerpo de referencia o un derivado del mismo, tal como un fragmento Fv de una sola cadena. El competidor también puede ser un ligando natural o artificial del antígeno que se enlaza al mismo epítipo que el anticuerpo de referencia. Los únicos requerimientos del competidor son que se enlace al mismo epítipo que el anticuerpo de referencia, y que compita con el anticuerpo de referencia por el enlace al antígeno. Los anticuerpos de prueba tienen una región-V de enlace al antígeno en común a partir del anticuerpo de referencia no humano, y la otra región-V se selecciona aleatoriamente a partir de una fuente diversa, tal como una biblioteca de repertorio de los anticuerpos humanos. La región-V común a partir del anticuerpo de referencia sirve como una guía, colocando los anticuerpos de prueba sobre el mismo epítipo en el antígeno, y en la misma orientación, de tal manera que se fuerza la selección hacia la fidelidad más alta de enlace al antígeno con el anticuerpo de referencia.

Se pueden utilizar muchos tipos de sistemas reporteros para detectar las interacciones deseadas entre los anticuerpos de prueba y el antígeno. Por ejemplo, se pueden enlazar fragmentos de reportero complementarios al antígeno y al anticuerpo de prueba, respectivamente, de tal manera que solamente se presente la activación del reportero mediante la complementación de los fragmentos cuando se enlace el anticuerpo de prueba al antígeno. Cuando las fusiones de anticuerpo de prueba- y antígeno-fragmento de reportero se co-expresan con un competidor, la activación del reportero llega a ser dependiente de la capacidad del anticuerpo de prueba para competir con el competidor, la cual es proporcional a la afinidad del anticuerpo de prueba por el antígeno. Otros sistemas reporteros que se pueden utilizar incluyen el reactivador de un sistema de reactivación de reportero auto-inhibido (RAIR), como se da a conocer en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica con Número de Serie 10/208,730 (Publicación Número 20030198971), o el sistema de activación competitiva que se da a conocer en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica con Número de Serie 10/076,845 (Publicación Número 20030157579).

Con el sistema de reemplazo de complementariedad guiado por el epítipo en serie, se hace la selección para identificar las células que expresen un solo anticuerpo de prueba junto con los componentes de competidor, antígeno, y reportero. En estas células, cada anticuerpo de prueba compite uno a uno con el competidor para enlazarse a una cantidad limitante de antígeno. La actividad del reportero es proporcional a la cantidad de antígeno enlazado al anticuerpo de prueba, la cual a su vez es proporcional a la afinidad del anticuerpo de prueba por el antígeno y la estabilidad del anticuerpo de prueba. Los anticuerpos de prueba se seleccionan inicialmente con base en su actividad en relación con aquélla del anticuerpo de referencia cuando se expresa como el anticuerpo de prueba. El resultado de la primera ronda de selección es un conjunto de anticuerpos "híbridos", cada uno de los cuales está comprendido de la misma región-V no humana a partir del anticuerpo de referencia y una región-V humana a partir de la biblioteca, y cada uno de los cuales se enlaza al mismo epítipo sobre el antígeno que el anticuerpo de referencia. Uno o más de los anticuerpos híbridos seleccionados en la primera ronda tendrán una afinidad por el antígeno comparable con, o mayor que, aquélla del anticuerpo de referencia.

En el segundo paso de reemplazo de la región-V, las regiones-V humanas seleccionadas en el primero paso se utilizan como guía para la selección de los reemplazos humanos para la región-V del anticuerpo de referencia no humano restante con una biblioteca diversa de regiones-V humanas cognadas. Los anticuerpos híbridos seleccionados en la primera ronda también se pueden utilizar como competidores para la segunda ronda de selección. El resultado de la segunda ronda de selección es un conjunto de anticuerpos completamente humanos que difieren estructuralmente del anticuerpo de referencia, pero que compiten con el anticuerpo de referencia para enlazarse al mismo antígeno. Algunos de los anticuerpos humanos seleccionados se enlazan al mismo epítipo sobre el mismo antígeno que el anticuerpo de referencia. Entre estos anticuerpos humanos seleccionados, uno o más se enlaza al mismo epítipo con una afinidad que es comparable a, o mayor que, aquélla del anticuerpo de referencia.

Utilizando uno de los anticuerpos que se enlazan al HER3 de ratón o quimérico descritos anteriormente como

el anticuerpo de referencia, este método se puede emplear fácilmente para generar anticuerpos humanos que se enlacen al HER3 humano con la misma especificidad de enlace y la misma o mejor afinidad de enlace. En adición, estos anticuerpos que se enlazan al HER3 humano también se pueden obtener comercialmente en las compañías que producen por costumbre anticuerpos humanos, por ejemplo, KaloBios, Inc. (Mountain View, CA).

Anticuerpos de camélido

Las proteínas de anticuerpos obtenidas a partir de los miembros de la familia del camello y el dromedario (*Camelus bactrianus* y *Camelus dromedarius*), incluyendo los miembros del nuevo mundo, tales como las especies de llama (*Lama paccos*, *Lama glama* y *Lama vicugna*), se han caracterizado con respecto al tamaño, la complejidad estructural, y la antigenicidad para los sujetos humanos. Ciertos anticuerpos de IgG a partir de esta familia de mamíferos, como se encuentran en la naturaleza, carecen de cadenas ligeras y, por consiguiente, son estructuralmente distintos de la estructura cuaternaria típica de cuatro cadenas que tiene dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, para los anticuerpos de otros animales. Véase la Publicación Internacional del TCP Número PCT/EP93/02214 (Publicación Internacional Número WO 94/04678 publicada el 3 de marzo de 1994).

Una región del anticuerpo de camélido, que es el único dominio variable pequeño identificado como VHH, se puede obtener mediante ingeniería genética para proporcionar una proteína pequeña que tiene una alta afinidad por un objetivo, que da como resultado una proteína derivada de anticuerpo de bajo peso molecular conocida como un "nanocuerpo de camélido". Véase la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,759,808 expedida el 2 de junio de 1998; véase también Stijlemans y colaboradores (2004) J Biol Chem 279: 1256-1261; Dumoulin y colaboradores (2003) Nature 424: 783-788; Pleschberger y colaboradores (2003) Bioconjugate Chem 14: 440-448; Cortez-Retamozo y colaboradores (2002) Int J Cancer 89: 456-62; y Lauwereys y colaboradores (1998) EMBO J 17: 3512-3520. Las bibliotecas diseñadas de anticuerpos de camélido y fragmentos de anticuerpos están comercialmente disponibles, por ejemplo, en Ablynx, Ghent, Bélgica (por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números US20060115470; Domantis US20070065440, US20090148434). Como con otros anticuerpos de origen no humano, una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo de camélido se puede alterar de una manera recombinante para obtener una secuencia que se parezca más cercanamente a una secuencia humana, es decir, el nanocuerpo se puede "humanizar". Por consiguiente, se puede reducir adicionalmente la baja antigenicidad natural de los anticuerpos de camélido para los seres humanos.

El nanocuerpo de camélido tiene un peso molecular de aproximadamente una décima parte de aquél de una molécula de IgG humana, y la proteína tiene un diámetro físico de solamente unos cuantos nanómetros. Una consecuencia del pequeño tamaño es la capacidad de los nanocuerpos de camélido para enlazarse a los sitios antigénicos que son funcionalmente invisibles para las proteínas de anticuerpo más grandes, es decir, los nanocuerpos de camélido son útiles como reactivos para detectar los antígenos que sean de otra manera crípticos, utilizando las técnicas inmunológicas clásicas, y como posibles agentes terapéuticos. Por consiguiente, todavía otra consecuencia del pequeño tamaño es que un nanocuerpo de camélido puede ser inhibidor como un resultado del enlace a un sitio específico en una ranura o hendidura estrecha de una proteína objetivo y, por consiguiente, puede servir en una capacidad que se parezca más cercanamente a la función de un fármaco de bajo peso molecular clásico, que aquélla de un anticuerpo clásico.

El bajo peso molecular y el tamaño compacto además dan como resultado nanocuerpos de camélido que son extremadamente termoestables, estables a pHs extremos y a la digestión proteolítica, y pobremente antigénicos. Otra consecuencia es que los nanocuerpos de camélido se mueven fácilmente desde el sistema circulatorio hacia los tejidos, e incluso cruzan la barrera hematoencefálica y pueden tratar los trastornos que afecten al tejido nervioso. Los nanocuerpos pueden facilitar adicionalmente el transporte de fármacos a través de la barrera hematoencefálica. Véase la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 20040161738 publicada el 19 de agosto de 2004. Estas características, combinadas con la baja antigenicidad para los seres humanos, indican el gran potencial terapéutico. Además, estas moléculas se pueden expresar completamente en las células procarióticas, tales como de *E. coli*, y se expresan como proteínas de fusión con los bacteriófagos, y son funcionales.

De conformidad con lo anterior, una característica de la presente divulgación es un anticuerpo o nanocuerpo de camélido que tiene una alta afinidad por HER3. En ciertas realizaciones de la presente, el anticuerpo o nanocuerpo de camélido se produce naturalmente en el animal camélido, es decir, es producido por el camélido en seguida de la inmunización con HER3 o con un fragmento peptídico del mismo, utilizando las técnicas descritas en la presente para otros anticuerpos. De una manera alternativa, el nanocuerpo de camélido que se enlaza al HER3 se diseña, es decir, se produce, mediante una selección, por ejemplo, a partir de una biblioteca de fagos que exhiban las proteínas de nanocuerpos de camélido apropiadamente mutagenizadas, utilizando

procedimientos de paneo con LRP6 como un objetivo, como se describe en los Ejemplos de la presente. Los nanocuerpos diseñados se pueden hacer además a la medida mediante ingeniería genética para tener una vida media en un sujeto receptor de 45 minutos a dos semanas. En una realización específica, el anticuerpo o nanocuerpo de camélido se obtiene mediante el injerto de las secuencias de las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de la cadena pesada o ligera de los anticuerpos humanos de la divulgación, en las secuencias de estructura del nanocuerpo o del anticuerpo de un solo dominio, como se describe, por ejemplo, en la Publicación Internacional del TCP Número PCT/EP93/02214. En una realización, el anticuerpo o nanocuerpo de camélido se enlaza a cuando menos uno de los siguientes residuos de HER3: Asn266, Lys267, Leu268, Thr269, Gln271, Glu273, Pro274, Asn275, Pro276, His277, Asn315, Asp571, Pro583, His584, Ala596, Lys597. En una realización, el anticuerpo o nanocuerpo de camélido se enlaza a cuando menos uno de los siguientes residuos de HER3: Tyr265, Lys267, Leu268, Phe270, Gly582, Pro583, Lys597, Ile600, Lys602, Glu609, Arg611, Pro612, Cys613, His614, Glu615.

Moléculas biespecíficas y anticuerpos multivalentes

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona moléculas biparatópicas, biespecíficas o multiespecíficas que comprendan un anticuerpo que se enlaza al HER3, o un fragmento del mismo, de la divulgación. Un anticuerpo de la divulgación, o los fragmentos del mismo, se pueden derivar o enlazar a otra molécula funcional, por ejemplo, otro péptido o proteína (por ejemplo, otro anticuerpo o ligando para un receptor) para generar una molécula biespecífica que se enlace a cuando menos dos sitios de enlace o moléculas objetivo diferentes. El anticuerpo de la divulgación, de hecho, se puede derivar o se puede enlazar a más de otra molécula funcional para generar moléculas biparatópicas o multiespecíficas que se enlacen a más de dos sitios de enlace y/o moléculas objetivo diferentes; tales moléculas biparatópicas o multiespecíficas. Para crear una molécula biespecífica de la divulgación, un anticuerpo de la divulgación se puede enlazar funcionalmente (por ejemplo, mediante acoplamiento químico, fusión genética, asociación no covalente, o de otra manera) a una o más moléculas de enlace diferentes, tales como otro anticuerpo, fragmento de anticuerpo, péptido, o mimético de enlace, de tal manera que resulte una molécula biespecífica.

Se pueden proporcionar otros beneficios clínicos mediante el enlace de dos o más antígenos dentro de un anticuerpo (Coloma y colaboradores (1997); Merchant y colaboradores (1998); Alt y colaboradores (1999); Zuo y colaboradores (2000); Lu y colaboradores (2004); Lu y colaboradores (2005); Marvin y colaboradores (2005); Marvin y colaboradores (2006); Shen y colaboradores (2007); Wu y colaboradores (2007); Dimasi y colaboradores (2009); Michaelson y colaboradores (2009)). (Morrison y colaboradores (1997) *Nature Biotech.* 15: 159-163; Alt y colaboradores (1999) *FEBS Letters* 454: 90-94; Zuo y colaboradores (2000) *Protein Engineering* 13: 361-367; Lu y colaboradores (2004) *JBC* 279: 2856-2865; Lu y colaboradores (2005) *JBC* 280: 19665-19672; Marvin y colaboradores (2005) *Acta Pharmacologica Sinica* 26: 649-658; Marvin y colaboradores (2006) *Curr Opin Drug Disc Develop* 9: 184-193; Shen y colaboradores (2007) *J Immun Methods* 218: 65-74; Wu y colaboradores (2007) *Nat Biotechnol.* 11: 1290-1297; Dimasi y colaboradores (2009) *J Mol Biol.* 393: 672-692; y Michaelson y colaboradores (2009) *mAbs* 1: 128-141.

Las moléculas biespecíficas de la presente divulgación se pueden preparar mediante la conjugación de las especificidades de enlace constitutivas, empleando los métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, cada especificidad de enlace de la molécula biespecífica se puede generar por separado, y entonces se conjugan entre sí. Cuando las especificidades de enlace son proteínas o péptidos, se pueden utilizar una variedad de agentes de acoplamiento o de reticulación para la conjugación covalente. Los ejemplos de los agentes de reticulación incluyen proteína A, carbodi-imida, N-succinimidil-S-acetil-tioacetato (SATA), 5,5'-ditiobis-(ácido 2-nitro-benzoico) (DTNB), o-fenilen-dimaleimida (oPDM), N-succinimidil-3-(2-piridilditio)-propionato (SPDP), y sulfosuccinimidil-4-(N-maleimido-metil)-ciclohexan-1-carboxilato (sulfo-SMCC) (véase, por ejemplo, Karpovsky y colaboradores (1984) *J. Exp. Med.* 160: 1686; Liu y colaboradores (1985) *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* 82: 8648). Otros métodos incluyen aquéllos descritos en Paulus (1985) *Behring Ins. Mitt. No.* 78: 118-132; Brennan y colaboradores (1985) *Science* 229: 81-83), y Glennie y colaboradores (1987) *J. Immunol.* 139: 2367-2375). Los agentes de conjugación son SATA y sulfo-SMCC, ambos disponibles en Pierce Chemical Co. (Rockford, IL).

Cuando las especificidades de enlace son anticuerpos, se pueden conjugar mediante enlace de sulfhidrilo de las regiones de articulación del término C de las dos cadenas pesadas. En una realización particular, la región de articulación se modifica para contener un número non de residuos de sulfhidrilo, por ejemplo, uno, antes de la conjugación.

De una manera alternativa, ambas especificidades de enlace se pueden codificar en el mismo vector, y se pueden expresar y ensamblar en la misma célula huésped. Este método es en particular útil cuando la molécula biespecífica es una proteína de fusión de mAb x mAb, mAb x Fab, Fab x F(ab')₂ o ligando x Fab. Una molécula

biespecífica de la divulgación puede ser una molécula de una sola cadena que comprenda un anticuerpo de una sola cadena y un determinante de enlace, o una molécula biespecífica de una sola cadena que comprenda dos determinantes de enlace. Las moléculas biespecíficas pueden comprender cuando menos dos moléculas de una sola cadena. Los métodos para la preparación de moléculas biespecíficas se describen, por ejemplo, en Las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,260,203; 5,455,030; 4,881,175; 5,132,405; 5,091,513; 5,476,786; 5,013,653; 5,258,498; y 5,482,858.

El enlace de las moléculas biespecíficas a sus objetivos específicos se puede confirmar, por ejemplo, mediante el análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), radioinmunoensayo (REA), análisis FACS, bioensayo (por ejemplo, inhibición del crecimiento), o ensayo Western Blot. Cada uno de estos ensayos en términos generales detecta la presencia de los complejos de proteína-anticuerpo de un interés particular, mediante el empleo de un reactivo marcado (por ejemplo, un anticuerpo) específico para el complejo de interés.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos multivalentes que comprenden cuando menos dos fragmentos idénticos o diferentes de los anticuerpos de la divulgación que se enlazan al HER3. Los fragmentos de anticuerpos pueden estar enlazados entre sí por medio de fusión de proteína o por medio de un enlace covalente o no covalente. Los compuestos tetravalentes se pueden obtener, por ejemplo, mediante la reticulación de los anticuerpos de la divulgación con un anticuerpo que se enlace a las regiones constantes de los anticuerpos de la divulgación, por ejemplo, la Fc o la región de articulación. El dominio trimerizante se describe, por ejemplo, en Borean, Patente Europea Número EP 1012280B1. Los módulos pentamerizantes se describen, por ejemplo, en la Publicación Internacional del TCP Número PCT/EP97/05897.

En una realización, una molécula biparatópica/biespecífica se enlaza a los residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 y del dominio 4 de HER3.

En otra realización, la divulgación pertenece a anticuerpos de doble función, en donde un solo anticuerpo monoclonal se ha modificado de tal manera que el sitio de enlace al antígeno se enlaza a más de un antígeno, tal como un anticuerpo de doble función que se enlaza tanto al HER3 como a otro antígeno (por ejemplo, HER1, HER2, y HER4). En otra realización, la divulgación pertenece a un anticuerpo de doble función que se dirige a los antígenos que tengan la misma conformación, por ejemplo, un antígeno que tenga la misma conformación de HER3 en el estado "cerrado" o "inactivo". Los ejemplos de los antígenos con la misma conformación de HER3 en el estado "cerrado" o "inactivo" incluyen, pero no se limitan a, HER1 y HER4. Por consiguiente, un anticuerpo de doble función se puede enlazar a HER3 y HER1; a HER3 y HER4, o a HER1 y HER4. La especificidad de enlace doble del anticuerpo de doble función se puede traducir además en una actividad doble, o en la inhibición de actividad. (Véase, por ejemplo, Jenny Bostrom y colaboradores (2009) Science: 323; 1610-1614).

Anticuerpos con una vida media prolongada

La presente divulgación proporciona anticuerpos que se enlazan específicamente a la proteína de HER3, los cuales tienen una vida media prolongada *in vivo*.

Muchos factores pueden afectar a la vida media de una proteína *in vivo*. Como ejemplos tenemos la filtración renal, el metabolismo en el hígado, la degradación mediante las enzimas proteolíticas (proteasas), y las respuestas inmunogénicas (por ejemplo, la neutralización de la proteína mediante los anticuerpos y la absorción mediante los macrófagos y las células dendríticas). Se pueden emplear una variedad de estrategias para prolongar la vida media de los anticuerpos de la presente divulgación. Por ejemplo, mediante enlace químico a polietilenglicol (PEG), reCODE PEG, andamiaje de anticuerpo, poli-ácido siálico (PSA), almidón de hidroxietilo (HES), ligandos de enlace de albúmina, y protectores de carbohidrato; Mediante la fusión genética a las proteínas que se enlazan a las proteínas del suero, tales como albúmina, IgG, FcRn, y transferrina; mediante el acoplamiento (genético o químico) con otras fracciones de enlace que se enlacen a las proteínas del suero, tales como nanocuerpos, Fabs, DARPs, avímeros, Affibodies, y anticalinas; mediante fusión genética con rPEG, albúmina, dominio de albúmina, proteínas de enlace a la albúmina, y Fc; o mediante su incorporación en nanovehículos, formulaciones de liberación lenta, o dispositivos médicos.

Con el fin de prolongar la circulación en suero de los anticuerpos *in vivo*, las moléculas poliméricas inertes, tales como el PEG de alto peso molecular, se pueden unir a los anticuerpos o a un fragmento de los mismos, con o sin un enlazador multifuncional, ya sea a través de la conjugación específica del sitio del PEG al término N o C de los anticuerpos, o por medio de los grupos épsilon-amino presentes sobre los residuos de lisina. Para la pegilación, un anticuerpo, el anticuerpo, o el fragmento del mismo, típicamente se hace reaccionar con polietilenglicol (PEG), tal como un derivado de éster reactivo o aldehído de PEG, bajo condiciones en donde uno o más grupos PEG lleguen a unirse al anticuerpo o al fragmento del anticuerpo. La pegilación se puede llevar a cabo mediante una reacción de acilación o mediante una reacción de alquilación con una molécula de

PEG reactiva (o un polímero soluble en agua reactivo análogo). Como se utiliza en la presente, el término "polietilenglicol" pretende abarcar cualquiera de las formas de PEG que se han utilizado para derivar otras proteínas, tales como mono alcoxilo (de 1 a 10 átomos de carbono)- o ariloxi-polietilenglicol o polietilenglicol-maleimida. En ciertas realizaciones, el anticuerpo que se va a pegar es un anticuerpo aglicosilado. Se utilizará la derivación del polímero lineal o ramificado que dé como resultado una pérdida mínima de la actividad biológica. El grado de la conjugación se puede monitorear estrechamente mediante SDS-PAGE y espectrometría de masas para asegurar la conjugación apropiada de las moléculas de PEG con los anticuerpos. El PEG sin reaccionar se puede separar de los conjugados de anticuerpo-PEG mediante cromatografía por exclusión de tamaños o de intercambio de iones. Los anticuerpos derivados de PEG se pueden probar para determinar su actividad de enlace, así como su eficacia *in vivo*, empleando los métodos bien conocidos por las personas expertas en la materia, por ejemplo, mediante los inmunoensayos descritos en la presente. Los métodos para pegar proteínas se conocen en la técnica, y se pueden aplicar a los anticuerpos de la divulgación. Véase, por ejemplo, la Patente Europea Número EP 0 154 316 por Nishimura y colaboradores, y la Patente Europea Número EP 0 401 384 por Ishikawa y colaboradores

Otras tecnologías de pegilación modificadas incluyen la tecnología de reconstitución de ingeniería dirigida químicamente ortogonal (ReCODE PEG), la cual incorpora cadenas laterales químicamente especificadas en las proteínas biosintéticas, por medio de un sistema reconstituido que incluye la sintetasa de tARN y el tARN. Esta tecnología hace posible la incorporación de más de 30 nuevos aminoácidos en las proteínas biosintéticas en *E.coli*, levadura, y células de mamífero. El tARN incorpora un aminoácido no activo en cualquier lugar en que se coloque un codón ámbar, convirtiendo el ámbar desde un codón de paro hasta uno que señala la incorporación del aminoácido químicamente especificado.

La tecnología de pegilación recombinante (rPEG) también se puede utilizar para prolongar la vida media en suero. Esta tecnología involucra fusionar genéticamente una cola de proteína no estructurada de 300 a 600 aminoácidos con una proteína farmacéutica existente. Debido a que el peso molecular aparente de esta cadena de proteína no estructurada es aproximadamente 15 veces mayor que su peso molecular real, aumenta mucho la vida media en suero de la proteína. En contraste con la pegilación tradicional, la cual requiere de conjugación química y re-purificación, el proceso de elaboración se simplifica mucho, y el producto es homogéneo.

La poli-sialilación es otra tecnología, la cual utiliza el polímero natural de poli-ácido siálico (PSA) para prolongar la vida activa y mejorar la estabilidad de los péptidos y proteínas terapéuticas. El poli-ácido siálico (PSA) es un polímero de ácido siálico (un azúcar). Cuando se utiliza para el suministro de fármacos de proteínas y péptidos terapéuticos, el poli-ácido siálico proporciona un micro-medio ambiente protector en la conjugación. Esto aumenta la vida activa de la proteína terapéutica en la circulación, e impide que sea reconocida por el sistema inmunológico. El polímero de poli-ácido siálico (PSA) se encuentra naturalmente en el cuerpo humano. Fue adoptado por ciertas bacterias que evolucionaron durante millones de años para recubrir sus paredes con el mismo. Entonces estas bacterias naturalmente poli-sialiladas fueron capaces, en virtud de la imitación molecular, de recubrir el sistema de defensa del cuerpo. El poli-ácido siálico (PSA), lo último en tecnología de protección de la naturaleza, se puede producir fácilmente a partir de estas bacterias en grandes cantidades y con características físicas previamente determinadas. El poli-ácido siálico (PSA) bacteriano es completamente no inmunogénico, incluso cuando se acopla a las proteínas, debido a que es químicamente idéntico al poli-ácido siálico (PSA) del cuerpo humano.

Otra tecnología incluye el uso de derivados de almidón de hidroxietilo ("HES") enlazado a los anticuerpos. El almidón de hidroxietilo (HES) es un polímero natural modificado derivado a partir del almidón de maíz ceroso, y puede ser metabolizado por las enzimas del cuerpo. Las soluciones de almidón de hidroxietilo (HES) se administran usualmente para sustituir el volumen sanguíneo deficiente y para mejorar las propiedades reológicas de la sangre. La HESilación de un anticuerpo hace posible la prolongación de la vida media en la circulación, mediante el aumento de la estabilidad de la molécula, así como mediante la reducción de la eliminación renal, dando como resultado un aumento de la actividad biológica. Mediante la variación de diferentes parámetros, tales como el peso molecular del almidón de hidroxietilo (HES), se puede hacer a la medida una amplia gama de conjugados de anticuerpos de almidón de hidroxietilo (HES).

También se pueden generar anticuerpos que tengan un aumento de su vida media *in vivo* mediante la introducción de una o más modificaciones de aminoácidos (es decir, sustituciones, inserciones o supresiones) en un dominio constante de IgG, o un fragmento de enlace a FcRn del mismo (de preferencia un fragmento de dominio Fc o de Fc de articulación). Véase, por ejemplo, la Publicación Internacional Número WO 98/23289; la Publicación Internacional Número WO 97/34631; y la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,277,375.

Además, los anticuerpos se pueden conjugar con albúmina con el objeto de hacer que el anticuerpo o el

fragmento del anticuerpo sea más estable *in vivo* o de que tenga una vida media más larga *in vivo*. Las técnicas son bien conocidas en este campo, véanse, por ejemplo, las Publicaciones Internacionales Números WO 93/15199, WO 93/15200, y WO 01/77137; y la Patente Europea Número EP 413,622.

5 El anticuerpo de HER3 o un fragmento del mismo también se puede fusionar con uno o más de albúmina de suero humano (HSA) polipéptidos, o una porción de los mismos. La albúmina de suero humano (HSA), una proteína de 585 aminoácidos en su forma madura, es responsable de una proporción significativa de la presión osmótica del suero, y también funciona como un vehículo de ligandos endógenos y exógenos. La función de la albúmina como una molécula portadora y su naturaleza inerte, son propiedades deseables para utilizarse como un vehículo y transportador de polipéptidos *in vivo*. El uso de albúmina como el componente de una proteína
10 de fusión de albúmina como un vehículo para diversas proteínas se ha sugerido en la Publicación Internacional Número WO 93/15199, en la Publicación Internacional Número WO 93/15200, y en la Patente Europea Número EP 413 622. También se ha propuesto el uso de los fragmentos N-terminales de la albúmina de suero humano (HSA) para las fusiones con polipéptidos (Patente Europea Número EP 399 666). De conformidad con lo anterior, mediante la fusión o conjugación genética o química de los anticuerpos o fragmentos de los mismos
15 con la albúmina, se puede estabilizar o prolongar la vida media, y/o se puede conservar la actividad de la molécula durante períodos de tiempo prolongados en solución, *in vitro* y/o *in vivo*.

La fusión de la albúmina con otra proteína se puede lograr mediante manipulación genética, de tal manera que el ADN que codifique la albúmina de suero humano (HSA), o un fragmento del mismo, se una al ADN que codifique la proteína. Entonces se transforma o se transfecta un huésped adecuado con las secuencias de
20 nucleótidos fusionadas, arregladas de tal manera sobre un plásmido adecuado, que expresen un polipéptido de fusión. La expresión se puede efectuar *in vitro*, por ejemplo, a partir de células procarióticas o eucarióticas, o *in vivo*, por ejemplo, a partir de un organismo transgénico. Se pueden encontrar métodos adicionales pertenecientes a las fusiones de la albúmina de suero humano (HSA), por ejemplo, en las Publicaciones Internacionales Números WO 2001077137 y WO 200306007, incorporadas a la presente como referencia. En una realización específica, la expresión de la proteína de fusión se lleva a cabo en líneas celulares de mamífero,
25 por ejemplo, en líneas celulares CHO. El enlace diferencial alterado de un anticuerpo a un receptor a pHs bajos o altos también se contempla dentro del alcance de la divulgación. Por ejemplo, la afinidad de un anticuerpo se puede modificar de tal manera que permanezca enlazado a su receptor a un pH bajo, por ejemplo, el pH bajo dentro de un lisosoma, mediante la modificación del anticuerpo para incluir aminoácidos adicionales, tales como una histidina en una región determinante de complementariedad (CDR) del anticuerpo (véase, por ejemplo, Tomoyuki Igawa y colaboradores (2010) Nature Biotechnology; 28, 1203-1207).

Conjugados de anticuerpos

La presente divulgación proporciona anticuerpos o fragmentos de los mismos que se enlazan específicamente a una proteína de HER3 recombinantemente fusionada o químicamente conjugada (incluyendo las
35 conjugaciones tanto covalentes como no covalentes) a una proteína o polipéptido heterólogo (o fragmento del mismo, de preferencia a un polipéptido de cuando menos 10, de cuando menos 20, de cuando menos 30, de cuando menos 40, de cuando menos 50, de cuando menos 60, de cuando menos 70, de cuando menos 80, de cuando menos 90 o de cuando menos 100 aminoácidos) para generar proteínas de fusión. En particular, la divulgación proporciona proteínas de fusión que comprenden un fragmento de anticuerpo descrito en la presente (por ejemplo, un fragmento Fab, un fragmento Fd, un fragmento Fv, un fragmento F(ab)₂, un dominio VH, una CDR VH, un dominio VL o una CDR VL), y una proteína, polipéptido, o péptido heterólogo. Los métodos para fusionar o conjugar proteínas, polipéptidos, o péptidos a un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo son conocidos en la materia. Véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,336,603, 5,622,929, 5,359,046, 5,349,053, 5,447,851, y 5,112,946; las Patentes Europeas Números EP 307,434 y EP 367,166; las Publicaciones Internacionales Números WO 96/04388 y WO 91/06570; Ashkenazi y colaboradores (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 88: 10535-10539; Zheng y colaboradores (1995) J. Immunol. 154: 5590-5600; y Vil y colaboradores (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 89: 11337-11341.

Se pueden generar proteínas de fusión adicionales a través de las técnicas de mezcla de genes, mezcla de motivos, mezcla de exones, y/o mezcla de codones (colectivamente referidos como "mezcla de ADN"). La
50 mezcla de ADN se puede emplear para alterar las actividades de los anticuerpos de la divulgación o los fragmentos de los mismos (por ejemplo, los anticuerpos o los fragmentos de los mismos con afinidades más altas e índices de disociación más bajos). Véanse, en términos generales, las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,605,793; 5,811,238; 5,830,721; 5,834,252; y 5,837,458; Patten y colaboradores (1997) Curr. Opin. Biotechnol. 8: 724-33; Harayama, (1998) Trends Biotechnol. 16(2): 76-82; Hansson y colaboradores (1999) J. Mol. Biol. 287: 265-76; y Lorenzo y Blasco, (1998) Biotechniques 24(2): 308-313. Los anticuerpos o fragmentos de los mismos, o los anticuerpos codificados o fragmentos de los mismos, se pueden alterar someténdolos a mutagénesis aleatoria mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) susceptible

a error, inserción aleatoria de nucleótido, o mediante otros métodos antes de la recombinación. Un polinucleótido que codifica un anticuerpo o un fragmento del mismo que se enlaza específicamente a una proteína de HER3, se puede recombinar con uno o más componentes, motivos, secciones, partes, dominios, fragmentos, etc. de una o más moléculas heterólogas.

5 Más aún, los anticuerpos o fragmentos de los mismos se pueden fusionar con secuencias marcadoras, tales como un péptido, con el objeto de facilitar la purificación. En las realizaciones preferidas, la secuencia de aminoácidos marcadora es un péptido de hexa-histidina, tal como la marca proporcionada en un vector pQE (QIAGEN, Inc., 9259 Eton Avenue, Chatsworth, CA, 91311), entre otras, muchas de las cuales están
10 comercialmente disponibles. Como se describe en Gentz y colaboradores (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 86: 821-824, por ejemplo, la hexa-histidina proporciona una purificación conveniente de la proteína de fusión. Otras marcas de péptidos útiles para la purificación incluyen, pero no se limitan a, la marca de hemaglutinina ("HA"), la cual corresponde a un epítipo derivado a partir de la proteína de hemaglutinina de influenza (Wilson y colaboradores (1984) Cell 37: 767), y la marca "flag".

15 En otras realizaciones, los anticuerpos de la presente divulgación o fragmentos de los mismos, se conjugan con un agente de diagnóstico o detectable. Estos anticuerpos pueden ser útiles para monitorear o pronosticar el establecimiento, desarrollo, progreso y/o la gravedad de una enfermedad o de un trastorno como parte de un procedimiento de prueba clínica, tal como determinar la eficacia de una terapia particular. Este diagnóstico y detección se puede llevar a cabo mediante el acoplamiento del anticuerpo con sustancias detectables, incluyendo, pero no limitándose a, diversas enzimas, tales como, pero no limitándose a, peroxidasa de radícula
20 roja, fosfatasa alcalina, beta-galactosidasa, o acetil-colinesterasa; grupos protésicos, tales como, pero no limitándose a, estreptavidina/biotina y avidina/biotina; materiales fluorescentes, tales como, pero no limitándose a, umbeliferona, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, dicloro-triazinil-amina-fluoresceína, cloruro de dansilo o ficoeritrina; materiales luminiscentes, tales como, pero no limitándose a, luminol; biomateriales luminiscentes, tales como, pero no limitándose a, luciferasa, luciferina, y acuorina; materiales
25 radioactivos, tales como, pero no limitándose a, yodo (¹³¹I, ¹²⁵I, ¹²³I, y ¹²¹I), carbono (¹⁴C), azufre (³⁵S), tritio (³H), indio (¹¹⁵In, ¹¹³In, ¹¹²In, y ¹¹¹In), tecnecio (⁹⁹Tc), talio (²⁰¹Tl), galio (⁶⁸Ga, ⁶⁷Ga), paladio (¹⁰³Pd), molibdeno (⁹⁹Mo), xenón (¹³³Xe), flúor (¹⁸F), ¹⁵³Sm, ¹⁷⁷Lu, ¹⁵⁹Gd, ¹⁴⁹Pm, ¹⁴⁰La, ¹⁷⁵Yb, ¹⁶⁶Ho, ⁹⁰Y, ⁴⁷Sc, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁴²Pr, ¹⁰⁵Rh, ⁹⁷Ru, ⁶⁸Ge, ⁵⁷Co, ⁶⁵Zn, ⁸⁵Sr, ³²P, ¹⁵³Gd, ¹⁶⁹Yb, ⁵¹Cr, ⁵⁴Mn, ⁷⁵Se, ¹¹³Sn, y ¹¹⁷Tm; y metales emisores de positrones utilizando diferentes tomografías de emisión de positrones, y iones de metales paramagnéticos no radioactivos.

30 La presente divulgación abarca además los usos de los anticuerpos o fragmentos de los mismos conjugados con una fracción terapéutica. Un anticuerpo o un fragmento del mismo, se puede conjugar con una fracción terapéutica, tal como una citotoxina, por ejemplo, un agente citostático o citocida, un agente terapéutico o un ion de metal radioactivo, por ejemplo, emisores-alfa. Una citotoxina o un agente citotóxico incluye cualquier agente que sea perjudicial para las células.

35 Además, un anticuerpo o un fragmento del mismo se puede conjugar con una fracción terapéutica o una fracción de fármaco que se modifique para dar una respuesta biológica. Las fracciones terapéuticas o las fracciones de fármaco no deben interpretarse como limitadas a los agentes terapéuticos químicos clásicos. Por ejemplo, la fracción de fármaco puede ser una proteína, péptido, o polipéptido que posea una actividad biológica deseada. Estas proteínas pueden incluir, por ejemplo, una toxina, tal como abrina, ricina A, exotoxina de *pseudomonas*,
40 toxina de cólera, o toxina de difteria; una proteína, tal como factor de necrosis tumoral, α -interferón, β -interferón, factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento derivado de plaquetas, activador de plasminógeno de tejido, un agente apoptótico, un agente anti-angiogénico; o, un modificador de la respuesta biológica, tal como, por ejemplo, una linfocina. En una realización, el anticuerpo anti-HER3 o un fragmento del mismo, conjugado con una fracción terapéutica, tal como una citotoxina, un fármaco (por ejemplo, un inmunosupresor) o una
45 radiotoxina. Estos conjugados son referidos en la presente como "inmunoconjugados". Los inmunoconjugados que incluyen una o más citotoxinas son referidos como "inmunotoxinas". Una citotoxina o un agente citotóxico incluye cualquier agente que sea perjudicial para (por ejemplo, que aniquile a) las células. Los ejemplos incluyen taxón, citocalasina B, gramicidina D, bromuro de etidio, emetina, mitomicina, etoposida, tenoposida, vincristina, vinblastina, t. colchicina, doxorubicina, daunorubicina, dihidroxi-antracina-diona, mitoxantrona, mitramicina, actinomicina D, 1-deshidrotestosterona, glucocorticoides, procaína, tetracaína, lidocaína, propranolol, y puromicina, y los análogos u homólogos de los mismos. Los agentes terapéuticos también incluyen, por
50 ejemplo, antimetabolitos (por ejemplo, metotrexato, 6-mercapto-purina, 6-tioguanina, citarabina, 5-fluoro-uracil-decarbazona), agentes de ablación (por ejemplo, mecloretamina, tiotepa-clorambucil, melfalano, carmustina (BSNU), y lomustina (CCNU), ciclofosfamida, busulfano, dibromo-manitol, estreptozotocina, mitomicina C, y cis-dicloro-diamina-platino (II) (DDP) cisplatina, antraciclinas (por ejemplo, daunorubicina (anteriormente daunomicina), y doxorubicina), antibióticos (por ejemplo, dactinomicina (anteriormente actinomicina), bleomicina, mitramicina, y antramicina (AMC)), y agentes anti-mitóticos (por ejemplo, vincristina y vinblastina). (Véase, por ejemplo, Seattle Genetics, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número

US20090304721).

Otros ejemplos de las citotoxinas terapéuticas que se pueden conjugar con un anticuerpo de la divulgación incluyen duocarmicinas, caliqueamicinas, maytansinas y auristatinas, y derivados de las mismas. Un ejemplo de un anticuerpo de caliqueamicina conjugado está comercialmente disponible (Mylotarg^{MR}; Wyeth-Ayerst).

- 5 Las citotoxinas se pueden conjugar con los anticuerpos de la divulgación utilizando la tecnología de enlazadores disponible en la materia. Los ejemplos de los tipos de enlazadores que se han utilizado para conjugar una citotoxina a un anticuerpo incluyen, pero no se limitan a, hidrazonas, tioéteres, ésteres, disulfuros y enlazadores que contienen péptidos. Se puede seleccionar un enlazador, es decir, por ejemplo, que sea susceptible a la disociación mediante un bajo pH dentro del compartimiento lisosomal, o que sea susceptible a la disociación mediante las proteasas, tales como las proteasas preferencialmente expresadas en el tejido tumoral, tales como las catepsinas (por ejemplo, las catepsinas B, C, D).

- 10 Para una discusión adicional de los tipos de citotoxinas, enlazadores y métodos para conjugar los agentes terapéuticos a los anticuerpos, véanse también Saito y colaboradores (2003) Adv. Fármaco Deliv. Rev. 55: 199-215; Trail y colaboradores (2003) Cancer Immunol. Immunother. 52: 328-337; Payne, (2003) Cancer Cell 3: 207-212; Allen, (2002) Nat. Rev. Cancer 2: 750-763; Pastan y Kreitman, (2002) Curr. Opin. Investig. Drugs 3: 1089-1091; Senter y Springer, (2001) Adv. Drug Deliv. Rev. 53: 247-264.

- 15 Los anticuerpos de la presente divulgación también se pueden conjugar a un isótopo radioactivo para generar productos radiofarmacéuticos citotóxicos, también referidos como radioinmunoconjugados. Los ejemplos de los isótopos radioactivos que se pueden conjugar con los anticuerpos para utilizarse diagnósticamente o terapéuticamente incluyen, pero no se limitan a, yodo¹³¹, indio¹¹¹, itrio⁹⁰, y lutecio¹⁷⁷. Los métodos para la preparación de los radioinmunoconjugados están establecidos en la materia. Los ejemplos de los radioinmunoconjugados están comercialmente disponibles, incluyendo Zevalin^{MR} (DEC Pharmaceuticals), y Bexxar^{MR} (Corixa Pharmaceuticals), y se pueden emplear métodos similares para preparar los radioinmunoconjugados utilizando los anticuerpos de la divulgación. En ciertas realizaciones, el quelato macrocíclico es el ácido 1,4,7,10-tetra-azaciclododecan-N,N',N'',N'''-tetra-acético (DOTA), el cual se puede unir al anticuerpo por medio de una molécula enlazadora. Estas moléculas enlazadoras son comúnmente conocidas en la materia y se describen en Denardo y colaboradores (1998) Clin Cancer Res. 4(10): 2483-90; Peterson y colaboradores (1999) Bioconjug. Chem. 10(4): 553-7; y Zimmerman y colaboradores (1999) Nucl. Med. Biol. 26(8): 943-50.

- 20 Las técnicas para conjugar las fracciones terapéuticas a los anticuerpos son bien conocidas, véase, por ejemplo, Arnon y colaboradores, "Monoclonal Antibodies for Immunotargeting of Drugs in Cancer Therapy", en Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Reisfeld y colaboradores (Editores), páginas 243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom y colaboradores, "Antibodies for Drug Delivery", en Controlled Drug Delivery (2ª Edición), Robinson y colaboradores (Editores), páginas 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, "Antibody Carriers of Cytotoxic Agents in Cancer Therapy: A Review", en Monoclonal Antibodies 84: Biological and Clinical Applications, Pinchera y colaboradores (Editores), páginas 475-506 (1985); "Analysis, Results, and Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody in Cancer Therapy", en Monoclonal Antibodies for Cancer Detection and Therapy, Baldwin y colaboradores (Editores), páginas 303-16 (Academic Press 1985), y Thorpe y colaboradores (1982) Immunol. Rev. 62: 119-58.

- 25 Los anticuerpos también se pueden unir a soportes sólidos, que son particularmente útiles para los inmunoensayos o para la purificación del antígeno objetivo. Estos soportes sólidos incluyen, pero no se limitan a, vidrio, celulosa, poliacrilamida, nylon, poliestireno, poli-cloruro de vinilo o polipropileno.

Combinaciones de anticuerpos

- 30 En otro aspecto, la divulgación pertenece a anticuerpos de HER3, o a fragmentos de los mismos de la divulgación, utilizados con otros agentes terapéuticos, tales como otros anticuerpos, inhibidores de molécula pequeña, inhibidores de mTOR, o inhibidores de cinasa PI3. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

- 35 *Inhibidores de HER1*: Los anticuerpos de HER3 o los fragmentos de los mismos se pueden utilizar con inhibidores de HER1, los cuales incluyen, pero no se limitan a, Matuzumab (EMD72000), Erbitux®/Cetuximab (Imclone), Vectibix®/Panitumumab (Amgen), mAb 806, y Nimotuzumab (TheraCIM), Iressa®/Gefitinib (Astrazeneca); CI-1033 (PD183805) (Pfizer), Lapatinib (GW-572016) (GlaxoSmithKline), Tykerb®/Ditosilato de Lapatinib (SmithKline Beecham), Tarceva®/Erlotinib HCL (OSI-774) (OSI Pharma), y PKI-166 (Novartis), y N-[4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)-amino]-7-[[[3"S]]-tetrahydro-3-furanil]-oxi]-6-quinazolinil]-4-(dimetil-amino)-2-butenamida, vendida bajo el nombre comercial Tovok® por Boehringer Ingelheim).

Inhibidores de HER2: Los anticuerpos de HER3 o los fragmentos de los mismos, se pueden utilizar con los inhibidores de HER2, los cuales incluyen, pero no se limitan a, Pertuzumab (vendido bajo la marca comercial registrada Omnitarg® por Genentech), Trastuzumab (vendido bajo la marca comercial registrada Herceptin® por Genentech/Roche), MM-111, neratinib (también conocido como HKI-272, (2E)-N-[4-[[3-cloro-4-[(piridin-2-il)-metoxi]-fenil]-amino]-3-ciano-7-etoxi-quinolin-6-il]-4-(dimetil-amino)-but-2-enamida, y descrita en la Publicación Internacional del TCP Número WO 05/028443), lapatinib o Ditosilato de Lapatinib (vendido bajo la marca comercial registrada Tykerb® por GlaxoSmithKline.

Inhibidores de HER3: Los anticuerpos de HER3 o los fragmentos de los mismos se pueden utilizar con los inhibidores de HER3, los cuales incluyen, pero no se limitan a, MM-121, MM-111, IB4C3, 2DID12 (U3 Pharma AG), AMG888 (Amgen), AV-203 (Aveo), MEHD7945A (Genentech), y moléculas pequeñas que inhiben HER3.

Inhibidores de HER4: Los anticuerpos de HER3 o los fragmentos de los mismos, se pueden utilizar con inhibidores de HER4.

Inhibidores de PI3K: Los anticuerpos de HER3 o los fragmentos de los mismos, se pueden utilizar con inhibidores de cinasa PI3, los cuales incluyen, pero no se limitan a, 4-[2-(1H-indazol-4-il)-6-[[4-(metil-sulfonil)-piperazin-1-il]-metil]-tieno-[3,2-d]-pirimidin-4-il]-morfolina (también conocida como GDC 0941 y descrita en las Publicaciones Internacionales del TCP Números WO 09/036082 y WO 09/055730), 2-metil-2-[4-[3-metil-2-oxo-8-(quinolin-3-il)-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il]-fenil]-propionitrilo (también conocido como BEZ 235 o NVP-BEZ 235, y descrito en la Publicación Internacional del TCP Número WO 06/122806), BMK120 y BYL719.

Inhibidores de mTOR: Los anticuerpos de HER3 o los fragmentos de los mismos, se pueden utilizar con los inhibidores de mTOR, los cuales incluyen, pero no se limitan a, Temsirolimus (vendido bajo el nombre comercial Torisel® por Pfizer), ridaforolimus (formalmente conocido como deferolimus, dimetil-fosfinato de (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E, 26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-dihidroxi-19,30-dimetoxi-15,17,21,23,29, 35-hexametil-2,3,10,14,20-pentaoxo-11,36-dioxa-4-aza-triciclo-[30.3.1.04,9]-hexatriaconta-16,24,26,28-tetraen-12-il]-propil]-2-metoxi-ciclohexilo, también conocido como Deforolimus, AP23573 y MK8669 (Ariad Pharm.), y descrito en la Publicación Internacional del TCP Número WO 03/064383), everolimus (RAD001) (vendido bajo el nombre comercial Afinitor® por Novartis). Se pueden administrar uno o más agentes terapéuticos ya sea simultáneamente o bien antes o después de la administración de un anticuerpo de HER3 o un fragmento del mismo de la presente divulgación.

Métodos para la producción de los anticuerpos de la divulgación

(i) Ácidos nucleicos que codifican los anticuerpos

La divulgación proporciona moléculas de ácidos nucleicos sustancialmente purificadas que codifican polipéptidos que comprenden segmentos o dominios de las cadenas del anticuerpo que se enlaza a HER3 descrito anteriormente. Algunos de los ácidos nucleicos de la divulgación comprenden la secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena pesada del anticuerpo de HER3 y/o la secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena ligera. En una realización específica, las moléculas de ácidos nucleicos son aquéllas identificadas en la Tabla 1. Algunas otras moléculas de ácidos nucleicos de la divulgación comprenden secuencias de nucleótidos que son sustancialmente idénticas (por ejemplo, cuando menos el 65 %, el 80 %, el 95 %, o el 99 %) a las secuencias de nucleótidos de aquéllas identificadas en la Tabla 1. Cuando se expresan a partir de los vectores de expresión apropiados, los polipéptidos codificados para estos polinucleótidos son capaces de exhibir capacidad de enlace al antígeno de HER3.

En la divulgación también se proporcionan polinucleótidos que codifican cuando menos una región determinante de complementariedad (CDR) y usualmente todas las tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) a partir de la cadena pesada o ligera del anticuerpo que se enlaza al HER3 estipulado anteriormente. Algunos otros polinucleótidos codifican toda o sustancialmente toda la secuencia de la región variable de la cadena pesada y/o de la cadena ligera del anticuerpo que se enlaza al HER3 estipulado anteriormente. Debido a la degeneración del código, una variedad de secuencias de ácidos nucleicos codificará cada una de las secuencias de aminoácidos de inmunoglobulina.

Las moléculas de ácidos nucleicos de la divulgación pueden codificar tanto una región variable como una región constante del anticuerpo. Algunas de las secuencias de ácidos nucleicos de la divulgación comprenden nucleótidos que codifican una secuencia de región variable de cadena pesada madura que es sustancialmente idéntica (por ejemplo, cuando menos el 80 %, el 90 %, o el 99 %) a la secuencia de región variable de cadena pesada madura de un anticuerpo de HER3, estipulada en la Tabla 1.

Las secuencias de polinucleótidos se pueden producir mediante la síntesis de ADN en fase sólida *de novo* o

mediante mutagénesis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de una secuencia existente (por ejemplo, las secuencias como se describen en los Ejemplos más adelante) que codifica un anticuerpo que se enlaza al HER3 o a su fragmento de enlace. La síntesis química directa de ácidos nucleicos se puede llevar a cabo mediante los métodos conocidos en la técnica, tales como el método de fosfo-triéster de Narang y colaboradores (1979) *Meth. Enzymol.* 68: 90; el método de fosfodiéster de Brown y colaboradores (1979) *Meth. Enzymol.* 68: 109; el método de dietil-fosforamidita de Beaucage y colaboradores (1981) *Tetra. Lett.*, 22: 1859; y el método de soporte sólido de la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,458,066. La introducción de mutaciones a una secuencia de polinucleótido mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se puede llevar a cabo como se describe, por ejemplo, en *PCR Technology: Principles and Applications for DNA Amplification*, H.A. Erlich (Editor), Freeman Press, NY, NY, 1992; *PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications*, Innis y colaboradores (Editores), Academic Press, San Diego, CA, 1990; Mattila y colaboradores (1991) *Nucleic Acids Res.* 19: 967; y Eckert y colaboradores (1991) *PCR Methods and Applications* 1: 17.

En la divulgación también se proporcionan vectores de expresión y células huésped para producir los anticuerpos que se enlazan al HER3 descritos anteriormente. Se pueden emplear diferentes vectores de expresión para expresar el polinucleótidos que codifican las cadenas o los fragmentos de enlace del anticuerpo que se enlazan al HER3. Se pueden utilizar vectores de expresión tanto basados en virus como no virales, con el fin de producir los anticuerpos en una célula huésped de mamífero. Los vectores y sistemas no virales incluyen plásmidos, vectores episomales, típicamente con un casete de expresión para expresar una proteína o un ARN, y cromosomas artificiales humanos (véase, por ejemplo, Harrington y colaboradores (1997) *Nat Genet* 15: 345). Por ejemplo, los vectores no virales útiles para la expresión de los polinucleótidos y polipéptidos que se enlazan al HER3 en células de mamífero (por ejemplo, humanas) incluyen pTioHis A, B y C, pcDNA3.1/His, pEBVHis A, B y C, (Invitrogen, San Diego, CA), vectores MPSV, y otros numerosos vectores conocidos en la materia para expresar otras proteínas. Los vectores virales útiles incluyen los vectores basados en retrovirus, adenovirus, virus adenoasociados, virus de Herpes, vectores basados en SV40, virus de papiloma, virus HBP Epstein Barr, vectores de virus de vacuna, y virus de Semliki Forest (SFV). Véanse, Brent y colaboradores (1995) *supra*; Smith, *Annu. Rev. Microbiol.* 49: 807; y Rosenfeld y colaboradores (1992) *Cell* 68: 143.

La elección del vector de expresión depende de las células huésped pretendidas en las que se vaya a expresar el vector. Típicamente, los vectores de expresión contienen un promotor y otras secuencias reguladoras (por ejemplo, potenciadoras) que se enlacen operativamente a los polinucleótidos que codifiquen una cadena o un fragmento de anticuerpo que se enlace al HER3. En algunas realizaciones, se emplea un promotor inducible para prevenir la expresión de las secuencias insertadas, excepto bajo condiciones de inducción. Los promotores inducibles incluyen, por ejemplo, arabinosa, lacZ, el promotor de metalotioneína, o un promotor de choque por calor. Los cultivos de los organismos transformados se pueden expandir bajo condiciones no inductoras sin forzar a la población para codificar secuencias cuyos productos de expresión sean mejor tolerados por las células huésped. En adición a los promotores, también se pueden requerir o desear otros elementos reguladores para la expresión eficiente de una cadena o un fragmento del anticuerpo que se enlace al HER3. Estos elementos típicamente incluyen un codón de inicio de ATG y el sitio de enlace de ribosoma adyacente, u otras secuencias. En adición, se puede mejorar la eficiencia de la expresión mediante la inclusión de potenciadores apropiados para el sistema celular en uso (véanse, por ejemplo, Scharf y colaboradores (1994) *Results Probl. Cell Differ.* 20: 125; y Bittner y colaboradores (1987) *Meth. Enzymol.*, 153: 516). Por ejemplo, se puede utilizar el potenciador de SV40 o el potenciador de CMV para aumentar la expresión en células huésped de mamífero.

Los vectores de expresión también pueden proporcionar una posición de secuencia de señal de secreción para formar una proteína de fusión con los polipéptidos codificados por las secuencias del anticuerpo que se enlaza al HER3 insertadas. Más frecuentemente, las secuencias del anticuerpo que se enlaza al HER3 insertadas se enlazan a las secuencias de señales antes de incluirse en el vector. Los vectores para utilizarse con el fin de recibir las secuencias que codifiquen los dominios variables de cadena ligera y pesada del anticuerpo que se enlaza al HER3 algunas veces también codifican las regiones constantes o partes de las mismas. Estos vectores permiten la expresión de las regiones variables como proteínas de fusión, conduciendo las regiones constantes de esta manera a la producción de los anticuerpos intactos o fragmentos de los mismos. Típicamente, estas regiones constantes son humanas.

Las células huésped para alojar y expresar las cadenas de anticuerpos que se enlazan al HER3 pueden ser ya sea procarióticas o bien eucarióticas. *E. coli* es un huésped procariótico útil para la clonación y expresión de los polinucleótidos de la presente divulgación. Otros huéspedes microbianos adecuados para usarse incluyen bacilos, tales como *Bacillus subtilis*, y otras enterobacteriáceas, tales como *Salmonella*, *Serratia*, y diferentes especies de *Pseudomonas*. En estos huéspedes procarióticos, también se pueden hacer vectores de expresión, los cuales típicamente contienen secuencias de control de expresión compatibles con la célula huésped (por

ejemplo, un origen de replicación). En adición, estará presente cualquier número de una variedad de promotores bien conocidos, tales como el sistema promotor de lactosa, un sistema promotor de triptófano (*trp*), un sistema promotor de beta-lactamasa, o un sistema promotor a partir del fago lambda. Los promotores típicamente controlan la expresión, opcionalmente con una secuencia operadora, y tienen secuencias de sitio de enlace al ribosoma y similares, para iniciar y realizar la transcripción y la traducción. También se pueden emplear otros microbios, tales como levadura, para expresar los polipéptidos que se enlazan al HER3 de la divulgación. También se pueden utilizar células de insectos en combinación con los vectores de baculovirus.

En algunas realizaciones preferidas, se utilizan células huésped de mamífero para expresar y producir los polipéptidos que se enlazan al HER3 de la presente divulgación. Por ejemplo, pueden ser cualquiera de una línea celular de hibridoma que exprese los genes de inmunoglobulina endógenos (por ejemplo, el clon de hibridoma de mieloma 1D6.C9, como se describe en los Ejemplos), o una línea celular de mamífero que aloje u vector de expresión exógeno (por ejemplo, las células de mieloma SP2/0 ejemplificadas más adelante). Éstas incluyen cualquier célula animal o humana mortal normal o normal o inmortal anormal. Por ejemplo, se han desarrollado un número de líneas de células huésped adecuadas capaces de secretar las inmunoglobulinas intactas, incluyendo las líneas celulares CHO, diferentes líneas celulares Cos, células HeLa, líneas celulares de mieloma, células-B transformadas, e hibridomas. El uso del cultivo celular de tejido de mamífero para expresar polipéptidos se discute en términos generales, por ejemplo, en Winnacker, FROM GENES TO CLONES, VCH Publishers, N.Y., N.Y., 1987. Los vectores de expresión para las células huésped de mamífero pueden incluir secuencias de control de expresión, tales como un origen de replicación, un promotor, y un potenciador (véase, por ejemplo, Queen y colaboradores (1986) Immunol. Rev. 89: 49-68), y los sitios de información de procesamiento necesarios, tales como los sitios de enlace de ribosoma, sitios de empalme de ARN, sitios de poliadenilación, y secuencias terminadoras de transcripción. Estos vectores de expresión usualmente contienen promotores derivados a partir de genes de mamífero o a partir de virus de mamífero. Los promotores adecuados pueden ser constitutivos, específicos del tipo de célula, específicos de la etapa, y/o modulables o regulables. Los promotores útiles incluyen, pero no se limitan a, el promotor de metalotioneína, el promotor tardío mayor de adenovirus constitutivo, el promotor de MMTV inducible por dexametasona, el promotor de SV40, el promotor de MRP polIII, el promotor constitutivo de MPSV, el promotor de CMV inducible por tetraciclina (tal como el promotor de CMV humano inmediato-temprano), el promotor constitutivo de CMV, y las combinaciones de promotor-potenciador conocidas en la materia.

Los métodos para introducir vectores de expresión que contienen las secuencias de polinucleótidos de interés varían dependiendo del tipo de huésped celular. Por ejemplo, comúnmente se utiliza la transfección con cloruro de calcio para las células procarióticas, mientras que se puede utilizar el tratamiento con fosfato de calcio o la electroporación para otros huéspedes celulares. (Véase en general Sambrook y colaboradores, *supra*). Otros métodos incluyen, por ejemplo, electroporación, tratamiento con fosfato de calcio, transformación mediada por liposomas, inyección y microinyección, métodos balísticos, virosomas, inmunoliposomas, conjugados de polimerización : ácido nucleico, ADN desnudo, viriones artificiales, fusión con la proteína estructural VP22 del virus de Herpes (Elliot y O'Hare, (1997) Cell 88: 223), absorción del ADN potenciada por el agente, y transducción *ex vivo*. Para la producción de alto rendimiento a largo plazo de las proteínas recombinantes, con frecuencia se desea una expresión estable. Por ejemplo, se pueden preparar líneas celulares que expresen establemente las cadenas o los fragmentos de enlace de los anticuerpos que se enlazan al HER3, utilizando los vectores de expresión de la divulgación que contengan orígenes de replicación viral o elementos de expresión endógenos y un gen marcador seleccionable. En seguida de la introducción del vector, se puede permitir que las células crezcan durante 1 a 2 días en un medio enriquecido antes de cambiarse al medio selectivo. El propósito del marcador seleccionable es conferir resistencia a la selección, y su presencia permite el crecimiento de las células que expresen con éxito las secuencias introducidas en el medio selectivo. Las células establemente transfectadas resistentes se pueden hacer proliferar utilizando las técnicas de cultivo de tejido apropiadas para el tipo de célula.

(ii) Generación de los anticuerpos monoclonales de la divulgación

Los anticuerpos monoclonales (mAbs) se pueden producir mediante una variedad de técnicas, incluyendo la metodología convencional de anticuerpos monoclonales, por ejemplo, la técnica de hibridación de células somáticas convencional de Kohler y Milstein, (1975) Nature 256: 495. Se pueden emplear muchas técnicas para producir anticuerpos monoclonales, por ejemplo, transformación viral u oncogénica de linfocitos-B.

Un sistema animal para la preparación de hibridomas es el sistema de murino. La producción de hibridoma en el ratón es un procedimiento bien establecido. Los protocolos de inmunización y las técnicas para el aislamiento de los esplenocitos inmunizados para la fusión son conocidos en la materia. También se conocen los componentes de fusión (por ejemplo, las células de mieloma de murino) y los procedimientos de fusión.

Los anticuerpos quiméricos o humanizados de la presente divulgación se pueden preparar basándose en la secuencia de un anticuerpo monoclonal de murino preparado como se describe anteriormente. El ADN que codifica las inmunoglobulinas de cadena pesada y ligera se puede obtener a partir del hibridoma de murino de interés, y se diseña para contener secuencias de inmunoglobulina que no sean de murino (por ejemplo, humanas), utilizando técnicas convencionales de biología molecular. Por ejemplo, para crear un anticuerpo quimérico, las regiones variables de murino se pueden enlazar a las regiones constantes humanas empleando los métodos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,816,567 a Cabilly y colaboradores). Para crear un anticuerpo humanizado, las regiones determinantes de complementariedad (CDR) de murino se pueden insertar en una estructura humana empleando los métodos conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5225539 a Winter, y las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5530101; 5585089; 5693762 y 6180370 a Queen y colaboradores

En cierta realización, los anticuerpos de la divulgación son anticuerpos monoclonales humanos. Estos anticuerpos monoclonales humanos dirigidos contra HER3 se pueden generar utilizando ratones transgénicos o transcromosómicos portadores de partes del sistema inmunológico humano en lugar del sistema de ratón.. Estos ratones transgénicos y transcromosómicos incluyen los ratones referidos en la presente como ratones HuMAb y ratones KM, respectivamente, y son colectivamente referidos en la presente como "ratones de Ig humana".

El ratón HuMAb[®] (Medarex, Inc.) contiene *miniloci* del gen de inmunoglobulina humana que codifican secuencias de inmunoglobulina humanas no reconfiguradas de cadena pesada (μ y γ) y ligera κ , junto con mutaciones dirigidas que inactivan los *loci* endógenos de cadena μ y κ (véase, por ejemplo, Lonberg y colaboradores (1994) *Nature* 368(6474): 856-859). De conformidad con lo anterior, los ratones exhiben una expresión reducida de IgM o κ de ratón, y en respuesta a la inmunización, los transgenes humanos de cadena pesada y ligera introducidos experimentan cambio de clase y mutación somática para generar anticuerpos monoclonales de IgGk humanos de alta afinidad (Lonberg y colaboradores (1994) *supra*; revisado en Lonberg, (1994) *Handbook of Experimental Pharmacology* 113: 49-101; Lonberg y Huszar, (1995) *Intern. Rev. Immunol.* 13: 65-93, y Harding y Lonberg, (1995) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 764: 536-546). La preparación y uso de ratones HuMAb, y las modificaciones genómicas portadas por estos ratones, se describe además en Taylor y colaboradores (1992) *Nucleic Acids Research* 20: 6287-6295; Chen y colaboradores (1993) *International Immunology* 5: 647-656; Tuailon y colaboradores (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* 94: 3720-3724; Choi y colaboradores (1993) *Nature Genetics* 4: 117-123; Chen y colaboradores (1993) *EMBO J.* 12: 821-830; Tuailon y colaboradores (1994) *J. Immunol.* 152: 2912-2920; Taylor y colaboradores (1994) *International Immunology* 579-591; y Fishwild y colaboradores (1996) *Nature Biotechnology* 14: 845-851. Véanse además, las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 5,789,650; 5,877,397; 5,661,016; 5,814,318; 5,874,299; y 5,770,429; todas a Lonberg y Kay; la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,545,807 a Surani y colaboradores; las Publicaciones Internacionales del TCP Números WO 92103918, WO 93/12227, WO 94/25585, WO 97113852, WO 98/24884 y WO 99/45962, todas a Lonberg y Kay; y la Publicación Internacional del TCP Número WO 01/14424 a Korman y colaboradores

En otra realización, los anticuerpos humanos de la divulgación se pueden reproducir utilizando un ratón portador de secuencias de inmunoglobulina humana sobre los transgenes y transcromosomas, tales como a ratón portador del transgén de cadena pesada humano y un transcromosoma de cadena ligera humano. Estos ratones, referidos en la presente como "ratones KM", se describen con detalle en la Publicación Internacional del TCP Número WO 02/43478 a Ishida y colaboradores

Todavía además, en la materia están disponibles sistemas de animales transgénicos alternativos que expresan genes de inmunoglobulina humana, y se pueden utilizar para reproducir los anticuerpos que se enlazan al HER3 de la divulgación. Por ejemplo, se puede utilizar un sistema transgénico alternativo referido como el Xeno-ratón (Abgenix, Inc.). Estos ratones se describen, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,939,598; 6,075,181; 6,114,598; 6, 150,584 y 6,162,963 a Kucherlapati y colaboradores

Más aún, en la materia están disponibles los sistemas de animales transcromosómicos alternativos que expresan genes de inmunoglobulina humana, y se pueden utilizar para reproducir los anticuerpos que se enlazan al HER3 de la divulgación. Por ejemplo, se pueden utilizar los ratones portadores de tanto un transcromosoma de cadena pesada humana como un transcromosoma de cadena ligera humana, referidos como "ratones TC"; estos ratones se describen en Tomizuka y colaboradores (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* 97: 722-727. Adicionalmente, en la técnica se han descrito reses portadoras de transcromosomas de cadena pesada y ligera humanas (Kuroiwa y colaboradores (2002) *Nature Biotechnology* 20: 889-894), y se pueden utilizar para reproducir los anticuerpos que se enlazan al HER3 de la divulgación.

- Los anticuerpos monoclonales humanos de la divulgación también se pueden preparar empleando métodos de exhibición de fagos para rastrear bibliotecas de genes de inmunoglobulina humana. Estos métodos de exhibición de fagos para aislar anticuerpos humanos están establecidos en la materia o se describen en los Ejemplos más adelante. Véanse, por ejemplo: las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,223,409; 5,403,484; y 5,571,698 a Ladner y colaboradores; las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,427,908 y 5,580,717 a Dower y colaboradores; las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,969,108 y 6,172,197 a McCafferty y colaboradores; y las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,885,793; 6,521,404; 6,544,731; 6,555,313; 6,582,915 y 6,593,081 a Griffiths y colaboradores
- 5
- 10 Los anticuerpos monoclonales humanos de la divulgación también se pueden preparar utilizando ratones SCID en los cuales se han reconstituido las células inmunitarias humanas, cuyas células inmunitarias humanas se han reconstituido de tal manera que se puede generar una respuesta de anticuerpo humano después de la inmunización. Estos ratones se describen, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,476,996 y 5,698,767 a Wilson y colaboradores
- 15 (iii) Diseño de Estructura o Fc
- Los anticuerpos diseñados de la divulgación incluyen aquéllos en donde se han hecho modificaciones a los residuos de estructura dentro de la VH y/o de la VL, por ejemplo, para mejorar las propiedades del anticuerpo. Típicamente estas modificaciones de estructura se hacen para disminuir la inmunogenicidad del anticuerpo. Por ejemplo, un planteamiento es “retromutar” uno o más residuos de estructura hasta la secuencia de la línea germinal correspondiente. De una manera más específica, un anticuerpo que se ha sometido a una mutación somática puede contener residuos de estructura que difieran de la secuencia de la línea germinal a partir de la cual se derive el anticuerpo. Estos residuos se pueden identificar comparando las secuencias de estructura del anticuerpo con las secuencias de la línea germinal a partir de las cuales se derive el anticuerpo. Con el fin de regresar a las secuencias de la región de estructura hasta su configuración de la línea germinal, las mutaciones somáticas se pueden “retromutar” hasta la secuencia de la línea germinal, por ejemplo, mediante mutagénesis dirigida al sitio. Se pretende que estos anticuerpos “retromutados” también sean abarcados por la divulgación.
- 20
- 25 Otro tipo de modificación de estructura involucra mutar uno o más residuos dentro de la región de estructura, o incluso dentro de una o más regiones determinantes de complementariedad (CDR), para remover los epítomos de células-T con el fin de reducir de esta manera la inmunogenicidad potencial del anticuerpo. Este planteamiento también es referido como “desinmunización” y se describe con mayor detalle en la Publicación de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 20030153043 por Carr y colaboradores
- 30
- 35 En adición o de una manera alternativa a las modificaciones hechas dentro de las regiones de estructura (FR) o de las regiones determinantes de complementariedad (CDR), los anticuerpos de la divulgación se pueden diseñar para incluir modificaciones dentro de la región Fc, típicamente para alterar una o más propiedades funcionales del anticuerpo, tales como vida media en suero, fijación del complemento, enlace al receptor de Fc, y/o citotoxicidad celular dependiente del antígeno. Adicionalmente, un anticuerpo de la divulgación se puede modificar químicamente (por ejemplo, se pueden unir una o más fracciones químicas al anticuerpo), o se puede modificar para alterar su glicosilación, nuevamente para alterar una o más propiedades funcionales del anticuerpo. Cada una de estas realizaciones se describe con mayor detalle más adelante. La numeración de los residuos en la región Fc es aquélla del índice de la Unión Europea de Kabat.
- 40
- 45 En una realización, la región de articulación de CH1 se modifica de tal manera que se altere el número de residuos de cisteína en la región de articulación, por ejemplo, que aumente o disminuya. Este planteamiento se describe además en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,677,425 por Bodmer y colaboradores; el número de residuos de cisteína en la región de articulación de CH1 se altera, por ejemplo, para facilitar el ensamble de las cadenas ligera y pesada o para aumentar o disminuir la estabilidad del anticuerpo.
- 50 En otra realización, la región de articulación Fc de un anticuerpo se muta para disminuir la vida media biológica del anticuerpo. De una manera más específica, se introducen una o más mutaciones de aminoácidos en la región de interfase del dominio CH2-CH3 del fragmento de Fc-articulación, de tal manera que el anticuerpo tenga un enlace deteriorado a la proteína A de *Estafilococcilo* (SpA) en relación con el enlace de SpA del dominio nativo de Fc-articulación. Este planteamiento se describe con mayor detalle en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,165,745 por Ward y colaboradores
- 55 En todavía otras realizaciones, la región Fc se altera, mediante el reemplazo de cuando menos un residuo de aminoácido con un residuo de aminoácido diferente para alterar las funciones efectoras del anticuerpo. Por ejemplo, uno o más aminoácidos pueden ser reemplazados con un residuo de aminoácido diferente, de tal

- manera que el anticuerpo tenga una afinidad alterada por un ligando efector, pero que conserve la capacidad de enlace al antígeno del anticuerpo progenitor. El ligando efector con el que se altera la afinidad puede ser, por ejemplo, un receptor de Fc o el componente de complemento C1. Este planteamiento se describe con mayor detalle en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,624,821 y 5,648,260, ambas por Winter y colaboradores
- 5
- En otra realización, uno o más aminoácidos seleccionados a partir de los residuos de aminoácidos, pueden ser reemplazados con un residuo de aminoácido diferente, de tal manera que el anticuerpo tenga un enlace alterado de C1q y/o una citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) reducida o abolida. Este planteamiento se describe con mayor detalle en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,194,551 por
- 10 Idusogie y colaboradores
- En otra realización, uno o más residuos de aminoácidos son alterados para alterar de esta manera la capacidad del anticuerpo para fijar el complemento. Este planteamiento se describe además en la Publicación Internacional del TCP Número WO 94/29351 por Bodmer y colaboradores
- 15
- En todavía otra realización, la región Fc se modifica para aumentar la capacidad del anticuerpo para mediar la citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo (ADCC) y/o para aumentar la afinidad del anticuerpo por un receptor de Fcγ, mediante la modificación de uno o más aminoácidos. Este planteamiento se describe además en la Publicación Internacional del TCP Número WO 00/42072 por Presta. Más aún, se han mapeado los sitios de enlace sobre la IgG1 humana para FcγRI, FcγRII, FcγRIII y FcRn, y se han descrito las variantes con un mejor enlace (véase Shields y colaboradores (2001) J. Biol. Chem. 276: 6591-6604).
- 20
- En todavía otra realización, se modifica la glicosilación de un anticuerpo. Por ejemplo, se puede elaborar un anticuerpo aglicosilado (es decir, el anticuerpo carece de glicosilación). La glicosilación se puede alterar, por ejemplo, para aumentar la afinidad del anticuerpo por el antígeno. Estas modificaciones de carbohidratos se pueden llevar a cabo, por ejemplo, mediante la alteración de uno o más sitios de glicosilación dentro de la secuencia del anticuerpo. Por ejemplo, se pueden hacer una o más sustituciones de aminoácidos que den como resultado la eliminación de uno o más sitios de glicosilación de estructura de la región variable para eliminar de
- 25 esta manera la glicosilación en ese sitio. Esta aglicosilación puede aumentar la afinidad del anticuerpo por el antígeno. Este planteamiento se describe con mayor detalle en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,714,350 y 6,350,861 por Co y colaboradores
- 30
- Adicionalmente o de una manera alternativa, se puede hacer un anticuerpo que tenga un tipo de glicosilación alterada, tal como un anticuerpo hipofucosilado que tenga cantidades reducidas de residuos de fucosilo, o un anticuerpo que tenga un aumento de las estructuras de bisección GlcNac. Se ha demostrado que estos patrones de glicosilación alterados aumentan la capacidad de citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo (ADCC) de los anticuerpos. Estas modificaciones de carbohidratos se pueden llevar a cabo, por ejemplo, mediante la expresión del anticuerpo en una célula huésped con una maquinaria de glicosilación alterada. Las células con
- 35 una maquinaria de glicosilación alterada se han descrito en este campo, y se pueden utilizar como células huésped en donde se expresen los anticuerpos recombinantes de la divulgación, para producir de esta manera un anticuerpo con glicosilación alterada. Por ejemplo, la Patente Europea Número EP 1,176,195 por Hang y colaboradores, describe una línea celular con un gen FUT8 funcionalmente alterado, que codifica una fucosil-transferasa, de tal manera que los anticuerpos expresados en esta línea celular exhiben hipofucosilación. La
- 40 Publicación Internacional del TCP Número WO 03/035835 por Presta describen una línea celular CHO variante, las células Lec13, con una capacidad reducida para unir la fucosa a los carbohidratos enlazados con Asn(297), dando también como resultado la hipofucosilación de los anticuerpos expresados en esa célula huésped (véase también Shields y colaboradores (2002) J. Biol. Chem. 277: 26733-26740). La Publicación Internacional del
- 45 TCP Número WO 99/54342 por Umana y colaboradores, describe líneas celulares diseñadas para expresar las glicosil-transferasas modificadoras de glicoproteína (por ejemplo, beta(1,4)-N acetil-glucosaminil-transferasa III (GnTIII)), de tal manera que los anticuerpos expresados en las líneas celulares diseñadas exhiban un aumento de las estructuras de bisección GlcNac, lo cual da como resultado un aumento en la actividad de citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo (ADCC) de los anticuerpos (véase también Umana y colaboradores (1999) Nat. Biotech. 17: 176-180).
- 50
- En otra realización, el anticuerpo se modifica para aumentar su vida media biológica. Son posibles diferentes planteamientos. Por ejemplo, se pueden introducir una o más de las siguientes mutaciones: T252L, T254S, T256F, como se describen en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,277,375 a Ward. De una manera alternativa, para aumentar la vida media biológica, el anticuerpo se puede alterar dentro de la
- 55 región CH1 o CL para contener un epítipo de enlace al receptor de salvamento tomado a partir de dos ciclos de un dominio CH2 de una región Fc de una IgG, como se describe en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,869,046 y 6,121,022 por Presta y colaboradores

(iv) Métodos para diseñar anticuerpos alterados

Como se discute anteriormente, los anticuerpos que se enlazan al HER3 que tienen las secuencias VH y VL o las secuencias de cadena pesada y ligera de longitud completa mostradas en la presente, se pueden utilizar para crear nuevos anticuerpos que se enlazan al HER3 mediante la modificación de las secuencias de cadena pesada y/o de cadena ligera de longitud completa, de las secuencias VH y/o VL, o de las regiones constantes unidas a las mismas. Por consiguiente, en otro aspecto de la divulgación, se utilizan las características estructurales de un anticuerpo que se enlaza al HER3 de la divulgación para crear anticuerpos que se enlazan al HER3 estructuralmente relacionados que conserven cuando menos una propiedad funcional de los anticuerpos de la divulgación, tal como el enlace al HER3 humano, y también la inhibición de una o más propiedades funcionales del HER3. Por ejemplo, una o más regiones determinantes de complementariedad (CDR) de los anticuerpos de la presente divulgación, o mutaciones de los mismos, se pueden combinar de una manera recombinante con las regiones de estructura conocidas y/o con otras regiones determinantes de complementariedad (CDRs), para crear anticuerpos que se enlazan al HER3 recombinantemente diseñados adicionales de la divulgación, como se discute anteriormente. Otros tipos de modificaciones incluyen aquéllas descritas en la sección anterior. El material de partida para el método de diseño es una o más de las secuencias VH y/o VL proporcionadas en la presente, o una o más regiones determinantes de complementariedad (CDR) de las mismas. Para crear el anticuerpo diseñado, no es necesario preparar realmente (es decir, expresar como una proteína) un anticuerpo que tenga una o más de las secuencias VH y/o VL proporcionadas en la presente, o una o más regiones determinantes de complementariedad (CDR) de las mismas. En su lugar, la información contenida en las secuencias se utiliza como el material de partida para crear secuencias de una "segunda generación" derivadas a partir de las secuencias originales, y entonces se preparan las secuencias de la "segunda generación", y se expresan como una proteína.

De conformidad con lo anterior, en otra realización, la divulgación proporciona un método para la preparación de un anticuerpo que se enlaza al HER3, el cual consiste en: una secuencia de anticuerpo de región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de CDR1 seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 2, 8, 20, 26, 38, 44, 56, 62, 74, 80, 92, 98, 110, 116, 128, 134, 146, 152, 164, 170, 182, 188, 200, 206, 218, 224, 236, 242, 254, 260, 272, 278, 290, 296, 308, 314, 326, 332, 344, 350, 362, y 368; una secuencia de CDR2 seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 3, 9, 21, 27, 39, 45, 57, 63, 75, 81, 93, 99, 111, 117, 129, 135, 147, 153, 165, 171, 183, 189, 201, 207, 219, 225, 237, 243, 255, 261, 273, 279, 291, 297, 309, 315, 327, 333, 345, 351, 363, y 369; y/o una secuencia de CDR3 seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 4, 10, 22, 28, 40, 46, 58, 64, 75, 82, 94, 100, 112, 118, 130, 136, 148, 154, 166, 172, 184, 190, 202, 208, 220, 226, 238, 244, 256, 262, 274, 280, 292, 298, 310, 316, 328, 334, 346, 352, 364, y 370; y una secuencia de anticuerpo de región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de CDR1 seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 5, 11, 23, 29, 41, 47, 59, 65, 77, 83, 95, 101, 113, 119, 131, 137, 149, 155, 167, 173, 185, 191, 203, 209, 221, 227, 239, 245, 257, 263, 275, 281, 293, 299, 311, 317, 329, 335, 347, 353, 365, y 371; una secuencia de CDR2 seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 6, 12, 24, 30, 42, 48, 60, 66, 78, 84, 96, 102, 114, 120, 132, 138, 150, 156, 168, 174, 186, 192, 204, 210, 222, 228, 240, 246, 258, 264, 276, 282, 294, 300, 312, 318, 330, 336, 348, 354, 366, y 372; y/o una secuencia de CDR3 seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 7, 13, 25, 31, 43, 49, 61, 67, 79, 85, 97, 103, 115, 121, 133, 139, 151, 157, 169, 175, 187, 193, 205, 211, 223, 229, 241, 247, 259, 265, 277, 283, 295, 301, 313, 319, 331, 337, 349, 355, 367, y 373; alterar cuando menos un residuo de aminoácido dentro de la secuencia de anticuerpo de región variable de cadena pesada y/o la secuencia de anticuerpo de región variable de cadena ligera para crear cuando menos una secuencia de anticuerpo alterada; y expresar la secuencia de anticuerpo alterada como una proteína. La secuencia de anticuerpo alterada también se puede preparar mediante el rastreo de bibliotecas de anticuerpos que tengan secuencias de CDR3 fijas o determinantes de enlace esencial mínimo, como se describen en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US20050255552, y diversidad en las secuencias de CDR1 y CDR2. El rastreo se puede llevar a cabo de acuerdo con cualquier tecnología de rastreo apropiada para el rastreo de anticuerpos a partir de bibliotecas de anticuerpos, tal como la tecnología de exhibición de fagos.

Se pueden emplear las técnicas convencionales de biología molecular para preparar y expresar la secuencia de anticuerpo alterada. El anticuerpo codificado por las secuencias de anticuerpo alteradas es uno que conserva una, algunas, o todas las propiedades funcionales de los anticuerpos que se enlazan a HER3 descritos en la presente, cuyas propiedades funcionales incluyen, pero no se limitan a, enlazarse específicamente al HER3 humano y/o de cinomolgo; el anticuerpo se enlaza al HER3 y neutraliza la actividad biológica del HER3 mediante la inhibición de la actividad de señalización de HER en un ensayo de fosfo-HER.

Las propiedades funcionales de los anticuerpos alterados se pueden evaluar utilizando los ensayos convencionales disponibles en la materia y/o descritos en la presente, tales como aquéllos estipulados en los Ejemplos (por ejemplo, ELISAs).

En ciertas realizaciones de los métodos de diseño de los anticuerpos de la divulgación, se pueden introducir mutaciones de una manera aleatoria o selectiva, junto con toda o parte de una secuencia de codificación de un anticuerpo que se enlaza al HER3, y se pueden rastrear los anticuerpos que se enlazan a HER3 modificados resultantes para determinar su actividad de enlace y/u otras propiedades funcionales, como se describe en la presente. Los métodos de mutación se han descrito en este campo. Por ejemplo, la Publicación Internacional del TCP Número WO 02/092780 por Short describe métodos para crear y rastrear las mutaciones de anticuerpos utilizando mutagénesis de saturación, ensamble de ligamiento sintético, o una combinación de los mismos. De una manera alternativa, la Publicación Internacional del TCP Número WO 03/074679 por Lazar y colaboradores, describe métodos para utilizar métodos de rastreo por computadora para optimizar las propiedades físico-químicas de los anticuerpos.

Caracterización de los anticuerpos de la divulgación

Los anticuerpos de la divulgación se pueden caracterizar mediante diferentes ensayos funcionales. Por ejemplo, se pueden caracterizar por su capacidad para neutralizar la actividad biológica mediante la inhibición de la señalización de HER en un ensayo de fosfo-HER, como se describe en la presente, por su afinidad con una proteína de HER3 (por ejemplo, HER3 humano y/o de cinomolgo), por el enlace al epítipo, por su resistencia a la proteólisis, y por su capacidad para bloquear la señalización corriente abajo de HER3. Se pueden emplear diferentes métodos para medir la señalización mediada por HER3. Por ejemplo, la sonda de señalización de HER3 se puede monitorear mediante: (i) la medición de fosfo-HER3; (ii) la medición de la fosforilación de HER3 o de otras proteínas de señalización corriente abajo (por ejemplo, Akt); (iii) ensayos de bloqueo de ligando, como se describen en la presente; (iv) formación de heterodímero; (v) firma de expresión genética dependiente de HER3; (vi) internalización del receptor; y (vii) fenotipos celulares impulsados por HER3 (por ejemplo, proliferación).

La capacidad de un anticuerpo para enlazarse al HER3 se puede detectar marcando el anticuerpo de interés directamente, o el anticuerpo se puede desmarcar y se detecta el enlace indirectamente utilizando diferentes formatos de ensayo de emparejado conocidos en la materia.

En algunas realizaciones, los anticuerpos que se enlazan al HER3 de la divulgación bloquean o compiten con el enlace de un anticuerpo que se enlaza al HER3 de referencia, con un polipéptido o una proteína de HER3. Éstos pueden ser los anticuerpos que se enlazan al HER3 completamente humanos descritos anteriormente. También pueden ser otros anticuerpos que se enlacen al HER3 de ratón, quiméricos, o humanizados, que se enlacen al mismo epítipo que el anticuerpo de referencia. La capacidad para bloquear o competir con el enlace del anticuerpo de referencia indica que un anticuerpo que se enlaza al HER3 bajo prueba se enlaza al mismo epítipo o a un epítipo similar a aquél definido por el anticuerpo de referencia, o a un epítipo que está suficientemente próximo al epítipo enlazado por el anticuerpo que se enlaza al HER3 de referencia. Estos anticuerpos tienen probabilidades especiales de compartir las propiedades convenientes identificadas para el anticuerpo de referencia. La capacidad para bloquear o competir con el anticuerpo de referencia se puede determinar, por ejemplo, mediante un ensayo de enlace de competición. Con un ensayo de enlace de competición, el anticuerpo bajo prueba se examina para determinar su capacidad para inhibir el enlace específico del anticuerpo de referencia a un antígeno común, tal como un polipéptido o una proteína de HER3. Un anticuerpo de prueba compete con el anticuerpo de referencia por el enlace específico al antígeno si un exceso del anticuerpo de prueba inhibe sustancialmente el enlace del anticuerpo de referencia. Inhibición sustancial significa que el anticuerpo de prueba reduce el enlace específico del anticuerpo de referencia usualmente por cuando menos el 10 %, el 25 %, el 50 %, el 75 %, o el 90 %.

Hay un número de ensayos de enlace de competición conocidos que se pueden utilizar para evaluar la competición de un anticuerpo que se enlaza al HER3, con el anticuerpo que se enlaza al HER3 de referencia, para enlazarse a una proteína de HER3. Éstos incluyen, por ejemplo, radioinmunoensayo (RIA) directo o indirecto en fase sólida, inmunoensayo enzimático (EIA) directo o indirecto en fase sólida, ensayo de competición de emparejado (véase Stahli y colaboradores (1983) *Methods in Enzymology* 9: 242-253); inmunoensayo enzimático (EIA) directo de biotina-avidina en fase sólida (véase Kirkland y colaboradores (1986) *J. Immunol.* 137: 3614-3619); ensayo de marcado directo en fase sólida, ensayo de emparejado de marcado directo en fase sólida (véase Harlow y Lane, *supra*); radioinmunoensayo (RIA) de marcado directo en fase sólida utilizando la marca de I-125 (véase Morel y colaboradores (1988) *Molec. Immunol.* 25: 7-15); inmunoensayo enzimático (EIA) directo de biotina-avidina en fase sólida (Cheung y colaboradores (1990) *Virology* 176: 546-552); y radioinmunoensayo (RIA) de marcado directo (Moldenhauer y colaboradores (1990) *Scand. J. Immunol.* 32: 77-82). Típicamente, este ensayo involucra el uso del antígeno purificado enlazado a una superficie sólida o a células portadoras de cualquiera de los mismos, un anticuerpo que se enlaza al HER3 de prueba no marcado, y un anticuerpo de referencia marcado. La inhibición competitiva se mide mediante la determinación de la cantidad de marca enlazada a la superficie sólida o a las células en la presencia del anticuerpo de prueba.

Usualmente, el anticuerpo de prueba está presente en exceso. Los anticuerpos identificados mediante el ensayo de competición (anticuerpos competidores), incluyen los anticuerpos que se enlazan al mismo epítopo que el anticuerpo de referencia, y los anticuerpos que se enlazan a un epítopo adyacente suficientemente próximo al epítopo enlazado por el anticuerpo de referencia para que se presente el impedimento estérico.

5 Con el fin de determinar si los anticuerpos monoclonales que se enlazan al HER3 seleccionados se enlazan a epítopos únicos, cada anticuerpo se puede biotinilar utilizando los reactivos comercialmente disponibles (por ejemplo, los reactivos de Pierce, Rockford, IL). Los estudios de competición utilizando anticuerpos monoclonales no marcados y anticuerpos monoclonales biotinilados, se pueden llevar a cabo utilizando placas de ELISA recubiertas con el polipéptido de HER3. El enlace de los anticuerpos monoclonales (mAb) biotinilados se puede detectar con una sonda de estreptavidina-fosfatasa alcalina. Para determinar el isotipo de un anticuerpo que se enlaza al HER3 purificado, se pueden llevar a cabo ELISAs de isotipos. Por ejemplo, los pozos de las placas de microtitulación se pueden recubrir con 1 microgramo/ mililitro de IgG anti-humano durante la noche a 4°C. Después del bloqueo con albúmina de suero bovino (BSA) al 1 %, las placas se hacen reaccionar con 1 microgramo/mililitro o menos del anticuerpo monoclonal que se enlaza al HER3 o de los controles de isotipos purificados, a temperatura ambiente, durante una a dos horas. Los pozos se pueden hacer reaccionar entonces con ya sea la IgG1 humana o bien con las sondas conjugadas con fosfatasa alcalina específicas de la IgM humana. Entonces se revelan las placas y se analizan de tal manera que se pueda determinar el isotipo del anticuerpo purificado.

20 Con el fin de demostrar el enlace de los anticuerpos monoclonales que se enlazan al HER3, a las células vivas que expresan un polipéptido de HER3, se puede utilizar citometría de flujo. Dicho de una manera breve, las líneas celulares que expresen la HER3 (cultivadas bajo condiciones de crecimiento convencionales) se pueden mezclar con diferentes concentraciones de un anticuerpo que se enlaza al HER3 en suero regulado con fosfato (PBS) que contenga albúmina de suero bovino (BSA) al 0.1 % y suero fetal de becerro al 10 %, y se incuban a 4°C durante 1 hora. Después de lavarse, las células se hacen reaccionar con el anticuerpo de IgG anti-humano marcado con fluoresceína bajo las mismas condiciones que el teñido del anticuerpo primario. Las muestras se pueden analizar mediante el instrumento FACScan utilizando las propiedades de dispersión de luz y lateral para dar compuerta a las células individuales. Se puede emplear un ensayo alternativo utilizando microscopía de fluorescencia (en adición a, o en lugar de) el ensayo de citometría de flujo. Las células se pueden teñir exactamente como se describe anteriormente, y se pueden examinar mediante microscopía de fluorescencia. Este método permite hacer la visualización de las células individuales, pero puede una sensibilidad reducida, dependiendo de la densidad del antígeno.

35 Los anticuerpos que se enlazan al HER3 de la divulgación se pueden probar adicionalmente para determinar su reactividad con un polipéptido de HER3 o un fragmento antigénico, mediante Western blot. Dicho de una manera breve, se pueden preparar polipéptidos o proteínas de fusión de HER3 purificados, o extractos celulares a partir de las células que expresen el HER3, y se someten a electroforesis en gel de dodecil-sulfato de sodio / poliacrilamida. Después de la electroforesis, los antígenos separados se transfieren a membranas de nitrocelulosa, se bloquean con suero fetal de becerro al 10 %, y se sondan con los anticuerpos monoclonales que se vayan a probar. El enlace de la IgG humana se puede detectar utilizando IgG anti-humano / fosfatasa alcalina, y se revela con tabletas de sustrato de BCIP/NBT (Sigma Chem. Co., St. Louis, MO).

40 Se pueden utilizar un número de lecturas para evaluar la eficacia y la especificidad de los anticuerpos de HER3 en ensayos basados en células de la formación de heterodímeros inducida por el ligando. La actividad se puede evaluar mediante uno o más de los siguientes:

45 (i) Inhibición de heterodimerización de HER2 inducida por el ligando, con otros miembros de la familia EGF en una línea celular objetivo, por ejemplo, células de cáncer de mama MCF-7. La inmunoprecipitación de los complejos de HER2 a partir de los lisados celulares se puede llevar a cabo con un anticuerpo específico del receptor, y se puede analizar la ausencia/presencia de otros receptores de EGF y sus ligandos biológicamente relevantes dentro del complejo, en seguida de la electroforesis/transferencia Western, mediante el sondeo con anticuerpos para otros receptores de EGF.

50 (ii) Inhibición de la activación de las sendas de señalización mediante los heterodímeros activados por el ligando. La asociación con HER3 parece ser una clave para otros miembros de la familia de receptores de EGF, para provocar la máxima respuesta celular en seguida del enlace del ligando. En el caso del HER3 defectuoso en cinasa, el HER2 proporciona un dominio de cinasa de tirosina funcional para hacer posible que se presente la señalización en seguida del enlace de los ligandos del factor de crecimiento. Por consiguiente, las células que co-expresen HER2 y HER3 se pueden tratar con el ligando, por ejemplo, herregulina, en ausencia y en la presencia del inhibidor, y se monitorea el efecto sobre la fosforilación de tirosina de HER3 mediante un número de formas, incluyendo inmunoprecipitación de HER3 a partir de los lisados celulares tratados y el subsiguiente

Western blot utilizando anticuerpos anti-fosfotirosina (véase Agus *op. cit.* para los detalles). De una manera alternativa, se puede desarrollar un ensayo de alta producción mediante el atrape de HER3 a partir de los lisados solubilizados sobre los pozos de una placa de 96 pozos recubierta con un anticuerpo anti-receptor HER3, y se mide el nivel de fosforilación de tirosina utilizando, por ejemplo, anticuerpos anti-fosfotirosina marcados con europio, como son incorporados por Waddleton y colaboradores (2002) Anal. Biochem. 309: 150-157.

En una extensión más amplia de este planteamiento, se pueden analizar directamente las moléculas efectoras que se sepa que son activadas corriente abajo de los heterodímeros del receptor activados, tales como las cinasas de proteína activadas por mitógeno (MAPK) y Akt, mediante inmunoprecipitación a partir de los lisados tratados, y haciendo la transferencia con los anticuerpos que detecten las formas activadas de estas proteínas, o mediante el análisis de la capacidad de estas proteínas para modificar/activar los sustratos específicos.

(iii) Inhibición de la proliferación celular inducida por el ligando. Se sabe que una variedad de líneas celulares co-expresan combinaciones de receptores ErbB, por ejemplo, muchas líneas celulares de cáncer de mama y de próstata. Los ensayos se pueden llevar a cabo en formatos de 24/48/96 pozos, con la lectura basada alrededor de la síntesis del ADN (incorporación de timidina tritiada), incremento en el número de células (teñido de violeta cristal), etc.

Se pueden utilizar un número de lecturas para evaluar la eficacia y la especificidad de los anticuerpos de HER3 en ensayos basados en células de la formación de homo- y hetero-dímero independiente del ligando. Por ejemplo, la sobre-expresión de HER2 desencadena la activación del dominio de cinasa independiente del ligando como un resultado de la formación espontánea del dímero. El HER2 sobre-expresado genera ya sea homo- o hetero-dímeros con otras moléculas de HER, tales como HER1, HER3 y HER4.

La capacidad de los anticuerpos o de los fragmentos de los mismos para bloquear el crecimiento *in vivo* de los xenoinjertos de tumores de líneas celulares tumorales humanas, de las que se sabe que su fenotipo tumorigénico es cuando menos parcialmente dependiente de la activación de la señalización del heterodímero de HER3 mediante el ligando, por ejemplo, las células de cáncer pancreático BxPC3, etc. Ésta se puede evaluar en ratones inmunocomprometidos, ya sea solo o bien en combinación con un agente citotóxico apropiado para la línea celular en cuestión. Los ejemplos de los ensayos funcionales también se describen en la sección de Ejemplos más adelante.

Uso profiláctico y terapéutico

La presente divulgación proporciona métodos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno asociado con la senda de señalización de HER3 mediante la administración a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de los anticuerpos de la divulgación. En una realización específica, la presente divulgación proporciona un método para el tratamiento o la prevención de cánceres (por ejemplo, cáncer de mama, cáncer colo-rectal, cáncer de pulmón, mieloma múltiple, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, osteosarcoma, carcinoma de células escamosas, tumores de vaina de nervios periféricos, schwannoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, glioblastoma, sarcoma de células claras de tejido blando, mesotelioma maligno, neurofibromatosis, cáncer renal y melanoma), mediante la administración a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de los anticuerpos de la divulgación. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona métodos para el tratamiento o la prevención de cánceres asociados con una senda de señalización de HER3 mediante la administración a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de los anticuerpos de la divulgación.

En una realización específica, la presente divulgación proporciona métodos para el tratamiento de cánceres asociados con una senda de señalización de HER3 que incluyen, pero no se limitan a, cáncer de mama, cáncer colo-rectal, cáncer de pulmón, mieloma múltiple, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, osteosarcoma, carcinoma de células escamosas, tumores de vaina de nervios periféricos, schwannoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, glioblastoma, sarcoma de células claras de tejido blando, mesotelioma maligno, neurofibromatosis, cáncer renal, y melanoma.

Los anticuerpos de HER3 también se pueden utilizar para tratar o prevenir otros trastornos asociados con una señalización aberrante o defectuosa de HER, incluyendo, pero no limitándose a, enfermedades respiratorias, osteoporosis, osteoartritis, enfermedad de riñón poliquístico, diabetes, esquizofrenia, enfermedad vascular, enfermedad cardíaca, enfermedades proliferativas no oncogénicas, fibrosis, y enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer.

Los agentes adecuados para el tratamiento de combinación con anticuerpos que se enlazan al HER3 incluyen los agentes estándares de cuidado conocidos en la materia que son capaces de modular la senda de señalización de ErbB. Los ejemplos adecuados de los agentes estándares de cuidado para HER2 incluyen, pero no se limitan a, Herceptina y Tykerb. Los ejemplos adecuados de los agentes estándares de cuidado para EGFR incluyen, pero no se limitan a, Iressa, Tarceva, Erbitux y Vectibix. Otros agentes que pueden ser adecuados para el tratamiento de combinación con anticuerpos que se enlazan al HER3 incluyen, pero no se limitan a, aquéllos que modulan las cinasas de tirosina receptoras, receptores acoplados con proteína-G, la senda de transducción de señales de crecimiento/sobrevivencia, receptores de hormona nuclear, sendas apoptóticas, ciclo celular, y angiogénesis.

10 Usos de diagnóstico

En un aspecto, la divulgación abarca los ensayos de diagnóstico para determinar la expresión de la proteína y/o del ácido nucleico de HER3, así como la función de la proteína de HER3, en el contexto de una muestra biológica (por ejemplo, sangre, suero, células, tejido), o a partir de un individuo que padezca cáncer, o es en riesgo de desarrollar cáncer.

15 Los ensayos de diagnóstico, tales como los ensayos competitivos, se apoyan en la capacidad de un análogo marcado (el "rastreador") para competir con el analito de la muestra de prueba por al número limitado de sitios de enlace en un componente de enlace común. El componente de enlace en términos generales se insolubiliza antes o después de la competición, y entonces el rastreador y el analito enlazados al componente de enlace se separan del rastreador y el analito no enlazados. Esta separación se lleva a cabo mediante decantación (en donde el componente de enlace fue previamente insolubilizado) o mediante centrifugación (en donde el componente de enlace se precipitó después de la reacción competitiva). La cantidad de analito de la muestra de prueba es inversamente proporcional a la cantidad de rastreador enlazado, como se mide por la cantidad de sustancia marcadora. Se preparan las curvas de respuesta a la dosis con cantidades conocidas del analito, y se comparan con los resultados de prueba, con el objeto de determinar cuantitativamente la cantidad de analito presente en la muestra de prueba. Estos ensayos se denominan como sistemas ELISA cuando se utilizan enzimas como los marcadores detectables. En un ensayo de esta forma, el enlace competitivo entre los anticuerpos y los anticuerpos que se enlazan al HER3, da como resultado la proteína de HER3 enlazada, de preferencia los epítomos de HER3 de la divulgación, que es una medida de los anticuerpos en la muestra de suero, más particularmente, de la neutralización de los anticuerpos en la muestra de suero.

30 Una ventaja significativa del ensayo es que se hace la medición de la neutralización de los anticuerpos directamente (es decir, aquéllos que interfieren con el enlace de la proteína de HER3, de una manera específica, los epítomos). Este ensayo, en particular en la forma de una prueba ELISA, tiene aplicaciones considerables en el medio ambiente clínico y en el rastreo de sangre de rutina.

35 Otro aspecto de la divulgación proporciona métodos para determinar la expresión del ácido nucleico de HER3 o la actividad de la proteína de HER3 en un individuo, para seleccionar de esta manera los agentes terapéuticos o profilácticos apropiados para ese individuo (referidos en la presente como "farmacogenómicos"). Los farmacogenómicos permiten hacer la selección de agentes (por ejemplo, los fármacos) para el tratamiento terapéutico o profiláctico de un individuo basándose en el genotipo del individuo (por ejemplo, el genotipo del individuo examinado para determinar la capacidad del individuo para responder a un agente particular).

40 Todavía otro aspecto de la divulgación pertenece al monitoreo de la influencia de los agentes (por ejemplo, los fármacos) sobre la expresión o actividad de la proteína de HER3 en los estudios clínicos.

Composiciones farmacéuticas

45 Para preparar las composiciones farmacéuticas o estériles que incluyen los anticuerpos que se enlazan al HER3 (intactos o fragmentos de enlace), los anticuerpos que se enlazan al HER3 (intactos o fragmentos de enlace) se mezclan con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones adicionalmente pueden contener uno o más agentes terapéuticos diferentes que sean adecuados para el tratamiento o la prevención de cáncer (cáncer de mama, cáncer colo-rectal, cáncer de pulmón, mieloma múltiple, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, osteosarcoma, carcinoma de células escamosas, tumores de vaina de nervios periféricos schwannoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, glioblastoma, sarcoma de células claras de tejido blando, mesotelioma maligno, neurofibromatosis, cáncer renal, y melanoma).

Las formulaciones de agentes terapéuticos y de diagnóstico se pueden preparar mediante la mezcla con vehículos, excipientes, o estabilizantes fisiológicamente aceptables en la forma, por ejemplo, de polvos liofilizados, pastas acuosas, soluciones acuosas, lociones, o suspensiones (véase, por ejemplo, Hardman y

colaboradores (2001) Goodman y Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, McGraw-Hill, Nueva York, N.Y.; Gennaro (2000) *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott, Williams, y Wilkins, Nueva York, N.Y.; Avis y colaboradores (Editores) (1993) *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, Marcel Dekker, NY; Lieberman y colaboradores (Editores) (1990) *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Marcel Dekker, NY; Lieberman y colaboradores (Editores) (1990) *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, Marcel Dekker, NY; Weiner y Kotkoskie (2000) *Excipient Toxicity and Safety*, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, N.Y.).

La selección de un régimen de administración para un producto terapéutico depende de varios factores, incluyendo el índice de rotación del suero o del tejido de la entidad, el nivel de los síntomas, la inmunogenicidad de la entidad, y la accesibilidad de las células objetivo en la matriz biológica. En ciertas realizaciones, un régimen de administración maximiza la cantidad de producto terapéutico suministrado al paciente de una manera consistente con un nivel aceptable de efectos secundarios. De conformidad con lo anterior, la cantidad de producto biológico suministrado depende en parte de la entidad particular y de la gravedad de la condición que se esté tratando. Está disponible la guía para seleccionar las dosis apropiadas de anticuerpos, citoquinas, y moléculas pequeñas (véase, por ejemplo, Wawrzynczak (1996) *Antibody Therapy*, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, Reino Unido; Kresina (Editor) (1991) *Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis*, Marcel Dekker, Nueva York, N.Y.; Bach (Editor) (1993) *Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases*, Marcel Dekker, Nueva York, N.Y.; Baert y colaboradores (2003) *New Engl. J. Med.* 348: 601-608; Milgrom y colaboradores (1999) *New Engl. J. Med.* 341: 1966-1973; Slamon y colaboradores (2001) *New Engl. J. Med.* 344: 783-792; Beniaminovitz y colaboradores (2000) *New Engl. J. Med.* 342: 613-619; Ghosh y colaboradores (2003) *New Engl. J. Med.* 348: 24-32; Lipsky y colaboradores (2000) *New Engl. J. Med.* 343: 1594-1602).

La determinación de la dosis apropiada es hecha por el clínico, por ejemplo, utilizando parámetros o factores que se sepa o se sospeche en la materia que afectan al tratamiento o que se prediga que afectan al tratamiento. En términos generales, la dosis empieza con una cantidad un poco menor que la dosis óptima, y se incrementa mediante incrementos pequeños posteriormente hasta que se logre el efecto deseado u óptimo en relación con cualesquiera efectos secundarios negativos. Las medidas de diagnóstico importantes incluyen aquéllas de los síntomas, por ejemplo, de la inflamación o del nivel de citoquinas inflamatorias producidas.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se pueden variar como para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea efectiva para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición, y modo de administración particular, sin que sea tóxica para el paciente. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores farmacocinéticos, incluyendo la actividad de las composiciones particulares de la presente divulgación empleadas, o del éster, la sal o amida de las mismas, la vía de administración, el tiempo de administración, el índice de excreción del compuesto particular que se emplee, la duración del tratamiento, otros fármacos, los compuestos y/o materiales utilizados en combinación con las composiciones particulares empleadas, la edad, el sexo, el peso, la condición, la salud general, y la historia médica previa del paciente que sea tratado, y de factores similares conocidos en la técnica médica.

Las composiciones que comprenden los anticuerpos o los fragmentos de los mismos de la divulgación, se pueden proporcionar mediante infusión continua, o mediante dosis a intervalos, por ejemplo, de un día, una semana, o de 1 a 7 veces por semana. La dosis se puede proporcionar intravenosamente, subcutáneamente, tópicamente, oralmente, nasalmente, rectalmente, intra-muscularmente, intracerebralmente, o mediante inhalación. Un protocolo de dosificación específico es uno que involucra la dosis máxima o una frecuencia de dosificación que evite los efectos secundarios indeseables significativos. Una dosis semanal total puede ser de cuando menos 0.05 microgramos/ kilogramo de peso corporal, de cuando menos 0.2 microgramos/ kilogramo, de cuando menos 0.5 microgramos/kilogramo, de cuando menos 1 microgramo/kilogramo, de cuando menos 10 microgramos/ kilogramo, de cuando menos 100 microgramos/kilogramo, de cuando menos 0.2 miligramos/kilogramo, de cuando menos 1.0 miligramo/ kilogramo, de cuando menos 2.0 miligramos/kilogramo, de cuando menos 10 miligramos/kilogramo, de cuando menos 25 miligramos/ kilogramo, o de cuando menos 50 miligramos/kilogramo (véase, por ejemplo, Yang y colaboradores (2003) *New Engl. J. Med.* 349: 427-434; Herold y colaboradores (2002) *New Engl. J. Med.* 346: 1692-1698; Liu y colaboradores (1999) *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 67: 451-456; Portielji y colaboradores (2003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52: 133-144). La dosis deseada de los anticuerpos o fragmentos de los mismos, es aproximadamente la misma que para un anticuerpo o polipéptido, sobre una base de moles/kilogramo de peso corporal. La concentración en plasma deseada de los anticuerpos o fragmentos de los mismos, es aproximadamente la misma que para un anticuerpo, sobre una base de moles/kilogramo de peso corporal. La dosis puede ser de cuando menos 15 microgramos, de cuando menos 20 microgramos, de cuando menos 25 microgramos, de cuando menos 30 microgramos, de cuando menos 35 microgramos, de cuando menos 40 microgramos, de cuando menos 45 microgramos, de

5 cuando menos 50 microgramos, de cuando menos 55 microgramos, de cuando menos 60 microgramos, de cuando menos 65 microgramos, de cuando menos 70 microgramos, de cuando menos 75 microgramos, de cuando menos 80 microgramos, de cuando menos 85 microgramos, de cuando menos 90 microgramos, de cuando menos 95 microgramos, o de cuando menos 100 microgramos. Las dosis administradas a un sujeto pueden sumar cuando menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12, o más.

10 Para los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la divulgación, la dosificación administrada a un paciente puede ser de 0.0001 miligramos/ kilogramo a 100 miligramos/kilogramo del peso corporal del paciente. La dosificación puede ser de entre 0.0001 miligramos/kilogramo y 20 miligramos/kilogramo, de entre 0.0001 miligramos/kilogramo y 10 miligramos/kilogramo, de entre 0.0001 miligramos/kilogramo y 5 miligramos/kilogramo, de entre 0.0001 y 2 miligramos/kilogramo, de entre 0.0001 y 1 miligramo/kilogramo, de entre 0.0001 miligramos/kilogramo y 0.75 miligramos/kilogramo, de entre 0.0001 miligramos/kilogramo y 0.5 miligramos/kilogramo, de entre 0.0001 miligramos/kilogramo y 0.25 miligramos/kilogramo, de entre 0.0001 y 0.15 miligramos/kilogramo, de entre 0.0001 y 0.10 miligramos/ kilogramo, de entre 0.001 y 0.5 miligramos/kilogramo, de entre 0.01 y 0.25 miligramos/kilogramo, o de entre 0.01 y 0.10 miligramos/ kilogramo del peso corporal del paciente.

20 La dosificación de los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la divulgación, se puede calcular utilizando el peso del paciente en kilogramos (kg) multiplicado por las dosis que se vayan a administrar en miligramos/kilogramo. La dosificación de los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la divulgación, puede ser de 150 microgramos/kilogramo o menos, de 125 microgramos/kilogramo o menos, de 100 microgramos/kilogramo o menos, de 95 microgramos/ kilogramo o menos, de 90 microgramos/kilogramo o menos, de 85 microgramos/kilogramo o menos, de 80 microgramos/kilogramo o menos, de 75 microgramos/kilogramo o menos, de 70 microgramos/ kilogramo o menos, de 65 microgramos/kilogramo o menos, de 60 microgramos/kilogramo o menos, de 55 microgramos/kilogramo o menos, de 50 microgramos/kilogramo o menos, de 45 microgramos/ kilogramo o menos, de 40 microgramos/kilogramo o menos, de 35 microgramos/kilogramo o menos, de 30 microgramos/kilogramo o menos, de 25 microgramos/kilogramo o menos, de 20 microgramos/ kilogramo o menos, de 15 microgramos/kilogramo o menos, de 10 microgramos/kilogramo o menos, de 5 microgramos/kilogramo o menos, de 2.5 microgramos/kilogramo o menos, de 2 microgramos/ kilogramo o menos, de 1.5 microgramos/kilogramo o menos, de 1 microgramo/kilogramo o menos, de 0.5 microgramos/kilogramo o menos, o de 0.5 microgramos/kilogramo o menos, del peso corporal del paciente.

35 La dosis unitaria de los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la divulgación, puede ser de 0.1 miligramos a 20 miligramos, de 0.1 miligramos a 15 miligramos, de 0.1 miligramos a 12 miligramos, de 0.1 miligramos a 10 miligramos, de 0.1 miligramos a 8 miligramos, de 0.1 miligramos a 7 miligramos, de 0.1 miligramos a 5 miligramos, de 0.1 a 2.5 miligramos, de 0.25 miligramos a 20 miligramos, de 0.25 a 15 miligramos, de 0.25 a 12 miligramos, de 0.25 a 10 miligramos, de 0.25 a 8 miligramos, de 0.25 miligramos a 7 miligramos, de 0.25 miligramos a 5 miligramos, de 0.5 miligramos a 2.5 miligramos, de 1 miligramo a 20 miligramos, de 1 miligramo a 15 miligramos, de 1 miligramo a 12 miligramos, de 1 miligramo a 10 miligramos, de 1 miligramo a 8 miligramos, de 1 miligramo a 7 miligramos, de 1 miligramo a 5 miligramos, o de 1 miligramo a 2.5 miligramos.

40 La dosificación de los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la divulgación, puede alcanzar una titulación en suero de cuando menos 0.1 microgramos/mililitro, de cuando menos 0.5 microgramos/mililitro, de cuando menos 1 microgramo/mililitro, de cuando menos 2 microgramos/mililitro, de cuando menos 5 microgramos/mililitro, de cuando menos 6 microgramos/mililitro, de cuando menos 10 microgramos/mililitro, de cuando menos 15 microgramos/mililitro, de cuando menos 20 microgramos/mililitro, de cuando menos 25 microgramos/mililitro, de cuando menos 50 microgramos/mililitro, de cuando menos 100 microgramos/mililitro, de cuando menos 125 microgramos/mililitro, de cuando menos 150 microgramos/mililitro, de cuando menos 175 microgramos/mililitro, de cuando menos 200 microgramos/mililitro, de cuando menos 225 microgramos/mililitro, de cuando menos 250 microgramos/mililitro, de cuando menos 275 microgramos/mililitro, de cuando menos 300 microgramos/mililitro, de cuando menos 325 microgramos/mililitro, de cuando menos 350 microgramos/mililitro, de cuando menos 375 microgramos/mililitro, o de cuando menos 400 microgramos/mililitro, en un sujeto. De una manera alternativa, la dosificación de los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la divulgación, puede alcanzar una titulación en suero de cuando menos 0.1 microgramos/mililitro, de cuando menos 0.5 microgramos/mililitro, de cuando menos 1 microgramo/mililitro, de cuando menos 2 microgramos/mililitro, de cuando menos 5 microgramos/mililitro, de cuando menos 6 microgramos/mililitro, de cuando menos 10 microgramos/mililitro, de cuando menos 15 microgramos/mililitro, de cuando menos 20 microgramos/mililitro, de cuando menos 25 microgramos/mililitro, de cuando menos 50 microgramos/mililitro, de cuando menos 100 microgramos/mililitro, de cuando menos 125 microgramos/mililitro, de cuando menos 150 microgramos/mililitro, de cuando menos 175 microgramos/mililitro, de cuando menos 200 microgramos/mililitro, de cuando menos 225 microgramos/mililitro, de cuando menos 250 microgramos/mililitro, de cuando menos 275 microgramos/mililitro,

de cuando menos 300 microgramos/mililitro, de cuando menos 325 microgramos/mililitro, de cuando menos 350 microgramos/mililitro, de cuando menos 375 microgramos/mililitro, o de cuando menos 400 microgramos/mililitro, en el sujeto.

5 Las dosis de los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la divulgación, se pueden repetir, y las administraciones se pueden separar por cuando menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses, o por cuando menos 6 meses.

10 Una cantidad efectiva para un paciente particular puede variar dependiendo de factores tales como la condición que se trate, la salud global del paciente, el método, la vía, y la dosis de administración, y la gravedad de los efectos secundarios (véase, por ejemplo, Maynard y colaboradores (1996) A Handbook of SOPs for Good Clinical Practice, Interpharm Press, Boca Ratón, Fla.; Dent (2001) Good Laboratory and Good Clinical Practice, Urch Publ., Londres, Reino Unido).

15 La vía de administración puede ser, por ejemplo, mediante aplicación tópica o cutánea, inyección o infusión intravenosa, intraperitoneal, intracerebral, intramuscular, intraocular, intra-arterial, intra-cerebro-espinal, intralesional, o mediante sistemas de liberación sostenida o mediante un implante (véase, por ejemplo, Sidman y colaboradores (1983) Biopolymers 22: 547-556; Langer y colaboradores (1981) J. Biomed. Mater. Res. 15: 167-277; Langer, (1982) Chem. Tech. 12: 98-105; Epstein y colaboradores (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 82: 3688-3692; Hwang y colaboradores (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 77: 4030-4034; las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 6,350,466 y 6,316,024). Cuando sea necesario, la composición también puede incluir un agente solubilizante y un anestésico local, tal como lidocaína, para aliviar el dolor en el sitio de la inyección. En adición, también se puede emplear la administración pulmonar, por ejemplo, mediante el uso de un inhalador o nebulizador y la formulación con un agente aerosolizante. Véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 6,019,968, 5,985,320, 5,985,309, 5,934,272, 5,874,064, 5,855,913, 5,290,540, y 4,880,078; y las Publicaciones Internacionales del TCP Números WO 92/19244, Publicación Internacional Número WO 97/32572, Publicación Internacional Número WO 97/44013, y 25 Publicaciones Internacionales Números WO 98/31346 y WO 99/66903.

30 Una composición de la presente divulgación también se puede administrar por medio de una o más vías de administración utilizando uno o más de una variedad de métodos conocidos en la técnica. Como será apreciado por la persona experta, la vía y/o el modo de administración variará dependiendo de los resultados deseados. Las vías de administración seleccionadas para los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la divulgación, incluyen intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal, subcutánea, espinal, u otras vías de administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección o infusión. La administración parenteral puede representar modos de administración diferentes de la administración enteral y tópica, usualmente mediante inyección, e incluye, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intra-peritoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, 35 intra-articular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, epidural e intraesternal. De una manera alternativa, una composición de la divulgación se puede administrar por una vía no parenteral, tal como una vía de administración tópica, epidérmica o mucosal, por ejemplo, intranasal, oral, vaginal, rectal, sublingual o tópica. En una realización, los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la divulgación, se administran mediante infusión. En otra realización, la proteína multiespecífica de enlace al epítipo de la divulgación se administra subcutáneamente. 40

Si los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la divulgación se administran en un sistema de liberación controlada o de liberación sostenida, se puede utilizar una bomba para lograr la liberación controlada o sostenida (véase Langer, *supra*; Sefton, (1987) CRC Crit. Ref Biomed. Eng. 14: 20; Buchwald y colaboradores (1980) Surgery 88: 507; Saudek y colaboradores (1989) N. Engl. J. Med. 321: 574). Se pueden utilizar materiales 45 poliméricos para lograr la liberación controlada o sostenida de las terapias de la divulgación (véase, por ejemplo, Medical Applications of Controlled Release, Langer y Wise (Editores), CRC Pres., Boca Ratón, Fla. (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen y Ball (Editores), Wiley, Nueva York (1984); Ranger y Peppas, (1983), J., Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23: 61; véase también Levy y colaboradores, (1985), Science 228: 190; During y colaboradores, (1989), Ann. Neurol. 25: 351; Howard y colaboradores, (1989), J. Neurosurg. 7 1: 105); Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,679,377; 5,916,597; 5,912,015; 5,989,463; 5,128,326; Publicación Internacional del TCP Número WO 99/15154; y la Publicación Internacional del TCP Número WO 99/20253. Los ejemplos de los polímeros utilizados en las formulaciones de liberación sostenida incluyen, pero no se limitan a, poli-(metacrilato de 2- 50 hidroxí-etilo), poli-(metacrilato de metilo), poli-(ácido acrílico), poli-(etileno-co-acetato de vinilo), poli-(ácido metacrílico), poli-glicólidos (PLG), poli-anhídridos, poli-(N-vinil-pirrolidona), poli-(alcohol vinílico), poli-acrilamida, poli-(etilenglicol), poli-láctidos (PLA), poli-(láctido-co-glicólidos) (PLGA), y poli-orto-ésteres. En una realización, el polímero utilizado en una formulación de liberación sostenida es inerte, está libre de impurezas 55

lixiviables, es estable en el almacenamiento, estéril, y biodegradable. Un sistema de liberación controlada o sostenida se puede colocar en proximidad al objetivo profiláctico o terapéutico y, por consiguiente, se requiere solamente una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en *Medical Applications of Controlled Release*, *supra*, volumen 2, páginas 115-138 (1984)).

5 Los sistemas de liberación controlada se discuten en la revisión por Langer ((1990), *Science* 249: 1527-1533). Se puede emplear cualquier técnica conocida por un experto en la materia para producir formulaciones de liberación sostenida que comprendan uno o más anticuerpos o fragmentos de los mismos de la divulgación. Véanse, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,526,938, la Publicación Internacional del TCP Número WO 91/05548, la Publicación Internacional del TCP Número WO 96/20698, Ning
10 y colaboradores, (1996), *Radiotherapy & Oncology* 39: 179-189, Song y colaboradores (1995) *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 50: 372-397, Cleek y colaboradores (1997) *Pro. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.* 24: 853-854, y Lam y colaboradores (1997) *Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater.* 24: 759-760.

15 Si los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la divulgación se administran tópicamente, se pueden formular en la forma de un ungüento, crema, parche transdérmico, loción, gel, champú, aspersion, aerosol, solución, emulsión, u otra forma bien conocida por un experto en la materia. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 19ª Edición, Mack Pub. Co., Easton, Pa. (1995). Para las formas de dosificación tópicas no rociables, típicamente se emplean formas viscosas a semi-sólidas o sólidas que comprendan un vehículo o uno o más excipientes compatibles con la
20 aplicación tópica, y que tengan una viscosidad dinámica, en algunas instancias, mayor que la del agua. Las formulaciones adecuadas incluyen, sin limitación, soluciones, suspensiones, emulsiones, cremas, ungüentos, polvos, linimentos, bálsamos, y similares, los cuales, si se desea, se esterilizan o se mezclan con agentes auxiliares (por ejemplo, conservadores, estabilizantes, agentes humectantes, reguladores del pH, o sales) para tener influencia sobre las diferentes propiedades, tales como, por ejemplo, la presión osmótica. Otras formas
25 de dosificación tópicas adecuadas incluyen preparaciones en aerosol rociables en donde el ingrediente activo, en algunas instancias, en combinación con un vehículo inerte sólido o líquido, se empaca en una mezcla con un agente volátil presurizado (por ejemplo, un propelente gaseoso, tal como freón) o en una botella apretable. También se pueden agregar humedecedores o humectantes a las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación si se desea. Los ejemplos de estos ingredientes adicionales son bien conocidos en este campo.

30 Si las composiciones que comprenden los anticuerpos o los fragmentos de los mismos, se administran intranasalmente, se pueden formular en una forma de aerosol, aspersion, niebla, o en la forma de gotas. En particular, los agentes profilácticos o terapéuticos para usarse de acuerdo con la presente divulgación se pueden suministrar de una manera conveniente en la forma de una presentación de aspersion en aerosol a partir de paquetes presurizados o de un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado (por ejemplo,
35 dicloro-difluoro-metano, tricloro-fluoro-metano, dicloro-tetrafluoro-etano, dióxido de carbono, u otro gas adecuado). En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos (compuestos, por ejemplo, de gelatina), para utilizarse en un inhalador o insuflador, conteniendo una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

40 Los métodos para su co-administración o el tratamiento con un segundo agente terapéutico, por ejemplo, una citoquina, esteroide, agente quimioterapéutico, antibiótico, o radiación, se conocen en la técnica (véase, por ejemplo, Hardman y colaboradores (Editores) (2001) *Goodman y Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10ª Edición, McGraw-Hill, Nueva York, N.Y.; Poole y Peterson (Editores) (2001) *Pharmacotherapeutics for Advanced Practice: A Practical Approach*, Lippincott, Williams y Wilkins, Fila., Pa.;
45 Chabner y Longo (Editores) (2001) *Cancer Chemotherapy and Biotherapy*, Lippincott, Williams y Wilkins, Fila., Pa.). Una cantidad efectiva del producto terapéutico puede disminuir los síntomas por cuando menos el 10 %; por cuando menos el 20 %; por cuando menos aproximadamente el 30 %; por cuando menos el 40 %, o por cuando menos el 50 %.

50 Se pueden administrar terapias adicionales (por ejemplo, agentes profilácticos o terapéuticos), las cuales se pueden administrar en combinación con los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la divulgación, con menos de 5 minutos de separación, con menos de 30 minutos de separación, con 1 hora de separación, con aproximadamente 1 hora de separación, con aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas de separación, con aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas de separación, con aproximadamente 3 horas a
55 aproximadamente 4 horas de separación, con aproximadamente 4 horas a aproximadamente 5 horas de separación, con aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6 horas de separación, con aproximadamente 6 horas a aproximadamente 7 horas de separación, con aproximadamente 7 horas a aproximadamente 8 horas de separación, con aproximadamente 8 horas a aproximadamente 9 horas de separación, con

aproximadamente 9 horas a aproximadamente 10 horas de separación, con aproximadamente 10 horas a aproximadamente 11 horas de separación, con aproximadamente 11 horas a aproximadamente 12 horas de separación, con aproximadamente 12 horas a 18 horas de separación, con 18 horas a 24 horas de separación, con 24 horas a 36 hora de separación, con 36 horas a 48 horas de separación, con 48 horas a 52 horas de separación, con 52 horas a 60 horas de separación, con 60 horas a 72 horas de separación, con 72 horas a 84 horas de separación, con 84 horas a 96 horas de separación, o con 96 horas a 120 horas de separación de los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la divulgación. Las dos o más terapias se pueden administrar dentro de una misma visita del paciente.

Los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la divulgación y las otras terapias se pueden administrar cíclicamente. La terapia cíclica involucra la administración de una primera terapia (por ejemplo, un primer agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo, seguida por la administración de una segunda terapia (por ejemplo, un segundo agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo, opcionalmente, seguida por la administración de una tercera terapia (por ejemplo, un tercer agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo, y así sucesivamente, y repitiendo esta administración en secuencia, es decir, el ciclo, con el objeto de reducir el desarrollo de resistencia a una de las terapias, con el fin de evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias, y/o para mejorar la eficacia de las terapias.

En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la divulgación se pueden formular para asegurar una distribución apropiada *in vivo*. Por ejemplo, la barrera hematoencefálica (BBB) excluye muchos compuestos altamente hidrofílicos. Con el objeto de asegurar que los compuestos terapéuticos de la divulgación crucen la barrera hematoencefálica (BBB) (si se desea), se pueden formular, por ejemplo, en liposomas. Para conocer los métodos para la elaboración de liposomas, véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 4,522,811; 5,374,548; y 5,399,331. Los liposomas pueden comprender una o más fracciones que sean selectivamente transportadas hacia dentro de células u órganos específicos y, por consiguiente, mejoren el suministro dirigido del fármaco (véase, por ejemplo, V. V. Ranade (1989) J. Clin. Pharmacol. 29: 685). Las fracciones de dirección de ejemplo incluyen folato o biotina (véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,416,016 a Low y colaboradores); manosidas (Umezawa y colaboradores (1988) Biochem. Biophys. Res. Commun. 153: 1038); anticuerpos (Bloeman y colaboradores (1995) FEBS Lett. 357: 140; Owais y colaboradores (1995) Antimicrob. Agents Chemother. 39: 180); receptor tensoactivo de proteína A (Briscoe y colaboradores (1995) Am. J. Physiol. 1233: 134); página 120 (Schreier y colaboradores (1994) J. Biol. Chem. 269: 9090); véase también K. Keinanen; M. L. Laukkanen (1994) FEBS Lett. 346: 123; J. J. Killion; I. J. Fidler (1994) Immunomethods 4: 273.

La divulgación proporciona protocolos para la administración de la composición farmacéutica que comprende los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la divulgación, solos o en combinación con otras terapias, a un sujeto que lo necesite. Las terapias (por ejemplo, agentes profilácticos o terapéuticos) de las terapias de combinación de la presente divulgación se pueden administrar de una manera concomitante o en secuencia a un sujeto. La terapia (por ejemplo, agentes profilácticos o terapéuticos) de las terapias de combinación de la presente divulgación también se pueden administrar cíclicamente. La terapia cíclica involucra la administración de una primera terapia (por ejemplo, un primer agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo, seguida por la administración de una segunda terapia (por ejemplo, un segundo agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo, y repitiendo esta administración en secuencia, es decir, el ciclo, con el objeto de reducir el desarrollo de resistencia a una de las terapias (por ejemplo, los agentes) con el fin de evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias (por ejemplo, los agentes), y/o para mejorar, la eficacia de las terapias.

Las terapias (por ejemplo, los agentes profilácticos o terapéuticos) de las terapias de combinación de la divulgación se pueden administrar a un sujeto de una manera concurrente. El término "de una manera concurrente" no se limita a la administración de las terapias (por ejemplo, los agentes profilácticos o terapéuticos) exactamente al mismo tiempo, sino que en su lugar, esto significa que la composición farmacéutica, la cual comprende los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la divulgación, se administra a un sujeto en una secuencia y dentro de un intervalo de tiempo, de tal manera que los anticuerpos de la divulgación puedan actuar junto con las otras terapias, para proporcionar un mayor beneficio que si se administraran de otra manera. Por ejemplo, cada terapia se puede administrar a un sujeto al mismo tiempo o en secuencia en cualquier orden en diferentes puntos del tiempo; sin embargo, si no se administran al mismo tiempo, se deben administrar suficientemente cerca en el tiempo como para proporcionar el efecto terapéutico o profiláctico deseado. Cada terapia se puede administrar a un sujeto por separado, en cualquier forma apropiada, y por cualquier vía adecuada. En diferentes realizaciones, las terapias (por ejemplo, los agentes profilácticos o terapéuticos) se administran a un sujeto con menos de 15 minutos, con menos de 30 minutos, con menos de 1 hora de separación, con aproximadamente 1 hora de separación, con aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas de separación, con aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas de

- separación, con aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas de separación, con aproximadamente 4 horas a aproximadamente 5 horas de separación, con aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6 horas de separación, con aproximadamente 6 horas a aproximadamente 7 horas de separación, con aproximadamente 7 horas a aproximadamente 8 horas de separación, con aproximadamente 8 horas a aproximadamente 9 horas de separación, con aproximadamente 9 horas a aproximadamente 10 horas de separación, con aproximadamente 10 horas a aproximadamente 11 horas de separación, con aproximadamente 11 horas a aproximadamente 12 horas de separación, con 24 horas de separación, con 48 horas de separación, con 72 horas de separación, o con 1 semana de separación. En otras realizaciones, las dos o más terapias (por ejemplo, agentes profilácticos o terapéuticos) se administran dentro de una misma visita del paciente.
- 5
- 10 Los agentes profilácticos o terapéuticos de las terapias de combinación se pueden administrar a un sujeto en la misma composición farmacéutica. De una manera alternativa, los agentes profilácticos o terapéuticos de las terapias de combinación se pueden administrar de una manera concurrente a un sujeto en composiciones farmacéuticas separadas. Los agentes profilácticos o terapéuticos se pueden administrar a un sujeto por la misma o diferentes vías de administración.
- 15 Habiéndose descrito completamente la divulgación, se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos y reivindicaciones, los cuales son ilustrativos y no pretenden ser adicionalmente limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1: Métodos, Materiales y Rastreo de Anticuerpos

(i) Líneas celulares

- 20 Las líneas celulares BXPC-3, SK-Br-3, BT-474, MDA-MB-453, FaDu y MCF-7 se adquirieron en ATCC y se mantuvieron rutinariamente en un medio de crecimiento complementado con suero bovino fetal (FBS) al 10 %.

(ii) Generación de Vectores de HER3 Recombinantes Humano, de Cinomolgo, de Ratón, y de Rata

- 25 El dominio extracelular de HER3 de murino se amplificó mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a partir del ADNc de cerebro de ratón (Clontech), y se verificó la secuencia mediante una comparación con Refseq NM_010153. Rata HER3 ECD se transcribió inversamente a partir del ARNm de células de Rata-2, y se verificó la secuencia mediante una comparación con NM_017218. Se generó la plantilla de ADNc de HER3 de cinomolgo utilizando ARN a partir de diferentes tejidos de cinomolgo (Zyagen Laboratories), y el producto de la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) se clonó en pCR®-TOPO-XL (Invitrogen) antes de la secuenciación de ambas cadenas. El HER3 humano se derivó a partir de una biblioteca de ADNc de cerebro fetal humano (Source), y se verificó la secuencia mediante una comparación con NM_001982.
- 30

- 35 Para generar las proteínas recombinantes marcadas, el HER3 humano, de ratón, de rata, y de cinomolgo se amplificó mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) utilizando polimerasa Pwo Taq (Roche Diagnostics). Los productos amplificados mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se purificaron en gel y se clonaron en un vector de entrada Gateway pDonR201 (Invitrogen) que se había modificado anteriormente para incluir una secuencia líder CD33 N-terminal dentro del marco y un TAG C-terminal, por ejemplo, FLAG TAG. El TAG permite la purificación de las proteínas monoméricas por medio de un anticuerpo monoclonal anti-TAG. Los genes objetivo se flanquearon con AttB1 y AttB2, permitiendo la recombinación en los vectores de destino registrados adaptados por Gateway (por ejemplo, pcDNA3.1), utilizando la tecnología de clonación Gateway® (Invitrogen). Las reacciones de recombinación se llevaron a cabo utilizando una reacción LR Gateway con vectores de destino registrados que contenían un promotor CMV, para crear los vectores de expresión de TAG, aunque se puede utilizar cualquier vector comercialmente disponible.
- 40

- 45 Se generaron otras proteínas de HER3 recombinantes que se fusionaron con el ECD de HER3 corriente arriba de un sitio de disociación del Factor X C-terminal y la articulación de IgG humana y el dominio Fc, para crear una proteína marcada por Fc. Para lograr esto, las diferentes ECDs del HER3 se amplificaron mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y se clonaron en un vector (por ejemplo, pcDNA3.1) modificado para contener una fusión C-terminal dentro del marco del sitio del Factor X-Articulación-hFc. El marco de lectura abierta generado se flanqueó con los sitios AttB1 y AttB2 para su clonación adicional con la tecnología de clonación recombinante Gateway® (Invitrogen). Se utilizó una reacción LR Gateway para transferir el HER3-Fc hasta una construcción de expresión de destino que contenía un promotor CMV. Se generaron construcciones de expresión de mutación puntual de HER3 empleando los protocolos convencionales de mutagénesis dirigida al sitio, y se verificaron las secuencias de los vectores resultantes.
- 50

ES 2 620 255 T3

Tabla 8

Generación de vectores de expresión de HER3. La numeración de aminoácidos de HER3 se basa en NP_001973 (humana), NP_034283 (ratón), y NP_058914 (rata).

Nombre	Descripción
Hu HER3	CD33-[HER3 humano, residuos 20-640]-TAG
Mu HER3	CD33-[HER3 de murino, residuos 20-643]-TAG
Rata HER3	CD33-[HER3 de rata, residuos 20-643]-TAG
Cino HER3	CD33-[HER3 de cinomolgo, residuos 20-643]-TAG
HER3 D1-2	CD33-[HER3 humano, residuos 20-329]-TAG
HER3 D2	CD33-[HER3 humano, residuos 185-329]- TAG
HER3 D3-4	CD33-[HER3 humano, residuos 330-643]- TAG
HER3 D4	CD33-[HER3 humano, residuos 496-643]- TAG
Hu HER3-Fc	[HER3 humano, residuos 1-643]-Fc
Mu HER3-Fc	[HER3 de murino, residuos 1-643]-Fc
Cino HER3 Fc	[HER3 de cinomolgo, residuos 1-643]-Fc
Rata HER3-Fc	[HER3 de rata, residuos 1-643]-Fc
HER3 D2-Fc	[HER3 humano, residuos 207-329]-Fc

HER3 K267A	CD33-[HER3 humano, residuos 20-640, K267A]-TAG
HER3 L268A	CD33-[HER3 humano, residuos 20-640, L268A]-TAG
HER3 K267A/ L268A	CD33-[HER3 humano, residuos 20-640, K267A/ L268A]-TAG

(iii) Expresión de Proteínas de HER3 Recombinante

Las proteínas recombinantes de HER3 deseadas se expresaron en las líneas celulares derivadas de HEK293 previamente adaptadas al cultivo en suspensión, y se hicieron crecer en un medio sin suero registrado de Novartis. La verificación de la expresión a pequeña escala se emprendió en ensayos de transfección transitoria de placa de 6 pozos con base en lipofección. La producción de proteína a gran escala por medio de transfección transitoria se llevó a cabo en la escala de 10 a 20 litros en el sistema de bio-reactor Wave^{MR} (Wave Biotech). Se utilizó Polietilenimina de ADN (Polisciences) como un portador de plásmido en una proporción de 1:3 (peso:peso). Los sobrenadantes del cultivo celular se cosecharon a los 7-10 días después de la transfección, y se concentraron mediante filtración de flujo cruzado y diafiltración antes de la purificación.

(iv) Purificación de Proteína Marcada

Las proteínas de HER3 marcadas recombinantes (por ejemplo, TAG-HER3) se purificaron recolectando el sobrenadante de cultivo celular y concentrando 10 veces mediante filtración de flujo cruzado con un filtro de corte de 10 kDa (Fresenius). Se preparó una columna de anti-TAG mediante el acoplamiento de un anticuerpo monoclonal anti-TAG a Sepharose 4B activada por CNBr en una proporción final de 10 miligramos de anticuerpo por mililitro de resina. El sobrenadante concentrado se aplicó a una columna de 35 mililitros de anti-Tag a una velocidad de flujo de 1 a 2 mililitros/minuto. Después de lavar la línea de base con PBS, el material enlazado se eluyó con glicina 100 mM (pH de 2.7), se neutralizó, y se filtró para esterilizarse. Las concentraciones de proteína se determinaron midiendo la absorbencia a 280 nanómetros y se convirtieron utilizando un factor de conversión teórica de 0.66 AU/mg. La proteína purificada se caracterizó finalmente mediante SDS-PAGE, secuenciación N-terminal, y LC-MS.

(v) Purificación de Marca Fc

El sobrenadante de cultivo celular concentrado se aplicó a una columna de Flujo Rápido de Sepharose de 50 mililitros de Proteína A, a una velocidad de flujo de 1 mililitro/minuto. Después del lavado de la línea base con PBS, la columna se lavó con 10 volúmenes de columna de NaH₂PO₄ 10 mM / 30 % (volumen/volumen) de isopropanol, pH de 7.3, seguidos por 5 volúmenes de columna de PBS. Finalmente, el material enlazado se eluyó con Citrato 50 mM / NaCl 140 mM (pH de 2.7), se neutralizó, y se esterilizó mediante filtración.

(vi) Generación de líneas celulares que se sobre-expresan

Para generar una línea celular que expresara altos niveles de HER3 sobre la superficie celular, se construyó un vector de expresión de mamífero que contenía un inserto que codificaba para una secuencia líder CD33 corriente arriba de los residuos de aminoácidos 20-667 del HER3 humano fusionado dentro del marco a los residuos de aminoácidos 669-1210 del EGFR humano. Cuando se expresa en células de mamífero, la proteína quimérica resultante contiene un dominio extracelular y transmembrana de HER3 N-terminal, y un dominio citoplasmático de EGFR C-terminal. El vector de HER3 / 1 se transfectó en células CHO-S (Invitrogen), y se generaron reservas estables en seguida de la selección de antibióticos. La línea celular resultante (CHO HER3 / 1) expresó altos niveles del dominio extracelular de HER3 sobre su superficie celular.

(vii) Paneos de HuCAL GOLD[®]

Para la selección de anticuerpos que reconocen el HER3 humano, se emplearon múltiples estrategias de paneo. Los anticuerpos terapéuticos contra la proteína de HER3 humano se generaron mediante la selección de clones

que tenían altas afinidades de enlace, utilizando como la fuente de las proteínas variantes de anticuerpos, una biblioteca de exhibición de fagos comercialmente disponible, la biblioteca MorphoSys HuCAL GOLD®. La biblioteca de fagémidos se basa en el concepto HuCAL® (Knappik y colaboradores (2000), J Mol Biol 296: 57-86), y emplea la tecnología CysDisplay® para la exhibición de los fragmentos Fab sobre la superficie del fago (Publicación Internacional Número WOO1/05950 a Lohning).

Para el aislamiento de los anticuerpos anti-HER3, se llevaron a cabo estrategias de paneo estándares así como RapMAT, utilizando planteamientos de paneo de células enteras en fase sólida, en solución, de células enteras, y diferencial.

(viii) Paneo en fase sólida

Para identificar los anticuerpos anti-HER3, se llevaron a cabo una variedad de estrategias de paneo en fase sólida utilizando diferentes proteínas de HER3 recombinantes. Para llevar a cabo cada ronda de paneo en fase sólida, las placas Maxisorp (Nunc) se recubrieron con proteína de HER3. Las proteínas marcadas fueron capturadas usando placas previamente recubiertas con anticuerpo anti-Fc (o IgG de cabra o de ratón anti-humano, Jackson Immuno Research), anticuerpo anti-Tag, o mediante adsorción pasiva. Las placas recubiertas se lavaron con PBS y se bloquearon. Las placas recubiertas se lavaron dos veces con PBS antes de la adición de los fagos-anticuerpos HuCAL GOLD® durante 2 horas a temperatura ambiente en un agitador. Los fagos enlazados se eluyeron y se añadieron a TG-1 de *E. coli*, y se incubaron para la infección de fagos. Posteriormente, las bacterias infectadas se aislaron y se cultivaron sobre placas de agar. Las colonias se rasparon de las placas y los fagos se rescataron y se amplificaron. Cada estrategia de paneo de HER3 comprendió rondas individuales de paneo y contenía antígenos únicos, las concentraciones de antígenos, y la restringencia del lavado.

(ix) Paneo en fase de solución

Cada ronda de paneo en fase de solución se llevó a cabo utilizando diversas proteínas de HER3 recombinantes biotiniladas en la presencia o en ausencia de neurregulina 1-β1 (R & D Systems). Las proteínas se biotinilaron utilizando el kit de biotinilación EZ-link sulfo-NHS-LC (Pierce) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. 800 microlitros de perlas magnéticas enlazadas a estreptavidina (Dynabeads, Dynal) se lavaron una vez con PBS y se bloquearon durante la noche con Chemiblocker (Chemicon). Los fagos-anticuerpos HuCAL GOLD® y el HER3 biotinilado apropiado se incubaron en un tubo de reacción. Las perlas magnéticas de estreptavidina se agregaron durante 20 minutos y se recolectaron con un separador de partículas magnéticas (Dynal). Los fagos enlazados se eluyeron a partir de las Dynabeads mediante la adición de regulador que contenía DTT a cada tubo, y se agregaron a *E. coli* TG-1. La infección del fago se llevó a cabo de una manera idéntica a la descrita en el paneo en fase sólida. Cada estrategia de paneo de HER3 estuvo comprendida de rondas individuales de paneo y contuvo antígenos únicos, las concentraciones de antígenos, y la restringencia del lavado.

(x) Paneo basado en células

Para los paneos de células, los fagos-anticuerpos HuCAL GOLD® se incubaron con aproximadamente 10⁷ células sobre un aparato giratorio durante 2 horas a temperatura ambiente, seguido por centrifugación. El aglomerado celular fue aislado, y se eluyeron los fagos de las células. Se recolectó el sobrenadante y se agregó al cultivo de *E. coli* TG-1, continuando con el proceso descrito anteriormente. Se emplearon dos estrategias basadas en células para identificar los anticuerpos anti-HER3:

a) Paneo de células enteras: En esta estrategia se usaron una variedad de líneas celulares intactas como los antígenos.

b) Paneo diferencial de células enteras: En esta estrategia, los antígenos consistieron secuencialmente en células y proteínas recombinantes de HER3 (véase 1981.09 como un ejemplo). Los paneos basados en células se llevaron a cabo como se ha descrito anteriormente, mientras que se emplearon los protocolos de paneo en fase sólida cuando se utilizaron las proteínas recombinantes como antígenos. Los lavados se realizaron usando PBS (2-3X) y PBST (2-3X).

(xi) Generación de biblioteca RapMAT^{MR} y paneos

Con el fin de aumentar la afinidad de enlace del anticuerpo mientras que se mantenía la diversidad de la biblioteca, se introdujo la producción de la segunda ronda de paneos tanto en fase de solución como en fase sólida, en el proceso RapMAT^{MR}, mientras que se introducía la producción de la tercera ronda de las estrategias de paneo de células enteras y de diferencial de células enteras (Prassler y colaboradores (2009) Immunotherapy; 1: 571-583. Las bibliotecas RapMAT^{MR} se generaron mediante la subclonación de los insertos

que codificaban Fab de los fagos seleccionados a través del paneo en el vector de exhibición pMORPH@25_bla_LHC, y se digirieron adicionalmente para generar ya sea las bibliotecas H-CDR2 RapMAT^{MR} o las bibliotecas L-CDR3 RapMAT^{MR} utilizando enzimas de restricción específicas. Las inserciones fueron reemplazadas con los casetes de maduración TRIM (Virnekas y colaboradores (1994) *Nucleic Acids Research* 22: 5600-5607) para H-CDR2 o L-CDR3 de acuerdo con la composición de la reserva. Se estimó que los tamaños de biblioteca estuvieron en el intervalo de entre 8×10^6 - 1×10^8 clones. Se produjeron anticuerpos-fagos RapMAT, y se sometieron a dos rondas adicionales de paneo en solución, en fase sólida, o basado en células, empleando los métodos experimentales descritos anteriormente.

Ejemplo 2: Expresión transitoria de IgGs anti-HER3

10 Células HEK293-6E adaptadas en suspensión se cultivaron en un BioWave20 a una densidad de aproximadamente 2×10^6 células viables/ml. Las células se transfectaron transitoriamente con la mezcla ADN estéril relevante:PEI y se cultivaron adicionalmente. Siete días después de la transfección, las células se retiraron por filtración de flujo cruzado usando filtros Fresenius (0.2 μ m). El material libre de células se concentró con filtración de flujo cruzado usando un filtro de corte de 10 kDa (Fresenius), y el concentrado se esterilizó por
15 filtración a través de un filtro Stericup (0.22 μ m). El sobrenadante estéril se guardó a 4 °C.

Ejemplo 3: Purificación de IgG anti-HER3

La purificación de IgG se hizo en un sistema de cromatografía de aire de explorador de cromatografía ÄKTA 100 a 6 °C en una cabina de enfriamiento, usando una columna XK16/20 con 25 ml de resina MabSelect SuRe autoempaquetada (todo de GE Healthcare). Todas las velocidades de flujo fueron de 3.5 ml/min, excepto la
20 carga, a un límite de presión de 5 bar. La columna se equilibró con 3 volúmenes de columna de PBS antes de cargar el sobrenadante de fermentación filtrado a 2.0 ml/min. La columna se lavó con 8 volúmenes de columna de PBS. La IgG se eluyó con un gradiente de pH, empezando en citrato 50 mM / NaCl 70 mM (pH 4.5), yendo linealmente hacia abajo en 12 volúmenes de columna con citrato 50 mM / NaCl 70 mM (pH 2.5), seguido por un paso constante de 2 volúmenes de columna del mismo amortiguador de pH 2.5. Las fracciones que
25 contenían IgG se reunieron e inmediatamente se neutralizaron y se esterilizaron por filtración (Millipore Steriflip, 0.22 μ m). Se midió la DO_{280} y se calculó la concentración de proteína basándose en los datos de la secuencia. Las fracciones reunidas se probaron separadamente para determinar la agregación (SEC-MALS) y la pureza (SDS-PAGE y MS).

Ejemplo 4: Expresión y purificación de anticuerpos HuCAL®-Fab en *E. coli*

30 La expresión de los fragmentos Fab codificados por pMORPH@X9_Fab_MH en células TG-1 se hizo en cultivos de matraz agitado usando 500 ml de medio YT 2x suplementado con 34 μ g/ml de cloranfenicol. Los cultivos se agitaron a 30 °C hasta que la DO_{600} nm alcanzó 0.5. La expresión se indujo agregando IPTG (isopropil- β -D-tiogalactopiranosido) 0.75 mM durante 20 horas a 30 °C. Las células se rompieron usando lisozima. Los fragmentos Fab con etiqueta de His₆ se aislaron por medio de IMAC (Bio-Rad). El amortiguador se intercambió
35 a PBS de Dulbecco 1x (pH 7.2) usando columnas PD10. Las muestras se esterilizaron por filtración (0.2 μ m). Las concentraciones de proteína se determinaron usando espectrofotometría UV. La pureza de las muestras se analizó en SDS 15%-PAGE desnaturizante reductora. La homogeneidad de las preparaciones de Fab se determinó en estado nativo por cromatografía de exclusión de tamaño (HP-SEC) con estándares de calibración.

Ejemplo 5: Mediciones de la afinidad (K_D) del anticuerpo de HER3 por medio de titulación de la solución en equilibrio (SET)

40 La determinación de la afinidad en solución se hizo esencialmente como se describió anteriormente (Friguet *et al.* (1985), *J Immunol Methods* 77:305-19). Para mejorar la sensibilidad y exactitud del método SET, se transfirió de la ELISA clásica a tecnología basada en ECL (Haenel *et al.* (2005), *Anal Biochem* 339:182-84).

45 Para la determinación de la afinidad mediante SET se usó HER3-Tag no marcada (de humano, rata, ratón o mono cinomolgo).

Los datos se evaluaron con software Xlfit (ID Business Solutions) aplicando modelos de ajuste adaptados particularmente. Para la determinación de K_D de cada IgG se usó el siguiente modelo (modificado de acuerdo con Piehler *et al.* (Piehler *et al.* (1997) *J Immunol Methods* 201:189-206).

$$y = \frac{2B_{\max}}{[IgG]} \left(\frac{[IgG]}{2} - \frac{\left(\frac{x + [IgG] + K_D}{2} - \sqrt{\frac{(x + [IgG] + K_D)^2}{4} - x[IgG]} \right)^2}{2[IgG]} \right)$$

[IgG]: concentración total de IgG aplicada

x: concentración total de antígeno soluble aplicado (sitios de unión)

5 B_{\max} : señal máxima de IgG sin antígeno

K_D : afinidad

Ejemplo 6: Determinación de la unión de célula-anticuerpo por medio de FACS

10 La unión de anticuerpos al antígeno humano endógeno expresado sobre células de cáncer de humano se evaluó mediante FACS. Para determinar los valores de CE_{50} del anticuerpo, células SK-Br-3 se cosecharon con acutasa y se diluyeron a 1×10^6 células/ml en amortiguador FACS (PBS /3% FBS /0.2% NaN_3). Se agregaron 1×10^5 células/cavidad a cada cavidad de una placa de 96 cavidades (Nunc), y se centrifugaron a 210 g por 5 minutos a 4 °C antes de quitar el sobrenadante. Diluciones seriadas de anticuerpos de prueba (diluidos en pasos de dilución 1:4 con amortiguador FACS) se agregaron a las células hechas pella y se incubaron 1 hora sobre hielo. Las células se lavaron y se hicieron pella tres veces con 100 μ l de amortiguador FACS. Se agregó a las células anti-IgG humana de cabra conjugado con PE (Jackson ImmunoResearch), diluido 1/200 con amortiguador FACS, y se incubó sobre hielo durante 1 hora. Se hicieron pasos de lavado adicionales tres veces con 100 μ l de amortiguador FACS, seguido por pasos de centrifugación a 210 g durante 5 minutos a 4 °C. Finalmente, las células se resuspendieron en 200 μ l de amortiguador FACS y los valores de fluorescencia se midieron con FACSArray (BD Biosciences). La cantidad de anticuerpo anti-HER3 enlazado en la superficie celular se determinó midiendo la fluorescencia de canal media.

Ejemplo 7: Unión del dominio HER3 y mutante

25 Placas de 96 cavidades Maxisorp (Nunc) se cubrieron durante la noche a 4 °C con 200 ng de la proteína humana recombinante apropiada (HER3-Tag, D1-2-Tag, D2-Tag, D3-4-Tag, D4-Tag, HER3 K267A-Tag, HER3 L268A-Tag, HER3 K267A/L268A, y un control irrelevante etiquetado). Después, todas las cavidades se lavaron tres veces con PBS /0.1% Tween 20, se bloquearon por una hora con PBS / 1% BSA / 0.1% Tween 20, y se lavaron tres veces con PBS /0.1% Tween 20. Los anticuerpos anti-HER3 se agregaron a las cavidades relevantes a una concentración final de 10 μ g/ml y se incubaron a temperatura ambiente durante dos horas. Las placas se lavaron tres veces con PBS / 0.1% Tween 20 antes de agregar el anticuerpo de detección apropiado enlazado con peroxidasa, diluido 1/10000 en PBS / 0.1% BSA /0.1% Tween 20. Los anticuerpos de detección usados fueron anti-ratón de cabra (Pierce, 31432), anti-cabra de conejo (Pierce, 31402) y anti-humano de cabra (Pierce, 31412). Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante una hora antes de lavar tres veces con PBS / 0.1% Tween 20. A todas las cavidades se les agregaron 100 μ l de solución de sustrato de TMB (3,3',5,5'-tetrametilbencidina) (BioFfx) durante 6 minutos antes de detener la reacción con 50m μ l de H_2SO_4 al 2.5%. La magnitud de la unión del anticuerpo HER3 a cada proteína recombinante se determinó midiendo la DO_{450} usando una lectora de placa SpectraMax (Molecular Devices). Cuando fue apropiado, se analizaron curvas de dosis-respuesta usando Graphpad Prism.

Ejemplo 8: Mapeo del epítipo de HER3 usando espectrometría de masa de intercambio de hidrógeno/deuterio

40 Materiales

Se preparó un amortiguador de D_2O disolviendo 25 mM de TBS (pH 7.5) / 500 mM de NaCl en agua pesada (Sigma). La solución de reducción fue 50 mM de amortiguador de formiato (pH 4) y 500 mM de TCEP, y la solución de apagado fue ácido trifluoacético (TFA) 0.5% (v/v) en agua. El amortiguador para A era 0.25% de ácido fórmico /10% de metanol /10% de etilenglicol en agua, y el amortiguador B era 0.25% de ácido fórmico en

acetonitrilo. Todas las sustancias químicas se le compraron a Sigma y los disolventes grado HPLC eran de Fisher Scientific.

Manejo de líquidos y cromatografía

Se diseñaron experimentos de espectrometría de masa automática de intercambio de hidrógeno-deuterio (HDX MS) basándose en los métodos y equipo descritos por Wales *et al.* (2006) *Anal. Chem.* 78:1005-1014). Brevemente, todas las operaciones de manejo de líquido se hicieron usando un manejador de líquido Pal HTS (LEAP Technologies) alojado en un recinto refrigerado mantenido a 2 °C. Una válvula de inyección de 6 orificios y una estación de lavado se montaron en el riel de manejador de líquido y facilitaron la inyección de muestra en el sistema cromatográfico y el lavado de la jeringa. El sistema cromatográfico consistió en una válvula adicional de 10 orificios, una columna de pepsina Poroszyme de 2.1 mm x 30 mm (Applied Biosystems), un cartucho de fase inversa Cap Trap de 0.5 mm x 2 mm (Michrom Bioresources), y un emisor de electroaspersión autoempaquetado como columna analítica (100 µm x ~60 mm, Kinetex 2.6 µm C18, Phenomenex). La cabeza de válvula de 10 orificios, el cartucho de trampa y la columna analítica se alojaron en un recinto separado construido de aluminio y se mantuvieron a -5 °C por medio de pilas peltier. Las válvulas y columnas se configuraron de tal manera de permitir la digestión de proteína, desalación de péptido y cromatografía de fase inversa en línea, antes de introducir la muestra en la fuente de ionización de electroaspersión (ESI) del espectrómetro de masa (LTQ-Orbitrap, Thermo Scientific).

Las corrientes de fluido requeridas para la operación fueron provistas por dos bombas de HPLC separadas. La primera bomba de HPLC (bomba Surveyor MS, Thermo Scientific) suministró el amortiguador A a una velocidad de flujo constante de 125 µl/min y se usó para transferir la muestra a través del cartucho de pepsina inmovilizada al cartucho de trampa de fase inversa montado a través de la válvula de 10 orificios. Después del periodo de carga y desalación, la válvula de 10 orificios se conmutó para eluir la muestra con la ayuda de una bomba de gradiente (AQUITY UPLC, Waters) desde el cartucho de trampa de fase inversa, a través de la columna analítica y hacia la fuente de iones del espectrómetro de masa. El cartucho de enzima inmovilizada se aisló para consumir durante la elución de gradiente. La bomba de gradiente suministró segmentos de gradiente lineales de 0 a 40 % de la fase móvil B durante 35 minutos a 5 µl/min, y de 40 a 95 % de la fase móvil B a 5 µl/min durante 10 minutos. El flujo de gradiente de la bomba se dividió en la válvula de 10 orificios usando un divisor pasivo, de modo que el flujo real a través del cartucho de trampa y la columna analítica para el gradiente de elución fuera de ~ 1 µl/min. La corrida cromatográfica completa duró 70 minutos incluyendo los pasos de lavado y equilibrio.

Espectrometría de masa

Con el propósito de identificar los fragmentos proteolíticos que resultan de la digestión en línea, se hicieron varios experimentos de MS/MS dependientes de los datos. Para estas adquisiciones, se adquirieron en tándem espectros de MS con el analizador LTQ del espectrómetro de masa híbrido LTQ-Orbitrap. La selección de masa de precursor se basó en los escaneos de MS adquiridos por el analizador Orbitrap. Se hicieron adquisiciones de MS de una sola etapa con el fin de determinar el nivel de deuterio, obtenidas a una resolución de 60,000 por el analizador Orbitrap (sobre m/z 400-2000).

Preparación de la proteína y los complejos proteína:Fab

La proteína HER3 se preparó diluyendo 50 µg de HER3-Tag con 25 mM de TBS (pH 7.5) / 500 mM de NaCl para producir un volumen final de 50 µl. Los complejos de proteína:Fab se prepararon mezclando 50 µg de HER3-Tag en una relación molar 1:1 con los Fabs estudiados. Después, las mezclas proteína:Fab se diluyeron a un volumen final de 50 µl con 25 mM de TBS (pH 7.5) /500 mM de NaCl.

Los complejos proteína-Fab se prepararon y se dejaron incubar por lo menos 2 horas a 4 °C. Cuatro placas de 96 cavidades que contenían muestra, diluyente, apagador y soluciones de dilución, se cargaron en el manejador de líquido antes de empezar cada experimento. Para los experimentos de intercambio se diluyeron 50 µl de HER3 o complejo HER3:Fab con 150 µl de amortiguador de D₂O. La mezcla se redujo agregando 200 µl de amortiguador de reducción durante 1 minuto, antes de apagar con 600 µl de amortiguador de apagado. El volumen total después de todos los pasos de manejo de líquido fue de ~1 ml. Una vez mezclada, la solución apagada se inyectó en el sistema cromatográfico en donde automáticamente se digirió, se separó y se analizó por LCMS. El cambio promedio en deuteración entre la muestra y el control fue calculado como la diferencia entre los grados de captación de deuterio de la muestra y el control.

Procesamiento de datos

Los archivos RAW de Orbitrap se convirtieron en archivos mzXML usando un programa interno (RawXtract).

Subsiguientemente, las adquisiciones en tándem de MS se examinaron usando SEQUEST (Yates Lab, Scripps Research Institute, La Jolla, CA), y los resultados de búsqueda se filtraron automáticamente usando DTASelect 2.0 (Yates Lab, Scripps Research Institute, La Jolla, CA). Usando las identificaciones de secuencia de péptido, se usó un programa escrito interno para extraer automáticamente cromatogramas de un solo ion para cada secuencia identificada y generar espectros promedio a través del pico cromatográfico. Los espectros promedio se suavizaron y se sometieron a un método de centroide. El grado de captación de deuterio se tomó como la diferencia de masa entre una muestra deuterada y una referencia no deuterada. Los datos procesados se validaron manualmente y se ajustaron para corregir las inexactitudes y errores de los pasos de procesamiento automático. Se asignaron grados de captación de deuterio a cada residuo de la secuencia de proteína, deslocalizando el contenido de deuterio a través de cada péptido (es decir, dividiendo el grado de deuteración observado entre el número de aminoácidos en ese péptido). Si un residuo fue cubierto por más de un péptido, las captaciones de deuterio normalizadas de todos los péptidos que cubren ese residuo fueron promediadas.

Ejemplo 9: Determinación de la estructura cristalográfica de rayos X de los complejos HER humano /Fab MOR09823 y HER humano /Fab MOR09825

El presente ejemplo presenta la estructura de cristal de HER3 de longitud completa enlazado al fragmento Fab de MOR09823 y el fragmento Fab de MOR09825, determinada a una resolución de 3.2 Å y 3.4 Å, respectivamente. La HER3 humana etiquetada se purificó adicionalmente sobre una columna HiLoad 26/60 Superdex 200 PrepGrade (GE Healthcare) equilibrada en PBS (pH 7.3). Los Fabs MOR09823 y MOR09825 expresados en *E. coli* se aislaron lisando las células con lisozima y los fragmentos Fab etiquetados con His₆ se capturaron en una columna HisTrap_HP (GE Healthcare). Los fragmentos Fab MOR09823 se purificaron adicionalmente por cromatografía de filtración en gel usando una columna Superdex 75 16/60 (GE Healthcare) equilibrada en 25 mM de Tris (pH 7.5), 150 mM de NaCl.

Los complejos de HER3-Fab se prepararon mezclando un exceso de Fab con HER3 etiquetado en relaciones molares de 1.3-1.8 : 1 (concentración estimada por la absorbancia a 280 nm usando coeficientes de extinción calculados de 0.9 y 1.4 (mg/ml)⁻¹cm⁻¹ para HER3 y Fab, respectivamente), y purificando los complejos en una columna Superdex 200 10/300 (GE Healthcare) equilibrada en 25 mM de Tris (pH 7.5), 150 mM de NaCl. Las fracciones de los picos se analizaron por SDS-PAGE y LCMS. Para cada complejo, se reunieron y se concentraron las fracciones que contenían tanto HER3 como Fab en una relación aproximadamente equimolar. Los cristales de HER3/MOR09823 se desarrollaron a 293K asentando la difusión de vapor de gota de gotas que contenían 150 nl del complejo HER3/ MOR09823 y 150 nl de solución de reserva (100 mM de citrato de sodio, pH 5.6, 20% de PEG 4000 y 20% de isopropanol). Los cristales se transfirieron a la solución de reserva que contenía 8% adicional de glicerol y se enfriaron instantáneamente en nitrógeno líquido. Los cristales de HER3/MOR09825 se desarrollaron a 293K asentando la difusión de vapor de gota de gotas que contenían 150 nl del complejo HER3/ MOR09825 y 150 nl de solución de reserva (100 mM de bis-Tris pH 6.5, 16% de PEG 10,000). Los cristales se transfirieron a 100 mM de bis-Tris pH 6.5, 18% de PEG 10,000 y 22% de glicerol, y se enfriaron instantáneamente en nitrógeno líquido.

Se recopilaron datos en la línea de haz 17-ID en Advanced Photon Source (Argonne National Laboratory). Los datos del complejo HER3/Fab MOR09823 se procesaron y se escalaron a 3.2 Å usando HKL2000 (HKL Research Inc) en el grupo de espacio I222, con dimensiones de celda a=124.16, b=139.44, c=180.25 Å, con buena estadística. La estructura de HER3/ Fab MOR09823 se resolvió por medio de remplazo molecular usando Phaser (McCoy *et al.*, (2007) *J. Appl. Cryst.* 40:658-674), con fragmentos de un Fab y la estructura publicada de HER3 ECD 1mb6 como modelos de búsqueda. El modelo final, que contiene 1 molécula del complejo HER3/Fab MOR09823 por unidad asimétrica, fue construido en COOT (Emsley & Cowtan (2004) *Acta Cryst.* 60:2126-2132) y refinado a valores de R y R_{libre} de 19.0 y 24.5%, respectivamente, con un rmsd de 0.010 Å y 1.37° para longitudes de enlace y ángulos de enlace, respectivamente, usando BUSTER (Global Phasing, LTD). Los residuos de HER3 que contienen átomos en el espacio de 5Å de cualquier átomo en Fab MOR09823, identificados en PyMOL (Schrödinger, LLC), se listan en los cuadros 11 y 12. Los datos del complejo HER3/ Fab MOR09825 se procesaron y se escalaron a 3.4Å usando autoPROC (Global Phasing, LTD) en el grupo de espacio I222, con dimensiones de celda a=124.23, b=140.94, c=180.25 Å, con buena estadística. La estructura de HER3/ Fab MOR09825 se resolvió mediante remplazo molecular usando Phaser (McCoy *et al.*, (2007) *J. Appl. Cryst.* 40:658-674), con la estructura de HER3/ Fab MOR09823 como modelo de búsqueda. El modelo final, que contiene 1 molécula del complejo HER3/ Fab MOR09825 por unidad asimétrica, se construyó en COOT (Emsley & Cowtan (2004) *Acta Cryst.* 60:2126-2132) y se refinó a valores de R y R_{libre} de 18.8 y 24.9 %, respectivamente, con un rmsd de 0.009 Å y 1.21° para longitudes de enlace y ángulos de enlace, respectivamente, usando BUSTER (Global Phasing, LTD). Los residuos de HER3 que contienen átomos en el espacio de 5Å de cualquier átomo en Fab MOR09825, identificados en PyMOL (Schrödinger, LLC), se listan en los cuadros 13 y 14.

Ejemplo 10: Pruebas celulares *in vitro* de fosfo-HER3

Células MCF-7 se mantuvieron rutinariamente en DMEM/F12, 15mM HEPES, L-glutamina, 10% FCS y SK-Br-3 en McCoy 5a, 10% FCS, 1.5mM L-glutamina. Células MCF7 o SK-Br-3 subconfluentes desarrolladas en medio completo se cosecharon con acutasa (PAA Laboratories) y se resuspendieron en el medio de crecimiento apropiado a una concentración final de 5×10^5 células/ml. Después se agregaron 100 μ l de suspensión celular a cada cavidad de una placa de fondo plano de 96 cavidades (Nunc) para dar una densidad final de 5×10^4 células/cavidad. Las células MCF7 se dejaron adherir durante aproximadamente 3 horas antes de intercambiar el medio por un medio de inanición que contenía 0.5% de FBS. Después, todas las placas se incubaron durante la noche a 37°C antes de tratamiento con la concentración apropiada de anticuerpos HER3 (diluidos en el medio apropiado) durante 80 minutos a 37°C. Las células MCF7 se trataron con 50 ng/ml de dominio EGF de neuregulina 1- β 1 (R&D Systems) durante los 20 minutos finales para estimular la fosforilación de HER3. Todos los medios se aspiraron suavemente y las células se lavaron con PBS enfriado sobre hielo que contenía 1mM de CaCl_2 y 0.5 mM de MgCl_2 (Gibco). Las células se lisaron añadiendo 50 μ l de amortiguador de lisis enfriado sobre hielo (20 mM Tris (pH8.0)/ 137 mM NaCl/ 10% glicerol/ 2mM EDTA/ 1% NP-40/ 1 mM ortovanadato de sodio/, aprotinina (10 μ g/ml)/ leupeptina (10 μ g/ml)), y se incubaron sobre hielo con agitación durante 30 minutos. Después, los lisados se recogieron y se centrifugaron a 1800 g por 15 minutos a 4°C para quitar los desechos celulares. Se agregaron 20 μ l del lisado a una placa de captura previamente preparada.

Se generaron placas de captura de HER3 usando una placa de carbono (Mesoscale Discovery) recubierta durante la noche a 4°C con 20 μ l de anticuerpo de captura de MAB3481 (R&D Systems) diluido a 4 μ g/ml en PBS y bloqueado subsiguientemente con albúmina de suero bovino al 3% en amortiguador Tris 1x (Mesoscale Discovery)/ 0.1% Tween-20. El HER3 se capturó del lisado incubando la placa a temperatura ambiente durante una hora con agitación, antes de aspirar el lisado, y las cavidades de lavaron con amortiguador Tris 1x (Mesoscale Discovery)/ 0.1% Tween-20. El HER3 fosforilado se detectó usando 0.75 μ g/ml del anticuerpo anti-fosfotirosina biotinilado (R&D Systems) preparado en 1% BSA/ Tris 1x/ 0.1% Tween-20, incubando con agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Las cavidades se lavaron cuatro veces con Tris 1x/ 0.1% Tween-20 y las proteínas biotiniladas se detectaron incubando con estreptavidina marcada con S-Tag (Mesoscale Discovery) diluida en 1% BSA/ Tris 1x/ 0.1% Tween-20, durante una hora a temperatura ambiente. Cada cavidad se aspiró y se lavó cuatro veces con Tris 1x/ 0.1% Tween-20 antes de agregar 20 μ l de amortiguador Read buffer T con tensoactivo (Mesoscale Discovery), y la señal se cuantificó usando un Mesoscale Sector Imager. Los anticuerpos MOR06391 o MOR03207 se incluyeron en los experimentos de señalización como controles de isotipo.

Ejemplo 11: Pruebas celulares *in vitro* de fosfo-Akt (S473)

Células SK-Br-3 y BT-474 subconfluentes desarrolladas en medio completo se cosecharon con acutasa (PAA Laboratories) y se resuspendieron en el medio de crecimiento apropiado a una concentración final de 5×10^5 células/ml. Después se agregaron 100 μ l de suspensión celular a cada cavidad de una placa de fondo plano de 96 cavidades (Nunc), para producir una densidad final de 5×10^4 células/cavidad. Después, todas las placas se incubaron durante la noche a 37°C antes de tratamiento con la concentración apropiada de anticuerpos HER3 (diluidos en el medio apropiado), durante 80 minutos a 37°C. Todo el medio se aspiró suavemente y las células se lavaron con PBS enfriado sobre hielo que contenía 1mM CaCl_2 y 0.5 mM MgCl_2 (Gibco). Las células se lisaron agregando 50 μ l de amortiguador de lisis enfriado sobre hielo (20 mM Tris (pH8.0)/ 137 mM NaCl/ 10% glicerol/ 2mM EDTA/ 1% NP-40/ 1 mM ortovanadato de sodio/ aprotinina (10 μ g/ml)/ leupeptina (10 μ g/ml)), y se incubaron sobre hielo con agitación durante 30 minutos. Después, los lisados se recolectaron y se centrifugaron a 1800 g por 15 minutos a 4°C para quitar todos los desechos celulares. Se le agregaron 20 μ l de lisado a una placa de carbono Phospho-Akt multi-spot de 384 cavidades (Mesoscale Discovery), que previamente se habían bloqueado con 3% BSA/ Tris 1x/ 0.1% Tween-20. La placa se incubó a temperatura ambiente durante dos horas con agitación antes de aspirar el lisado, y las cavidades se lavaron cuatro veces con amortiguador Tris 1x (Mesoscale Discovery)/ 0.1% Tween-20. El Akt fosforilado se detectó usando 20 μ l de anticuerpo SULFO-TAG anti-fosfo-Akt (S473) (Mesoscale Discovery) diluido 50 veces en 1% BSA/ Tris 1x/ 0.1% Tween-20, incubando con agitación a temperatura ambiente por 2 horas. Las cavidades se lavaron cuatro veces con Tris 1x/ 0.1% Tween-20 antes de agregar 20 μ l de amortiguador Read T con tensoactivo (Mesoscale Discovery), y la señal se cuantificó usando un Mesoscale Sector Imager. Los anticuerpos MOR06391 o MOR03207 se incluyeron en experimentos de señalización como controles de isotipo.

Ejemplo 12: Pruebas de proliferación de línea celular

Células SK-Br-3 se cultivaron rutinariamente en medio de McCoy 5A modificado, suplementado con 10% de suero bovino fetal, y las células BT-474 se cultivaron en DMEM suplementado con 10% de FBS. Las células subconfluentes se tripsinizaron, se lavaron con PBS, se diluyeron a 5×10^4 células/ml con medio de crecimiento

- y se sembraron en placas negras de fondo transparente de 96 cavidades (Costar 3904) a una densidad de 5000 células/cavidad. Las células se incubaron durante la noche a 37 °C antes de agregar la concentración apropiada de anticuerpo HER3 (concentraciones finales típicas de 10 o 1 µg/ml). Las placas se regresaron a la incubadora por 6 días antes de determinar la viabilidad celular usando CellTiter-Glo (Promega). A cada cavidad se le agregaron 100 µl de solución CellTiter-Glo y se incubaron a temperatura ambiente con agitación suave por 10 minutos. La cantidad de luminiscencia se determinó usando una lectora de placa SpectraMax (Molecular Devices). La magnitud de la inhibición de crecimiento obtenida con cada anticuerpo se calculó comparando los valores de luminiscencia obtenidos con cada anticuerpo HER3 con un anticuerpo de control estándar de isotipo (MOR06391).
- 5
- 10 Para pruebas de proliferación, las células MCF-7 se cultivaron rutinariamente en DMEM/ F12 (1:1) que contenía 4 mM de L-glutamina/ 15mM de HEPES/ 10% FBS. Las células subconfluentes se tripsinizaron, se lavaron con PBS y se diluyeron a 1×10^5 células/ml con DMEM/ F12 (1:1), que contenía 4 mM de L-glutamina/ 15mM de HEPES/ 10 µg/ml de transferrina humana / 0.2% BSA. Las células se sembraron en placas negras de fondo transparente de 96 cavidades (Costar) a una densidad de 5000 células/cavidad. Entonces se agregó la concentración apropiada del anticuerpo HER3 (concentraciones finales típicas de 10 o 1 µg/ml). También se agregaron 10 ng/ml del dominio EGF de NRG1-β1 (R&D Systems) a las cavidades apropiadas para estimular el crecimiento celular. Las placas se regresaron a la incubadora por 6 días antes de determinar la viabilidad celular usando CellTiter-Glo (Promega). La magnitud de la inhibición de crecimiento obtenida con cada anticuerpo se calculó restando los valores de luminiscencia de fondo (sin neurregulina) y comparando los valores resultantes obtenidos con cada anticuerpo anti-HER3 con un anticuerpo de control estándar de isotipo (MOR06391).
- 15
- 20

Ejemplo 13: Pruebas celulares de bloqueo de ligando

- Células MCF-7 cultivadas en MEM suplementado con 10% de FBS y 1 µg/ml de insulina (Sigma) se enjuagaron y recogieron en un volumen pequeño de amortiguador de disociación celular FACSMAX (Genlantis), antes de la adición de 5 ml de amortiguador FACS (PBS/ 1% FBS/ 0.1% azida de sodio). La densidad celular se contó y se ajustó a una concentración final de 1×10^6 células/ml. Se agregaron 100 µl de suspensión celular a cada cavidad de una placa de 96 cavidades y las células se hicieron pella por medio de centrifugación (220g, 3 minutos, 4°C). Las pellas celulares se resuspendieron en 100 µl de los anticuerpos de prueba apropiados diluidos en amortiguador FACS (las concentraciones finales típicas de anticuerpo variaron de 100 a 0.1 nM), y la placa se incubó sobre hielo 45 minutos. Se incluyó como control positivo el anticuerpo de bloqueo de ligando MAB3481 (R&D Systems). Las células se lavaron dos veces con amortiguador de tinción antes de agregar 10 nM del dominio EGF de NRG1-β1 (R&D Systems), diluido en amortiguador de FACS, e incubando sobre hielo por 45 minutos. Las células se lavaron dos veces con amortiguador de tinción y la neurregulina enlazada se detectó incubando las células con 10 nM de anticuerpo anti-dominio EGF de NRG1-β1 de humano (R&D Systems), sobre hielo por 45 minutos. Las células se lavaron dos veces con amortiguador de tinción y se incubaron sobre hielo por 45 minutos con anticuerpo anti-cabra enlazado con PE (Jackson ImmunoResearch) diluido 1/500 con amortiguador FACS. Después, las células se hicieron pella por centrifugación y la pella se resuspendió en 200 µl de amortiguador FACS. Para cuantificar cada muestra, se contaron 10,000 células vivas en un citómetro de flujo LSR II (BD Biosciences), y la cantidad de neurregulina enlazada a la superficie celular se evaluó midiendo la fluorescencia de canal media.
- 25
- 30
- 35
- 40

Ejemplo 14: Prueba bioquímica de bloque de ligando

- El presente método incluye la utilidad de un biosensor basado en resonancia de plasmon de superficie (SPR) (Biacore™, GE Healthcare, Uppsala, Suecia) para examinar la capacidad de los complejos de HER3/anticuerpo para unirse a la neurregulina.
- 45 El Biacore™ utiliza el fenómeno de resonancia de plasmon de superficie (SPR) para detectar y medir las interacciones de unión. En un experimento típico Biacore, una de las moléculas que interaccionan (neurregulina) es inmovilizada sobre una matriz, mientras que el socio que interacciona (HER3) se hace fluir sobre la superficie. Una interacción de unión resulta en un aumento de la masa sobre la superficie del sensor, y en un cambio directo correspondiente en el índice de refracción del medio en la vecindad de la superficie del sensor. Los cambios del índice o señal de refracción son registrados en unidades de resonancia (R.U.) Los cambios de señal debidos a la asociación y disociación de los complejos son monitoreados de manera no invasiva, continuamente y en tiempo real, los resultados de lo cual son reportados en forma de un sensorgrama.
- 50
- 55 El Biacore™ T100 (GE Healthcare, Uppsala, Suecia) se usó para realizar todos los experimentos aquí reportados. La preparación de la superficie del sensor y los análisis de interacción se hicieron a 25°C. El amortiguador y reactivos Biacore se le compraron a GE Healthcare. Se utilizó en toda la prueba un amortiguador de corrida que contenía 10 mM Hepes, pH7.4/ 150 mM NaCl, 0.05% P20, 0.5% BSA.

El dominio extracelular NRG-1 β 1 (R&D Systems) se incubó sobre hielo durante 45 minutos con EZ-link Sulfo-NHS-LC-LC-Biotin (Pierce), a una relación molar de 5:1. La reacción se apagó por medio de la adición de un exceso de etanolamina y la biotina no acoplada se quitó del NRG biotinilado usando columnas de sales Spin (Zeba). El NRG biotinilado se capturó sobre un chip sensor CAP previamente inmovilizado con aproximadamente 3000 R.U. de ssDNA-estreptavidina (kit Biotin CAPture), para producir densidades de superficie de neurregulina en la escala de 400 – 600 R.U. Se generó una celda de flujo de referencia omitiendo el NRG biotinilado de los pasos de inyección, de manera que solo estuviera presente ssDNA-estreptavidina sobre la superficie de celda de flujo.

Se generaron complejos de HER3/anticuerpo incubado 10 mM de HER3 humano-Fc con concentraciones crecientes (0-50 nM) del anticuerpo de prueba apropiado por 15 minutos, a temperatura ambiente, antes de incubar el Biacore™ a 10 °C. Se hicieron análisis de interacción inyectando los complejos HER3/anticuerpo sobre superficies de referencia y neurregulina en serie, por 180 segundos a una velocidad de flujo de 60 μ l/min. La disociación del complejo se monitoreó durante 180 segundos a una velocidad de flujo de 60 μ l/min. Se hizo regeneración de superficie al final de cada ciclo de análisis usando una inyección de 120 segundos de 8M de guanidina: 1M de NaOH (3:1), seguida por una inyección de 120 segundos de 30% de acetonitrilo /0.25 M de NaOH, a una velocidad de flujo de 30 μ l/min.

Ejemplo 15: Estudios PD *in vivo*

Se cultivaron células BxPC3 y BT-474 y se implantaron en ratones atímicos hembras nu/un Balb/C (Harlan Laboratories) como se describe en los ejemplos 16 y 17.

Una vez que los tumores alcanzaron un tamaño apropiado, los animales se examinaron para determinar la calidad del tumor. Los animales con tumores ulcerados o animales con tumores llenos de fluido se excluyeron del estudio. El resto de los animales recibieron dosis intravenosas de anticuerpo por medio de inyección en la vena lateral de la cola. A los puntos de tiempo dados, los animales se sometieron a eutanasia por medio de asfixia con CO₂ y se extrajo la sangre por medio de punción cardiaca, que se puso en un tubo de recolección Eppendorf de 1.5 ml. El tejido de tumor se disecó inmediatamente, se puso en un tubo de muestra de polipropileno con tapa rosca y se congeló en nitrógeno líquido. El tejido se guardó a -80 °C hasta que se prepararon los lisados.

Ejemplo 16: Estudios de eficacia de BT-474 *in vivo*

Se cultivaron células BT-474 en medio DMEM que contenía suero de bovino fetal a 10% inactivado con calor sin antibióticos hasta el momento de la implantación.

Un día antes de la inoculación de las células, se implantó subcutáneamente a ratones nu/nu Balb/C hembras atímicos (Harlan Laboratories) con una pella de 17 β -estradiol de liberación sostenida (Innovative Research of America) para mantener los niveles de estrógeno en suero. Un día después de la implantación de la pella de 17 β -estradiol, se inyectaron ortotópicamente 5 x10⁶ células en la 4^a almohadilla de grasa mamaria en una suspensión que contenía matrigel a 50% libre de rojo de fenol (BD Biosciences) en solución salina balanceada de Hank. El volumen de inyección total que contenía células en suspensión era de 200 μ L. 20 días después de la implantación de las células, se enroló a los animales con un volumen del tumor de aproximadamente 200 mm³ en el estudio de eficacia. En general, se enroló un total de 10 animales por grupo en los estudios de eficacia.

Para estudios con el agente individual, se dosificó a los animales intravenosamente por medio de inyección en la vena lateral de la cola con MOR10701 o MOR10703. Se dio una dosis de carga inicial de 40 mg/kg en la primera dosis. Después de la dosis inicial, los animales estuvieron en un plan de 20 mg/kg cada tercer día en la duración del estudio. Para estudios de combinación, se dosificó a los animales con MOR10701 o MOR10703 (20 mg/kg, iv, cada 2 días) y una dosis sub-óptima de trastuzumab (1 mg/kg, iv, cada 2 semanas).

En la duración de los estudios, se midió el volumen del tumor por calibración dos veces por semana. Se calcularon los valores del % de tratamiento/control (T/C) usando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de T/C} = 100 \times \Delta T / \Delta C \text{ si } \Delta T > 0$$

en donde:

T = volumen medio del tumor del grupo tratado con el fármaco en el día final del estudio;

ΔT = volumen medio del tumor del grupo tratado con el fármaco en el día final del estudio - volumen medio del tumor del grupo tratado con el fármaco en el día inicial de la dosificación;

C = volumen medio del tumor del grupo control en el día final del estudio; y

ΔC = volumen medio del tumor del grupo control en el día final del estudio – volumen medio del tumor del grupo tratado con el fármaco en el día inicial de la dosificación.

5 Se midió el peso corporal dos veces por semana y la dosis se ajustó al peso corporal. El % de cambio en el peso corporal se calculó como $(BW_{\text{actual}} - BW_{\text{inicial}})/(BW_{\text{inicial}}) \times 100$. Los datos se presentan como % de cambio en el peso corporal a partir del día de inicio del tratamiento.

10 Todos los datos se expresaron con media \pm error estándar de la media (SEM). Se usaron el delta volumen del tumor y el peso corporal para el análisis estadístico. Se llevaron a cabo comparaciones entre los grupos usando una ANOVA unidireccional seguida de una Turkey *post hoc*. Para todas las evaluaciones estadísticas, el nivel de significancia se ajustó a $p < 0.05$. Se reporta la significancia comparada con el grupo de control de vehículo.

Ejemplo 17: Estudios de eficacia de BxPC3 *in vivo*

Se cultivaron células BxPC3 en medio RPMI-1640 que contenía suero de bovino fetal a 10% inactivado con calor sin antibióticos hasta el momento de la implantación.

15 Se implantó subcutáneamente a ratones nu/nu Balb/C hembras atímicos (Harlan Laboratories) con 10×10^6 células en una mezcla de solución salina a 50% amortiguada con fosfato con matrigel a 50%. El volumen de inyección total que contenía células en suspensión era de 200 μ L. Una vez que los tumores habían alcanzado un tamaño de aproximadamente 200 mm³, se enroló a los animales en el estudio de eficacia. En general, se enroló un total de 10 animales por grupo en los estudios de eficacia. Se excluyó a los animales del enrolamiento si exhibían características inusuales de crecimiento del tumor antes del enrolamiento.

Se dosificó a los animales intravenosamente por medio de inyección en la vena lateral de la cola. Se dio una dosis de carga inicial de 40 mg/kg en la primera dosis. Después de la dosis inicial, los animales estuvieron en un plan de 20 mg/kg cada tercer día en la duración del estudio (25 días bajo tratamiento). El volumen del tumor y los valores de T/C se calcularon como se detalló previamente.

25 Ejemplo 18: Pruebas PD *in vivo* para Fosfo-Akt (S473)

Se descongelan aproximadamente 50 mm³ de tejido de tumor congelado (por ejemplo BT-474 o BxPC-3) en hielo y se agregan a cada muestra 100-300 μ L de solución amortiguadora T-PER (Pierce) que contiene inhibidores de fosfatasa (Roche) y proteasa (Roche). El volumen de solución amortiguadora para lisis agregado es dependiente del tamaño de la muestra de tumor. El tejido se rompe utilizando un pistilo de 1.5 ml (Fisher Scientific) y las suspensiones resultantes se incuban en hielo durante 15 minutos antes de que se congelen durante toda la noche a -80°C. Las muestras se descongelan y se centrifugan durante 15 minutos a 13000 g, 4°C antes de cuantificar la concentración de proteína del sobrenadante utilizando la prueba BCA (Thermo Scientific). Los sobrenadantes de tejido se diluyen con solución amortiguadora para lisis (Mesoscale Discovery) y se agregan 25 μ g a una placa de carbón fosfo-Akt de 96 cavidades de puntos múltiples (Mesoscale Discovery) que previamente ha sido bloqueada con solución para bloqueo A (Mesoscale Discovery). La placa se incuba a temperatura ambiente durante una hora con agitación antes de que el lisado se aspire y las cavidades se lavan cuatro veces con solución amortiguadora Tris para lavado (Mesoscale Discovery). Akt fosforilada se detecta utilizando 25 μ L de anticuerpo anti-fosfo-Akt SULFO-TAG (S473) (Mesoscale Discovery) diluido en solución amortiguadora para dilución de anticuerpo incubando con agitación a temperatura ambiente durante una hora.

40 Las cavidades se lavan cuatro veces con solución amortiguadora Tris para lavado antes de agregar 150 μ L de solución amortiguadora T para lectura (con agente tensoactivo) (Mesoscale Discovery) y la señal se cuantifica utilizando un aparato para formación de imágenes Mesoscale Sector Imager.

Ejemplo 19: Pruebas PD *in vivo* para Fosfo HER3 (Y1197)

45 Se descongelan aproximadamente 50 mm³ de tejido de tumor congelado (por ejemplo BxPC-3) en hielo y se agregan 100-300 μ L de solución amortiguadora T-PER (Pierce) que contiene inhibidores de fosfatasa (Roche) y de proteasa (Roche) a cada muestra. El tejido se rompe utilizando un pistilo de 1.5 ml (Fisher Scientific) y las suspensiones resultantes se incuban en hielo durante 15 minutos antes que se congelen durante toda la noche a -80°C. Las muestras se descongelan y centrifugan durante 15 minutos a 13000 g, 4°C antes de cuantificar la concentración de proteína del sobrenadante utilizando la prueba BCA (Thermo Scientific). Los sobrenadantes de tejido se diluyen con solución amortiguadora para lisis y se agregan 150 μ g a una placa de carbón de 96 cavidades de puntos múltiples (Mesoscale Discovery) que previamente ha sido revestida durante la noche con 4 μ g/ml de MAB3481 (R&D Systems) y bloqueada con leche al 3%. La placa se incuba a temperatura ambiente durante dos horas con agitación antes que el lisado se aspire y las cavidades se lavan cuatro veces con solución

amortiguadora Tris para lavado (Mesoscale Discovery). HER3 fosforilada se une utilizando pY1197 anti-HER3 diluido 1/8000 con solución amortiguadora para bloqueo. Después de incubar a temperatura ambiente durante una hora las cavidades se lavan con solución amortiguadora Tris para lavado y el anticuerpo anti-pY1197 se detecta utilizando anti-anticuerpo de conejo marcado con S-Tag (Mesoscale Discovery) diluido 1/1000 en solución amortiguadora para bloqueo incubando con agitación a temperatura ambiente durante una hora. Las cavidades se lavan cuatro veces con solución amortiguadora Tris para lavado antes de agregar 150 µl de solución amortiguadora T para lectura diluida 1/4 (con agente tensoactivo) (Mesoscale Discovery) y la señal se cuantifica utilizando un aparato para formación de imágenes Mesoscale Sector Imager.

Ejemplo 20: Estudios de combinación de fármaco *in vitro*

Para evaluar la capacidad de anticuerpos dirigidos a HER3 para combinarse con terapias dirigidas, se combinan MOR09825 o MOR10703 con trastuzumab, lapatinib, BEZ235, BKM120, BYL719, RAD001, erlotinib y cetuximab en pruebas de viabilidad celular. Se siembran aproximadamente 1000-1500 células SK-Br-3 (McCoy's), MDA-MB-453 (RPMI), FaDu (EMEM) o L3.3 (RPMI) en placas de 384 cavidades en el medio de cultivo apropiado complementado con 2% de FBS y se dejan adherir durante toda la noche a 37°C. Las combinaciones de fármaco apropiadas (las concentraciones de fármaco finales típicas para lapatinib, BKM120, y BYL719 varían desde 3 µM hasta 13 nM; para RAD001 varían desde 27 nM hasta 0.0041 nM; para erlotinib varían desde 1 µM hasta 0.0025 nM; para MOR1073 varían desde 100nM hasta 0.01 nM; para cetuximab varían desde 100nM hasta 0.0015 nM; y para trastuzumab varían desde 300nM hasta 0.046nM)) se agregan en forma subsiguiente a las cavidades de modo tal que cada placa contenga una curva de dosis-respuesta de cada fármaco en una matriz bidimensional. Las placas se regresan a la incubadora durante 3-6 antes de evaluar la viabilidad celular utilizando CellTiter-Glo (Promega). La solución CellTiter-Glo se agrega a cada cavidad y se incuba a temperatura ambiente con agitación suave durante 10 minutos. La cantidad de luminiscencia se determina utilizando una lectora de placas SpectraMax (Molecular Devices). Se calcula el grado de inhibición de crecimiento obtenido con cada combinación y se resalta la actividad de combinación utilizando el modelo de aditividad de Loewe.

Ejemplo 21: Estudios de combinación de fármaco *in vivo* en células L3.3

Se cultivan células L3.3 pancreáticas en medio DMEM que contiene 10% de suero fetal de bovino inactivado por calor hasta el momento de implantación. Ratones desnudos Foxn1 de género femenino (Harlan Laboratories) se implantan por vía subcutánea con 3×10^6 células en DMEM libre de FBS. El volumen total de inyección que contiene células en suspensión es de 100 µl. 12 días después de la implantación de células, los animales se enrolan en el estudio de eficacia con un volumen de tumor promedio de aproximadamente 100 mm³ para todos los grupos. En general, se enrola un total de 8 animales por grupo en los estudios. Los animales se excluyen del enrolamiento si éstos presentan características de crecimiento de tumor inusuales antes que se enrolen.

Los animales se dosifican por vía intravenosa con MOR10703 mediante inyección en la vena lateral de la cola en un programa de 20 mg/kg, cada tercer día por todo lo que dure el estudio (14 días bajo tratamiento). Erlotinib se dosifica a 50 mg/kg (PO) en un programa diario ya sea como un agente individual o en combinación con MOR10703. El volumen de tumor y los valores T/C se calculan como se detalló previamente.

Resultados y discusión

Colectivamente, estos resultados muestran que una clase de anticuerpos ligan residuos de aminoácido dentro del dominio 2 y el dominio 4 de un epítipo conformacional de HER3 y estabilizan a HER3 en una conformación inactiva o cerrada. La unión de estos anticuerpos inhibe tanto la señalización dependiente de ligando como la señalización independiente de ligando. Estos anticuerpos también son capaces de unirse en forma concurrente con un ligando de HER3.

(i) Determinación de afinidad

La afinidad del anticuerpo se determina mediante titulación en equilibrio en solución (SET) como se describió anteriormente. Los resultados se presentan en forma resumida en la Tabla 9 y las curvas de titulación de ejemplo para MOR10701 están contenidas en la Figura 1. Los datos indican que se identificó un número de anticuerpos que ligan fuertemente a HER3 de humano, de cinomolgo, de rata y de muido.

50

TABLA 9

Valores de K_D de IgGs anti-HER3 según se determina mediante titulación en equilibrio en solución (SET). Hu (humano), Cy (Cinomolgo), Mu (múrido) y ra (rata)

MOR#	SET K_D (pM)			
	hu HER3- Marca	cy HER3- Marca	mu HER3- Marca	ra HER3-Marca
09823	9	4	2	11
09824	3	3	2	7
09825	25	56	24	96
09974	350	200	120	n.d.
10701	4	4	6	10
10702	3	3	5	6
10703	26	23	20	40
12609	10	n.d	n.d	n.d
12610	37	n.d	n.d	n.d
10703 N52S	57	n.d	n.d	n.d
10703 N52G	60	n.d	n.d	n.d
10703_A50V_N52S	16	n.d	n.d	n.d
10703_A50V_N52G	22	n.d	n.d	n.d
10701 R55G	18	n.d	n.d	n.d
10701 R55K	11	n.d	n.d	n.d

5 (ii) Determinación de CE50 en célula SK-Br-3

La capacidad de los anticuerpos identificados para unirse a células que expresan HER3 se determina calculando los valores de CE_{50} para su unión a la línea de célula amplificada con *HER2*, SK-Br-3 (véase Figura 2 y Tabla 10).

TABLA 10

10 Valores de CE_{50} de FACS de IgG anti-HER3 en células SK-Br-3. n.d. (no determinado)

MOR#	SK-Br-3 FACS CE_{50} (pM)
09823	630
09824	324
09825	839
09974	n.d.
10701	n.d.

MOR#	SK-Br-3 FACS CE50 (pM)
10702	n.d.
10703	2454

(iii) Unión al dominio de HER3

Un subconjunto de anticuerpos anti-HER3 se caracteriza respecto a su capacidad para ligar los diversos dominios extracelulares de HER3 de humano en una prueba ELISA. Para lograr esto, el dominio extracelular de HER3 se divide en sus cuatro dominios constitutivos y se clonan, se expresan y purifican varias combinaciones de dichos dominios como proteínas independientes como se describió anteriormente. Utilizando esta estrategia, se generan exitosamente los siguientes dominios como proteínas solubles: dominios 1 y 2 (D1-2), dominio 2 (D2), dominios 3 y 4 (D3-4) y dominio 4 (D4). También se prueban un número de anticuerpos de ratón anti-HER3 de humano generados internamente (8D7, 1F5 y 8P2) como controles positivos para demostrar la integridad de cada dominio aislado.

Como se muestra en la Figura 3 se observa que tanto MOR09823 como MOR09825 ligan exitosamente el dominio extracelular de HER3, pero se observa poca unión a los dominios aislados en esta prueba con estos anticuerpos. Existen varias posibles explicaciones para este patrón de unión:

a) MOR09823 y MOR09825 pueden ligar un epítipo lineal que abarca un límite de dominio de esta manera parte del epítipo de unión se habría perdido cuando los dominios se expresan como proteínas aisladas.

b) MOR09823 y MOR09825 pueden ligar un epítipo no lineal que sirve de puente a dominios múltiples. Por consiguiente, la separación de HER3 en sus unidades componentes habría destruido el sitio de unión.

c) La forma/conformación de HER3 podría ser un componente de la unión de MOR09823 y MOR09825 a HER3 de modo tal que solamente el dominio extracelular de longitud completa de HER3 es capaz de adoptar esta forma/conformación mientras que los dominios aislados no pueden asumir completamente esta conformación.

(vi) Mapeo del epítipo de HER3 utilizando espectrometría de masas con intercambio de hidrógeno/deuterio

El epítipo de HER3 se explora adicionalmente mediante análisis HDX-MS de ECD de HER3 en presencia y ausencia de versiones Fab de MOR09823, MOR09824, MOR09825 y MOR09974. La Figura 4A muestra que en ausencia de Fab unido, aproximadamente 69% de la secuencia ECD de HER3 fue cubierta por lo menos por un péptido. Los espacios en la cobertura podrían deberse a glucosilación de residuos dentro de estas regiones o reducción insuficiente de los puentes de disulfuro en las regiones ricas en cisteína, lo cual es particularmente evidente en el dominio 2. Como un aspecto interesante, aunque cada Fab produce patrones de protección individuales, una región de protección fuerte se observó consistentemente con MOR09823, MOR09824, MOR09825 y MOR09974 (véase Figura 4B) lo que indica que esta familia altamente relacionada de anticuerpos ligan a HER3 en una manera idéntica. La protección más fuerte se observó para los residuos 269-286 del dominio 2 (TFQLEPNPHTKYQYGGVC) (SEQ ID NO: 146) lo que indica que los residuos en esta vecindad pueden ser importantes para unión del mAb. El mapeo de los residuos protegidos con Fab sobre la estructura cristalina de HER3 publicada (Cho & Leahy, (2002) Science 297:1330-1333) resalta que los residuos 269-286 están dentro y proximales a un asa de horquilla β funcionalmente importante dentro del dominio 2 (véase Figura 4C).

(vii) Estructura del cristal HER3/MOR09823

Se resuelve la estructura de cristal de rayos x con resolución a 3.2 Å del fragmento Fab de MOR09823 unido al dominio extracelular de HER3 para definir adicionalmente al epítipo de HER3 que es reconocido por esta familia de anticuerpos relacionados (véase Figura 5A). Además, se resuelve la estructura a 3.4 Å del fragmento Fab de MOR09825 unido a HER3 de humano. Tanto en la estructura de cristal de MOR09823/HER3 como en la estructura de cristal de MOR09825/HER3, HER3 está en la conformación fija (inactiva) (véase Figura 5A, B, C y D). Esta conformación se caracteriza por una interfaz de interacción significativa entre los dominios 2 y 4 mediada por un asa de dimerización de horquilla β en el dominio 2. La conformación observada de HER3 es similar a la previamente descrita por Cho *et al.*, (Cho & Leahy, (2002), Science 297:1330-1333) quienes publicaron la estructura de cristal del dominio extracelular de HER3 en ausencia de neuregulina. Debido a que

neuregulina puede activar a HER3, se presume que la conformación fija de HER3 es inactiva. También se han observado conformaciones fijas similares cuando se cristalizan los miembros HER4 de la familia de EGFR relacionada (Bouyain et al., 2005 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 102:15024-15029) y HER1 (Ferguson et al., (2003) Molec. Cell 11:507-517).

5 Las relaciones espaciales entre los dominios 1 a 4 de HER3 en el estado inactivo (fijo) son significativamente diferentes de aquellas del estado extendido (activo). Este descubrimiento se basa en las estructuras de cristal de los miembros HER2 de la familia de EGFR relacionada y HER1 unido al ligando (Cho et al., (2003) Nature 421:756-760; Ogiso et al., (2002) Cell 110:775-787; Garrett et al., (2002) Cell 110:763-773) de las cuales ambas
 10 están en el estado extendido (activo). En el estado extendido, el asa de dimerización de la horquilla β del dominio 2 se libera de su interacción inhibitoria con 4 y de esta manera queda libre para interactuar con sus proteínas compañeras de dimerización. Por lo tanto, el asa de dimerización de horquilla β del dominio 2 es funcionalmente importante tanto para mantener el estado fijo (inactivo) como para mediar la dimerización de los receptores de EGF en el estado extendido, lo que conduce a la activación del dominio de cinasa intracelular. Por lo tanto, las
 15 estructuras de cristal de MOR09823/HER3 y MOR09825/HER3 (véase Figura 5) sugieren que tanto MOR09823 como MOR09825 funcionan mediante estabilización de la conformación inactiva de HER3.

La estructura de cristal también revela que el epítipo de HER3 reconocido tanto por MOR09823 como por MOR09825 es un epítipo no lineal que incluye residuos provenientes de ambos dominios 2 y 4 (véase Figura 5C y D, Tablas 11, 12, 13 y 14). Por lo tanto, el epítipo de HER3 reconocido por esta familia de anticuerpos altamente relacionados se puede definir como:

20 Residuos del dominio 2: 265-277, 315

Residuos del dominio 4: 571, 582-584, 596-597, 600-602, 609-615

La unión de ambos dominios 2 y 4 por parte de MOR09823 o MOR09825 por consiguiente, podría estabilizar la conformación fija de HER3 antagonizando de esta manera su capacidad para señalizar.

25 El modo de unión de MOR09823/MOR09825 observado en la estructura de cristal es consistente con los estudios de mapeo de epítipo de los inventores. Específicamente, los experimentos de unión de dominio con ELISA demuestran que las afinidades de MOR09823 y MOR09825 son significativamente mayores para la proteína extracelular HER3 intacta que para cualquiera de los dominios aislados (por ejemplo, los fragmentos D1, D1-D1, D3, o D3-D4) (véase Figura 3). Esto también es consistente con los datos de HDX-MS para HER3 (véase Figura 4B), los cuales identifican a la horquilla β del dominio 2 como parte del epítipo de reconocimiento del anticuerpo. Por último, ambas estructuras de cristal indican que la superficie de unión a ligando de HER3, la cual ha sido mapeada mediante analogía con HER1 hasta los dominios 1 y 3 (Ogiso et al., (2002) Cell, 110:775-787; Garrett et al., (2002) Cell, 110:763-773) no es ocluida por la unión a cualquiera de MOR09823 o MOR09825 (véase Figura 5B). Esto es consistente con el descubrimiento de los inventores de que ninguno de MOR09823 o MOR09825 bloquea la unión de neuregulina a las células MCF7 (véase Figura 9) y que los
 30 complejos HER3/MOR09823 se pueden unir neuregulina inmovilizada en estudios con biacore (véase Figura 10).

40 TABLA 11: Interacciones entre la cadena pesada de Fab de MOR09823 y HER3 de humano. Los residuos de VH de Fab se numeran tomando como base su secuencia de aminoácido lineal (SEQ ID NO: 15). Los residuos de HER3 se numeran tomando como base NP_001973. Los residuos de HER3 mostrados tienen por lo menos un átomo dentro de 5Å de un átomo en el Fab de MOR09823.

MOR09823 Fab			HER3 de humano		
Residuo	Número	Cadena	Residuo	Número	Dominio
Ser	30	VH	Pro	276	2
Ser	31	VH	Pro	274	2
			Asn	275	2

ES 2 620 255 T3

			Pro	276	2
Tyr	32	VH	Pro	276	2
			His	277	2
Ala	33	VH	Asn	266	2
			Leu	268	2
Ser	35	VH	Leu	268	2
Val	50	VH	Leu	268	2
			Thr	269	2
Gly	52	VH	Glu	273	2
			Thr	269	2
Ala	53	VH	Glu	273	2
			Pro	274	2
Val	54	VH	Glu	273	2
Tyr	58	VH	Pro	583	4
			Asp	571	4
			His	584	4
			Thr	269	2
			Gln	271	2
Asn	73	VH	Asn	315	2
Ser	74	VH	Asn	315	2
Trp	98	VH	Leu	268	2
			Lys	267	2

ES 2 620 255 T3

			Asn	266	2
Asp	100	VH	Ala	596	4
			Lys	597	4
			Pro	276	2
			His	277	2
Glu	101	VH	Lys	267	2
			Lys	597	4
Phe	103	VH	Leu	268	2

TABLA 12: Interacciones entre la cadena ligera de Fab de MOR09823 y HER3 de humano. Los residuos de VL de Fab se numeran tomando como base su secuencia de aminoácido lineal (SEQ ID NO: 14). Los residuos de HER3 se numeran tomando como base NP_001973. Los residuos de HER3 mostrados tienen por lo menos un átomo dentro de 5Å de un átomo en el Fab de MOR09823.

5

MOR09823 Fab			HER3 de humano		
Residuo	Número	Cadena	Residuo	Número	Dominio
Gln	27	VL	Arg	611	4
			Glu	609	4
Gly	28	VL	Arg	611	4
			Pro	612	4
Ile	29	VL	Pro	612	4
Ser	30	VL	Pro	612	4
			Cys	613	4
			His	614	4
			Glu	615	4

ES 2 620 255 T3

Asn	31	VL	Glu	615	4
			Cys	613	4
Trp	32	VL	Lys	267	2
			Tyr	265	2
			Pro	612	4
			Cys	613	4
			Ile	600	4
			Lys	602	4
Tyr	49	VL	Lys	597	4
Gly	66	VL	Glu	615	4
Ser	67	VL	His	614	4
			Glu	615	4
Gln	89	VL	Leu	268	2
Tyr	91	VL	Lys	267	2
			Leu	268	2
			Phe	270	2
Ser	92	VL	Phe	270	2
			Lys	602	4
			Pro	612	4
Ser	93	VL	Phe	270	2
			Glu	609	4
Phe	94	VL	Phe	270	2

ES 2 620 255 T3

			Leu	268	2
			Gly	582	4
			Pro	583	4
Thr	96	VL	Leu	268	2

TABLA 13: Interacciones entre la cadena pesada de Fab de MOR09825 y HER3 de humano. Los residuos de VH de Fab se numeran tomando como base su secuencia de aminoácido lineal (SEQ ID NO: 51). Los residuos de HER3 se numeran tomando como base NP_001973. Los residuos de HER3 mostrados tienen por lo menos un átomo dentro de 5Å de un átomo en el Fab de MOR09825.

5

MOR09825 Fab			HER3 de humano		
Residuo	Número	Cadena	Residuo	Número	Dominio
Ser	30	VH	Asn	315	2
Ser	31	VH	Pro	274	2
			Pro	276	2
Tyr	32	VH	Pro	276	2
			His	277	2
Ala	33	VH	Asn	266	2
			Thr	269	2
Ser	35	VH	Leu	268	2
Trp	47	VH	Leu	268	2
Ala	50	VH	Leu	268	2
Asn	52	VH	Glu	273	2
			Gln	271	2
			Thr	269	2

ES 2 620 255 T3

Ser	53	VH	Glu	273	2
			Pro	274	2
Gln	54	VH	Glu	273	2
			Pro	274	2
Ser	57	VH	Gln	271	2
Tyr	59	VH	Pro	583	4
			Asp	571	4
			His	584	4
			Thr	269	2
			Gln	271	2
Asn	74	VH	Asn	315	2
Trp	99	VH	Leu	268	2
			Lys	267	2
			Asn	266	2
Asp	101	VH	Ala	596	4
			Lys	597	4
			Pro	276	2
			His	277	2
Glu	102	VH	Lys	267	2
			Lys	597	4
Phe	104	VH	Leu	268	2

ES 2 620 255 T3

TABLA 14: Interacciones entre la cadena ligera de Fab de MOR09825 y HER3 de humano. Los residuos de VL de Fab se numeran tomando como base su secuencia de aminoácido lineal (SEQ ID NO: 50). Los residuos de HER3 se numeran tomando como base NP_001973. Los residuos de HER3 mostrados tienen por lo menos un átomo dentro de 5Å de un átomo en el Fab de MOR09825.

MOR09825 Fab			HER3 de humano		
Residuo	Número	Cadena	Residuo	Número	Dominio
Gln	27	VL	Arg	611	4
Gly	28	VL	Arg	611	4
			Pro	612	4
Ile	29	VL	Pro	612	4
Ser	30	VL	Pro	612	4
			Cys	613	4
			His	614	4
			Glu	615	4
Asn	31	VL	Glu	615	4
			His	614	4
			Cys	613	4
Trp	32	VL	Lys	267	2
			Tyr	265	2
			Pro	612	4
			Cys	613	4
			Ile	600	4
			Lys	602	4
Tyr	49	VL	Lys	597	4

ES 2 620 255 T3

Gly	66	VL	Glu	615	4
Ser	67	VL	His	614	4
			Glu	615	4
Gln	89	VL	Leu	268	2
Tyr	91	VL	Lys	267	2
			Leu	268	2
			Phe	270	2
Ser	92	VL	Phe	270	2
			Lys	602	4
			Pro	612	4
			Arg	611	4
Ser	93	VL	Phe	270	2
			Glu	609	4
Phe	94	VL	Phe	270	2
			Gly	582	4
			Pro	583	4
Thr	96	VL	Leu	268	2

La inspección visual de las estructuras de cristal de MOR09823/MOR09825 resalta que los residuos Lys267 y Leu268 de HER3 forman interacciones múltiples con varias CDRs del anticuerpo lo que sugiere que éstos pueden ser importantes para la unión del anticuerpo. Por consiguiente, Lys267 y/o Leu268 se mutan a alanina, expresan y las proteínas recombinantes resultantes se purifican con el fin de evaluar su impacto sobre la unión del anticuerpo. Las pruebas de unión ELISA indican que la mutación de cualquiera de Lys267 o Leu268 elimina la unión de MOR10703 a HER3 (Figura 5F) lo que sugiere que ambos residuos son una parte integral del epítipo de HER3 y por lo tanto apoyan las interacciones propuestas entre MOR09823/MOR09825 y HER3.

5

(viii) Inhibición de la señalización celular

10 Para determinar el efecto de los anticuerpos anti-HER3 sobre la actividad de HER3 dependiente del ligando se

incubaban células MCF7 con IgG antes de la estimulación con neuregulina. Las curvas de inhibición de ejemplo se ilustran en la Figura 6A y se presentan en forma resumida en la Tabla 15. También se estudia el efecto de los anticuerpos anti-HER3 sobre la activación de HER3 mediada por HER2 utilizando la línea celular SK-Br-3 amplificada con HER2 (Figura 6B y Tabla 15).

5

TABLA 15

Cl₅₀ de pHER3 y valores del grado de inhibición de IgG anti-HER3 en células MCF7, y SK-Br-3

MOR#	MCF7 pHER3		SK-Br-3 pHER3	
	Cl ₅₀ (pM)	% de inhibición	Cl ₅₀ (pM)	% de inhibición
09823	181	89	56	59
09824	103	91	110	64
09825	399	80	169	66
09974	3066	69	1928	67
10701	n.d.	n.d.	370	74
10702	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
10703	333	80	167	69
12609	5	86	241	71
12610	126	84	192	75

Para determinar si la inhibición de la actividad de HER3 impacta Akt de señalización celular corriente abajo, también se mide la fosforilación en células amplificadas con HER2 después del tratamiento con anticuerpos anti-HER3 (véase Figura 7 y Tabla 16).

10

TABLA 16

Cl₅₀ de pAkt (S⁴⁷³) y valores del grado de inhibición de IgG anti-HER3 en células SK-Br-3 BT-474 y MCF7

MOR#	SK-Br-3 pAkt		BT-474 pAkt	MCF7 pAkt	
	Cl ₅₀ (pM)	% de inhibición	% de inhibición	Cl ₅₀ (pM)	% de inhibición
09823	55	92	57	n.d.	n.d.
09824	62	93	46	n.d.	n.d.

09825	156	91	69	294	79
09974	814	85	n.d.	n.d.	n.d.
10701	n.d.	n.d.	59	n.d.	n.d.
10702	n.d.	n.d.	55	n.d.	n.d.
10703	70	89	62	449	79

En resumen, cada uno de MOR09823, MOR09824, MOR09825, MOR09974, MOR10701, MOR10702 MOR10703, MOR12609 y MOR12610 es capaz de inhibir la actividad de HER3 celular tanto en una manera dependiente del ligando como en una manera independiente del ligando.

5 (ix) Inhibición de proliferación

Debido a que MOR09823, MOR09824, MOR09825, MOR09974, MOR10701, MOR10702 y MOR10703 inhiben todos la actividad de HER3 y la señalización corriente abajo, éstos se analizan respecto a su capacidad para bloquear el crecimiento celular in vitro dependiente e independiente del ligando (Los datos de ejemplo se muestran en la Figura 8 y se presentan en forma resumida en la Tabla 17). Todos los anticuerpos anti-HER3 analizados fueron inhibidores efectivos de la proliferación celular.

10

TABLA 17

Inhibición de proliferación después de tratamiento con 10 µg/ml de IgG anti-HER3 en células SK-Br-3, BT-474 y MCF7.

MOR#	% de Inhibición		
	SK-Br-3	BT-474	MCF7
09823	39	39.8	82
09824	33	36.8	82
09825	41	37.2	63
09974	35	n.d.	20
10701	n.d.	43.6	n.d.
10702	n.d.	43.8	n.d.
10703	35	41.6	81

15 (x) Evaluación del bloqueo del ligando

Se analiza la capacidad de los anticuerpos anti-HER3 descritos para bloquear la unión al ligando examinando

la unión de neuregulina células MCF7 previamente tratadas con cualquiera de MOR09823 o MOR09825. La presencia de cualquiera de MOR09823 o MOR09825 no tuvo efecto significativo sobre la capacidad de neuregulina para unirse a células MCF7 mientras que el control positivo utilizado en el experimento (Mab3481) puede interferir profundamente con la unión de neuregulina (véase Figura 9). Estos resultados son consistentes con la estructura de cristal ya que MOR09823 interactúa con los dominios 2 y 4 aunque se tiene la hipótesis que los puntos de contacto principales para la interacción de HER3 con neuregulina están principalmente agrupados dentro de los dominios 1 y 3. Dado que neuregulina puede unirse a la conformación inactiva de HER3 (Kani et al., (2005) Biochemistry 44: 15842-15857) es probable que MOR09823 y MOR09825 funcionen evitando los reacomodos de dominio de HER3 necesarios para la señalización o interfiriendo con la dimerización del receptor.

(xi) Evaluación (bioquímica) el bloqueo del ligando

Para explorar si MOR09823 y neuregulina pueden o no ligar a HER3 en forma concurrente, se establece una prueba bioquímica utilizando tecnología Biacore™. Los análisis de interacción se efectúan capturando neuregulina conjugada con biotina sobre la superficie de un chip detector Biacore™ CAP (GE Healthcare) utilizando un estuche "Biotin CAPture" (GE Healthcare). Los complejos de HER3 se generan incubando HER3-Fc de humano con concentraciones crecientes de cualquiera de MOR09823, 105.5 (Thermo Scientific) o IgG de humano. Los complejos HER3/anticuerpo preformados se inyectan sobre las superficies de referencia y activa y se observa la interacción de HER3 con neuregulina.

La IgG de control no tiene efecto sobre la formación del complejo HER3/neuregulina mientras que se observa que 105.5 inhibe de manera significativa la capacidad de HER3 para ligar a neuregulina lo que confirma su descripción como un anticuerpo bloqueador del ligando (Figura 10). En contraste los complejos HER3/MOR09823 fueron capaces de ligar a neuregulina lo que demuestra que MOR09823 no evita la unión al ligando. Como un aspecto interesante, se observó de manera exclusiva un incremento dependiente de la dosis en los valores de UR cuando se inyectaron los complejos MOR09823/HER3. Estos datos indican que se genera complejo trimérico que contiene neuregulina, HER3 y MOR09823 sobre la superficie del chip. La capacidad de formarse de este complejo trimérico es predicha por la estructura de cristal de HER3/MOR09823 ya que la unión de MOR09823 no ocluye el sitio de unión a ligando de HER3 lo que sugiere que las uniones de neuregulina y MOR09823 no son mutuamente excluyentes.

En otra realización, el anticuerpo o fragmento del mismo se une tanto al dominio 2 como al dominio 4 de HER3 y sin bloquear la unión concurrente de un ligando de HER3 tal como neuregulina. Aunque no se requiere proveer una teoría, es posible que el anticuerpo o fragmento del mismo que se une tanto al dominio 2 como al dominio 4 de HER3, mantenga a HER3 en una conformación inactiva sin bloqueo del sitio de unión a ligando en HER3. Por lo tanto un ligando de HER3 (por ejemplo, neuregulina) se puede unir a HER3 al mismo tiempo que el anticuerpo.

Los anticuerpos de la divulgación o fragmentos del mismo inhiben tanto la activación dependiente del ligando como la activación independiente de ligando de HER3 sin evitar la unión de ligando. Esto se considera conveniente por las siguientes razones:

(i) El anticuerpo terapéutico podría tener utilidad clínica en un amplio espectro de tumores que es la de un anticuerpo que elige como blanco un mecanismo individual de activación de HER3 (es decir dependiente del ligando o independiente del ligando) ya que tipos distintos de tumores son controlados por cada mecanismo.

(ii) El anticuerpo terapéutico podría ser eficaz en tipos de tumores en los cuales están implicados simultáneamente ambos mecanismos de activación de HER3. Un anticuerpo que elige como blanco un mecanismo individual de activación de HER3 (es decir dependiente del ligando o independiente del ligando) podría desplegar poca o ninguna eficacia en estos tipos de tumor

(iii) La eficacia de un anticuerpo que inhibe la activación dependiente del ligando de HER3 sin evitar la unión al ligando tendría menos probabilidad de ser afectado de manera adversa por concentraciones crecientes del ligando. Esto se traduciría ya sea en eficacia incrementada en un tipo de tumor controlado por concentraciones muy altas de ligando de HER3 o una susceptibilidad de resistencia a fármaco reducida en donde la resistencia es mediada por regulación positiva de los ligandos de HER3.

(iv) Un anticuerpo que inhiba la activación de HER3 mediante estabilización de la forma inactiva sería menos propenso a resistencia a fármaco controlada por mecanismos alternativos de activación de HER3.

Por consiguiente, los anticuerpos de la divulgación se pueden utilizar para tratar condiciones en las cuales los anticuerpos terapéuticos existentes son clínicamente inefectivos.

(xii) Inhibición *in vivo* de actividad de HER3 y efecto sobre el crecimiento del tumor

Para determinar la actividad *in vivo* de los anticuerpos anti-HER3 descritos, se prueba MOR09823 en modelos tanto de tumor BxPC-3 como de tumor BT-474. Se demuestra que MOR09823 inhibe la actividad de HER3 como queda demostrado por una reducción significativa en los niveles de pHER3 del tumor (Figura 11). La señalización corriente debajo de HER3 es inhibida en forma similar como se demuestra mediante niveles reducidos de pAkt tanto en BxPC-3 como en BT-474 (Figura 11). En un estudio de eficacia de BT-474 controlado por HER2, el tratamiento repetido con MOR10701 produce un 74% de inhibición del crecimiento del tumor (véase Figura 12A) mientras que MOR10703 produce 83% de inhibición. En el modelo de crecimiento de tumor BxPC3, tanto MOR10701 como MOR10703 inhibieron de manera muy efectiva el crecimiento de tumor controlado por ligando (véase Figura 13).

(xiii) Combinaciones de fármaco *in vitro* e impacto sobre el crecimiento celular

Debido a que el crecimiento de célula tumoral es frecuentemente controlado por rutas de señalización múltiples los inventores evaluaron si las combinaciones de MOR09823 o MOR10703 con varios agentes dirigidos podría ser o no de beneficio para bloquear la proliferación celular. Los agentes dirigidos elegidos inhiben principalmente HER2 (trastuzumab, lapatinib) EGFR (cetuximab, erlotinib), PI3K/mTOR (BEZ235), PI3K (BKM120), PIK3CA (BYL719) y mTOR (RAD001) ya que estos objetivos están comúnmente activados en los tumores humanos. El análisis de isoblograma (véase Figura 14) indica que MOR09823 y MOR10703 despliegan combinaciones de fármaco sinergistas con trastuzumab, lapatinib, erlotinib, cetuximab, BEZ235, BKM120, BYL719 y RAD001. Estos datos sugieren que la inhibición de la señalización de HER3 es de beneficio particular para inhibidores que eligen como blanco las tirosina cinasas de receptor o la ruta de señalización de PI3K.

(xiv) Combinaciones de fármaco y MOR10703 *in vivo*

Debido a la inhibición de HER3 combinada con agentes dirigidos a tirosina cinasa de receptor *in vitro*, los inventores evaluaron el impacto de cualquiera de MOR10701 o MOR10703 en combinación con trastuzumab y erlotinib *in vivo*. En xenoinjertos de BT-474 (véase Figura 15A), la combinación de cualquiera de MOR10701 o MOR10703 (20 mg/kg) con una dosis sub-óptima de trastuzumab (1 mg/kg) fue suficiente para inducir regresiones de tumor (% de T/C= -50 y -37 respectivamente). En xenoinjertos de L3.3 pancreáticos, la combinación de MOR10703 (20 mg/kg) con erlotinib (50 mg/kg) diariamente dio como resultado estasis del tumor (% de T/C= 3, véase Figura 15B). En ambos modelos, la combinación de dos fármacos fue significativamente más eficaz que cualquier fármaco sólo apoyando por lo tanto el descubrimiento anterior *in vitro* del beneficio de combina anticuerpos dirigidos a HER3 con agentes dirigidos a ErbB.

En resumen, la capacidad única de esta familia de anticuerpos para estabilizar la conformación inactiva de HER3 da como resultado eficacia significativa *in vivo* en modelos en los cuales HER3 es activada ya sea en una manera dependiente del ligando o en una manera independiente del ligando. Asimismo, la inhibición de HER3 por esta familia de anticuerpos parece ser benéfica en combinación con una amplia variedad de terapias dirigidas.

Equivalentes

La anterior descripción escrita se considera suficiente para permitir que el experto en la técnica practique la invención. La descripción anterior y los ejemplos presentan en detalle ciertas realizaciones preferidas de la invención y describen el mejor modo contemplado por los inventores. Se apreciará, sin embargo, que no importa qué tan detallada aparezca la descripción en el texto, la invención se puede practicar en muchas formas y la invención debe ser considerada de conformidad con las reivindicaciones anexas y cualesquiera equivalentes de las mismas.

Listado de secuencias

<110> Novartis AG GARNER, et al., Andrew

<120> ANTICUERPOS PARA EL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO 3 (HER3)

<130> 54345

<160> 494

<170> PatentIn versión 3.3

ES 2 620 255 T3

<210> 1
 <211> 1342
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapien
 <400> 1

Met Arg Ala Asn Asp Ala Leu Gln Val Leu Gly Leu Leu Phe Ser Leu
 1 5 10 15

Ala Arg Gly Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr
 10 20 25 30

Leu Asn Gly Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr
 35 40 45

Leu Tyr Lys Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu
 50 55 60

15 Ile Val Leu Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile
 65 70 75 80

Arg Glu Val Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr
 85 90 95

20 Leu Pro Leu Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp
 100 105 110

Gly Lys Phe Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser
 115 120 125

His Ala Leu Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ser
 25 130 135 140

Gly Gly Val Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr
 145 150 155 160

ES 2 620 255 T3

Ile Asp Trp Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp Ala Glu Ile Val Val
 165 170 175

Lys Asp Asn Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly
 180 185 190

5 Arg Cys Trp Gly Pro Gly Ser Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr
 195 200 205

Ile Cys Ala Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn
 210 215 220

Gln Cys Cys His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp
 10 225 230 235 240

Thr Asp Cys Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val
 245 250 255

Pro Arg Cys Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu
 260 265 270

15

Glu Pro Asn Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala
 275 280 285

Ser Cys Pro His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Ser Cys Val Arg Ala
 290 295 300

20 Cys Pro Pro Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys
 305 310 315 320

Glu Pro Cys Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys Glu Gly Thr Gly Ser
 325 330 335

Gly Ser Arg Phe Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn Ile Asp Gly Phe Val
 25 340 345 350

Asn Cys Thr Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe Leu Ile Thr Gly Leu
 355 360 365

ES 2 620 255 T3

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

ES 2 620 255 T3

Ala His Phe Arg Asp Gly Pro His Cys Val Ser Ser Cys Pro His Gly
580 585 590

Val Leu Gly Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr Pro Asp Val Gln Asn
595 600 605

5 Glu Cys Arg Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln Gly Cys Lys Gly Pro
610 615 620

Glu Leu Gln Asp Cys Leu Gly Gln Thr Leu Val Leu Ile Gly Lys Thr
625 630 635 640

His Leu Thr Met Ala Leu Thr Val Ile Ala Gly Leu Val Val Ile Phe
10 645 650 655

Met Met Leu Gly Gly Thr Phe Leu Tyr Trp Arg Gly Arg Arg Ile Gln
660 665 670

Asn Lys Arg Ala Met Arg Arg Tyr Leu Glu Arg Gly Glu Ser Ile Glu
15 675 680 685

Pro Leu Asp Pro Ser Glu Lys Ala Asn Lys Val Leu Ala Arg Ile Phe
690 695 700

Lys Glu Thr Glu Leu Arg Lys Leu Lys Val Leu Gly Ser Gly Val Phe
705 710 715 720

20 Gly Thr Val His Lys Gly Val Trp Ile Pro Glu Gly Glu Ser Ile Lys
725 730 735

Ile Pro Val Cys Ile Lys Val Ile Glu Asp Lys Ser Gly Arg Gln Ser
740 745 750

Phe Gln Ala Val Thr Asp His Met Leu Ala Ile Gly Ser Leu Asp His
25 755 760 765

Ala His Ile Val Arg Leu Leu Gly Leu Cys Pro Gly Ser Ser Leu Gln
770 775 780

ES 2 620 255 T3

	His Gly Leu Thr Asn Lys Lys Leu	Glu Glu Val Glu Leu	Glu Pro Glu
	995	1000	1005
	Leu Asp Leu Asp Leu Asp Leu	Glu Ala Glu Glu Asp	Asn Leu Ala
	1010	1015	1020
5	Thr Thr Thr Leu Gly Ser Ala	Leu Ser Leu Pro Val	Gly Thr Leu
	1025	1030	1035
	Asn Arg Pro Arg Gly Ser Gln	Ser Leu Leu Ser Pro	Ser Ser Gly
	1040	1045	1050
10	Tyr Met Pro Met Asn Gln Gly	Asn Leu Gly Glu Ser	Cys Gln Glu
	1055	1060	1065
	Ser Ala Val Ser Gly Ser Ser	Glu Arg Cys Pro Arg	Pro Val Ser
	1070	1075	1080
	Leu His Pro Met Pro Arg Gly	Cys Leu Ala Ser Glu	Ser Ser Glu
15	1085	1090	1095
	Gly His Val Thr Gly Ser Glu	Ala Glu Leu Gln Glu	Lys Val Ser
	1100	1105	1110
	Met Cys Arg Ser Arg Ser Arg	Ser Arg Ser Pro Arg	Pro Arg Gly
	1115	1120	1125
20	Asp Ser Ala Tyr His Ser Gln	Arg His Ser Leu Leu	Thr Pro Val
	1130	1135	1140
	Thr Pro Leu Ser Pro Pro Gly	Leu Glu Glu Glu Asp	Val Asn Gly
	1145	1150	1155
	Tyr Val Met Pro Asp Thr His	Leu Lys Gly Thr Pro	Ser Ser Arg
25	1160	1165	1170
	Glu Gly Thr Leu Ser Ser Val	Gly Leu Ser Ser Val	Leu Gly Thr
	1175	1180	1185

ES 2 620 255 T3

	Glu Glu	Glu Asp	Glu Asp	Glu	Glu Tyr	Glu Tyr	Met	Asn Arg	Arg		
	1190			1195			1200				
	Arg Arg	His Ser	Pro Pro	His	Pro Pro	Arg Pro	Ser	Ser Leu	Glu		
	1205			1210			1215				
5	Glu Leu	Gly Tyr	Glu Tyr	Met	Asp Val	Gly Ser	Asp	Leu Ser	Ala		
	1220			1225			1230				
	Ser Leu	Gly Ser	Thr Gln	Ser	Cys Pro	Leu His	Pro	Val Pro	Ile		
	1235			1240			1245				
	Met Pro	Thr Ala	Gly Thr	Thr	Pro Asp	Glu Asp	Tyr	Glu Tyr	Met		
10	1250			1255			1260				
	Asn Arg	Gln Arg	Asp Gly	Gly	Gly Pro	Gly Gly	Asp	Tyr Ala	Ala		
	1265			1270			1275				
	Met Gly	Ala Cys	Pro Ala	Ser	Glu Gln	Gly Tyr	Glu	Glu Met	Arg		
	1280			1285			1290				
15	Ala Phe	Gln Gly	Pro Gly	His	Gln Ala	Pro His	Val	His Tyr	Ala		
	1295			1300			1305				
	Arg Leu	Lys Thr	Leu Arg	Ser	Leu Glu	Ala Thr	Asp	Ser Ala	Phe		
	1310			1315			1320				
	Asp Asn	Pro Asp	Tyr Trp	His	Ser Arg	Leu Phe	Pro	Lys Ala	Asn		
20	1325			1330			1335				
	Ala Gln	Arg Thr									
	1340										
	<210>	2									
	<211>	5									
25	<212>	PRT									
	<213>	Homo sapien									
	<400>	2									

ES 2 620 255 T3

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 3

<211> 16

5 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 3

Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

10 <210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 4

15 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

1 5

<210> 5

<211> 11

<212> PRT

20 <213> Homo sapien

<400> 5

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 6

25 <211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 6

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

5 <210> 7

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 7

10 Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr

1 5

<210> 8

<211> 7

<212> PRT

15 <213> Homo sapien

<400> 8

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 9

20 <211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 9

Gly Ala Val Gly Arg

25 1 5

<210> 10

<211> 8

ES 2 620 255 T3

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 10

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

5 1 5

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

10 <400> 11

Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

1 5

<210> 12

<211> 3

15 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 12

Gly Ala Ser

1

20 <210> 13

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 13

25 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

1 5

<210> 14

ES 2 620 255 T3

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 14

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

<210> 15

20 <211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 15

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

ES 2 620 255 T3

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 5 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 10 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 16
 <211> 321
 15 <212> ADN
 <213> Homo sapien
 <400> 16
 gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60
 attacctgca gagcgagcca gggatattct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120
 20 ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggg gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180
 cgtttttagcg gctctggatc cggcaactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240
 gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattcttctt ttcctactac ctttggccag 300
 ggtacgaaag ttgaaattaa a 321
 <210> 17
 25 <211> 348
 <212> ADN
 <213> Homo sapien

ES 2 620 255 T3

<400> 17

caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt taccttttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtt actggtgctg ttggtcgtac ttattatcct 180
 5 gattctgtta agggtcgttt taccatttca cgtgataatt cgaaaaacac cctgtatctg 240
 caaatgaaca gcctgcgtgc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg ttgggggtgat 300
 gagggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 18

10 <211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 18

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

ES 2 620 255 T3

100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 5 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 10 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 15 210
 <210> 19
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 20 <400> 19
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 25 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

ES 2 620 255 T3

260 265 270
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 5 290 295 300
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335
 10 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 15 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 20 405 410 415
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 25
 <210> 20
 <211> 5

ES 2 620 255 T3

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 20

Ser Tyr Ala Met Ser

5 1 5

<210> 21

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapien

10

<400> 21

Val Ile Ser Ala Trp Gly His Val Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

15

<210> 22

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapien

20 <400> 22

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

1 5

<210> 23

<211> 11

25 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 23

ES 2 620 255 T3

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 24

5 <211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 24

10 Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 25

<211> 9

<212> PRT

15 <213> Homo sapien

<400> 25

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr

1 5

<210> 26

20 <211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 26

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

25 1 5

<210> 27

<211> 6

ES 2 620 255 T3

<212> PRT
<213> Homo sapien
<400> 27
Ser Ala Trp Gly His Val
5 1 5
<210> 28
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien
10 <400> 28
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5
<210> 29
<211> 7
15 <212> PRT
<213> Homo sapien
<400> 29
Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1 5
20 <210> 30
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapien
<400> 30
25 Gly Ala Ser
1
<210> 31

ES 2 620 255 T3

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 31

5 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

1 5

<210> 32

<211> 107

<212> PRT

10 <213> Homo sapien

<400> 32

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

15 20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

20 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

25 100 105

<210> 33

<211> 117

ES 2 620 255 T3

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 33

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

5 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

10 Ser Val Ile Ser Ala Trp Gly His Val Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

15 85 90 95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

20 <210> 34

<211> 321

<212> ADN

<213> Homo sapien

<400> 34

25 gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60

attacctgca gagcgagcca gggatattct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120

ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180

ES 2 620 255 T3

cgtttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240
gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattcttctt ttctactac ctttggccag 300
ggtacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 35

5 <211> 351

<212> ADN

<213> Homo sapien

<400> 35

caggtgcaat tgggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
10 agctgcgcgg cctccggatt taccttttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaagcc 120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtt atttctgctt ggggtcatgt taagtattat 180
gctgattctg ttaagggctg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttgggggt 300
gatgaggggt ttgatatttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a 351

15

<210> 36

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapien

20 <400> 36

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

25

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

ES 2 620 255 T3

Tyr Gly Ala 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 Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 5 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 10 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 15 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 20 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 37
 <211> 447
 25 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 37

ES 2 620 255 T3

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 5 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Val Ile Ser Ala Trp Gly His Val Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 10 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 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 15 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 20 145 150 155 160
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 25 180 185 190
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205

ES 2 620 255 T3

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 5 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 10 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 15 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 20 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 25 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

ES 2 620 255 T3

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420

425

430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435

440

445

5

<210> 38

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapien

10

<400> 38

Ser Tyr Ala Met Ser

1

5

<210> 39

<211> 17

15

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 39

Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

20

1

5

10

15

Gly

<210> 40

<211> 8

25

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 40

ES 2 620 255 T3

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

1 5

<210> 41

5 <211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 41

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala

10 1 5 10

<210> 42

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

15

<400> 42

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 43

20 <211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 43

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr

25 1 5

<210> 44

<211> 7

ES 2 620 255 T3

<212> PRT
<213> Homo sapien
<400> 44
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
5 1 5
<210> 45
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien
10 <400> 45
Asn Ser Gln Gly Lys Ser
1 5
<210> 46
<211> 8
15 <212> PRT
<213> Homo sapien
<400> 46
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5
20 <210> 47
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien
<400> 47
25 Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1 5
<210> 48

ES 2 620 255 T3

<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapien
<400> 48
5 Gly Ala Ser
1
<210> 49
<211> 6
<212> PRT
10 <213> Homo sapien
<400> 49
Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
1 5
<210> 50
15 <211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapien
<400> 50
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
20 1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
25 Tyr Gly Ala 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 Ser Ser Leu Gln Pro

ES 2 620 255 T3

<211> 321

<212> ADN

<213> Homo sapien

<400> 52

5 gatatccaga tgacccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60
 attacctgca gagcgagcca gggatattct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120
 ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggg gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180
 cgttttagcg gctctggatc cggcaactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240
 gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattcttctt ttcctactac ctttggccag 300
 10 ggtacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 53

<211> 351

<212> ADN

<213> Homo sapien

15 <400> 53

caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccgatt tacctttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtc attaattctc agggtaagtc tacttattat 180
 gctgattctg ttaagggctg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 20 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttggggg 300
 gatgaggggt ttgatatttg gggccaaggc accctgggtga cggttagctc a 351

<210> 54

<211> 214

25 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 54

ES 2 620 255 T3

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 55

<211> 447

5 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 55

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

10 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

15 50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

20 Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

25 130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly

<210> 58

<211> 8

5 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 58

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

1 5

10

<210> 59

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapien

15 <400> 59

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 60

<211> 7

20 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 60

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

25 1 5

<210> 61

<211> 9

ES 2 620 255 T3

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 61

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr

5 1 5

<210> 62

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

10 <400> 62

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 63

<211> 6

15 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 63

Asn Pro Ser Gly Asn Phe

1 5

20 <210> 64

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 64

25 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

1 5

<210> 65

ES 2 620 255 T3

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 65

5 Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

1 5

<210> 66

<211> 3

<212> PRT

10 <213> Homo sapien

<400> 66

Gly Ala Ser

1

<210> 67

15 <211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 67

Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

20 1 5

<210> 68

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapien

25 <400> 68

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

1 5 10 15

ES 2 620 255 T3

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 5 Tyr Gly Ala 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 Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 10 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 69
 <211> 117
 15 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 69
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 20 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Val Ile Asn Pro Ser Gly Asn Phe Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
 25 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

ES 2 620 255 T3

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

85

90

95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100

105

110

5 Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 70

<211> 321

<212> ADN

10 <213> Homo sapien

<400> 70

gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60

attacctgca gagcgagcca gggatattct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120

ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180

15 cgtttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240

gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattcttctt ttcctactac ctttggccag 300

ggtacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 71

<211> 351

20 <212> ADN

<213> Homo sapien

<400> 71

caggtgcaat tgggtgaaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt taccttttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaagcc 120

25 cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtt attaatoctt ctggtaattt tactaattat 180

gctgattctg ttaagggctg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttgggggt 300

ES 2 620 255 T3

gatgagggtt ttgatatttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a

351

<210> 72

<211> 214

5 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 72

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

1 5 10 15

10 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

20 25 30

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

35 40 45

15 Tyr Gly Ala 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 Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

20 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

25 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

ES 2 620 255 T3

100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 5 130 135 140
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160

 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 10 165 170 175
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 15 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 20 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 25 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

ES 2 620 255 T3

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapien

5 <400> 75

Asn Thr Ser Pro Ile Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Gly Ser Val Lys Gly

1

5

10

15

<210> 76

<211> 8

10 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 76

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

1

5

15 <210> 77

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 77

20 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala

1

5

10

<210> 78

<211> 7

<212> PRT

25 <213> Homo sapien

<400> 78

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

ES 2 620 255 T3

1 5
<210> 79
<211> 9
<212> PRT
5 <213> Homo sapien
<400> 79
Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
1 5
<210> 80
10 <211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien
<400> 80
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
15 1 5
<210> 81
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapien
20 <400> 81
Ser Pro Ile Gly Tyr
1 5
<210> 82
<211> 8
25 <212> PRT
<213> Homo sapien

ES 2 620 255 T3

<400> 82

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

1 5

<210> 83

5 <211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 83

Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

10 1 5

<210> 84

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapien

15 <400> 84

Gly Ala Ser

1

<210> 85

<211> 6

20 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 85

Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

1 5

25

<210> 86

<211> 107

ES 2 620 255 T3

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 86

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

5 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

20 25 30

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

35 40 45

10 Tyr Gly Ala 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 Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

15 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 87

20 <211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 87

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

25 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

ES 2 620 255 T3

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Asn Thr Ser Pro Ile Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Gly Ser Val Lys
 50 55 60
 5 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 10 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 88
 <211> 321
 15 <212> ADN
 <213> Homo sapien
 <400> 88
 gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60
 attacctgca gagcgagcca gggatattct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120
 20 ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180
 cgtttttagcg gctctggatc cggcaactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240
 gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattcttctt ttcctactac ctttggccag 300
 ggtacgaaag ttgaaattaa a 321
 <210> 89
 25 <211> 348
 <212> ADN
 <213> Homo sapien

ES 2 620 255 T3

<400> 89
caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
agctgcgcgg cctccggatt tacctttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaagcc 120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcaat acttctccta ttggttatac ttattatgct 180
5 ggttctgtta agggtcgttt taccatttca cgtgataatt cgaaaaacac cctgtatctg 240
caaatgaaca gcctgcgtgc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg ttgggggtgat 300
gagggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 90
<211> 214
10 <212> PRT
<213> Homo sapien
<400> 90
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
15 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
20 50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95
25 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

ES 2 620 255 T3

<210> 93

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapien

5 <400> 93

Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

10 <210> 94

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 94

15 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

1 5

<210> 95

<211> 11

<212> PRT

20 <213> Homo sapien

<400> 95

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 96

25 <211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 96

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 97

5 <211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 97

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr

10 1 5

<210> 98

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

15 <400> 98

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 99

<211> 6

20 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 99

Gly Ala Val Gly Arg Ser

1 5

25 <210> 100

<211> 8

<212> PRT

ES 2 620 255 T3

<213> Homo sapien

<400> 100

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

1 5

5 <210> 101

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

10 <400> 101

Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

1 5

<210> 102

<211> 3

15 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 102

Gly Ala Ser

1

20 <210> 103

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 103

25 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

1 5

<210> 104

ES 2 620 255 T3

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 104

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

<210> 105

20 <211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 105

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

ES 2 620 255 T3

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60
 5 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 10 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 106
 <211> 321
 15 <212> ADN
 <213> Homo sapien
 <400> 106
 gatatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagagtgacc 60
 atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120
 20 ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaagc 180
 agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240
 gaggacttcg ccacctaacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300
 ggcaccaagg tggaaatcaa g 321
 <210> 107
 25 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Homo sapien

ES 2 620 255 T3

<400> 107

gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60
 tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120
 cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtg acaggcgccg tgggcagaag cacctactac 180
 5 cccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
 ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300
 gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctgggtca ccgtcagctc a 351

<210> 108

10 <211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 108

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

ES 2 620 255 T3

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 5 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 10 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 15 <210> 109
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 109
 20 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 25 35 40 45
 Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

ES 2 620 255 T3

260 265 270
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 5 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 10 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 15 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 20 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 <210> 110
 25 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapien

ES 2 620 255 T3

<400> 110

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 111

5 <211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 111

Val Ile Ser Ala Trp Gly His Val Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

10 1 5 10 15

Gly

<210> 112

<211> 8

15 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 112

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

1 5

20 <210> 113

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 113

25 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 114

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 114

5 Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 115

<211> 9

<212> PRT

10 <213> Homo sapien

<400> 115

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr

1 5

<210> 116

15 <211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 116

20 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 117

<211> 6

<212> PRT

25 <213> Homo sapien

<400> 117

Ser Ala Trp Gly His Val

ES 2 620 255 T3

1 5
<210> 118
<211> 8
<212> PRT
5 <213> Homo sapien
<400> 118
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5
<210> 119
10 <211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien
<400> 119
Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
15 1 5
<210> 120
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapien
20 <400> 120
Gly Ala Ser
1
<210> 121
<211> 6
25 <212> PRT
<213> Homo sapien
<400> 121

ES 2 620 255 T3

Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 1 5
 <210> 122
 <211> 107
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 122
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 10 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 15 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 85 90 95
 20 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 123
 <211> 117
 <212> PRT
 25 <213> Homo sapien
 <400> 123
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

ES 2 620 255 T3

<211> 351

<212> ADN

<213> Homo sapien

<400> 125

5 gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60
 tcttgcgccg ccagcggcct caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120
 cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtg atcagcgcct ggggccacgt gaagtactac 180
 gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
 ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300
 10 gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctgggtca ccgtcagctc a 351

<210> 126

<211> 214

<212> PRT

15 <213> Homo sapien

<400> 126

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

ES 2 620 255 T3

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 5 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 10 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 15 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 127
 <211> 447
 20 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 127
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 25 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

ES 2 620 255 T3

245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 5 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 10 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 15 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 20 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 25 435 440 445
 <210> 128
 <211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 128

5 Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 129

<211> 17

<212> PRT

10 <213> Homo sapien

<400> 129

Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

15

<210> 130

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapien

20 <400> 130

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

1 5

<210> 131

<211> 11

25 <212> PRT

<213> Homo sapien

ES 2 620 255 T3

<400> 131

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 132

5 <211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 132

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

10 1 5

<210> 133

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapien

15 <400> 133

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr

1 5

<210> 134

<211> 7

20 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 134

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

25 <210> 135

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 135

Asn Ser Gln Gly Lys Ser

1 5

5 <210> 136

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 136

10 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

1 5

<210> 137

<211> 7

<212> PRT

15 <213> Homo sapien

<400> 137

Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

1 5

<210> 138

20 <211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 138

Gly Ala Ser

25 1

<210> 139

<211> 6

ES 2 620 255 T3

```

<212>  PRT
<213>  Homo sapien
<400>  139
Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
5  1          5
<210>  140
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Homo sapien
10 <400>  140
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1          5          10          15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
          20          25          30
15 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
          35          40          45
Tyr Gly Ala 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 Ser Ser Leu Gln Pro
20 65          70          75          80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
          85          90          95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          100          105
25 <210>  141
<211>  117
<212>  PRT

```

ES 2 620 255 T3

<213> Homo sapien

<400> 141

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

5 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

10 50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

15 Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 142

20 <211> 321

<212> ADN

<213> Homo sapien

<400> 142

gatatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagagtgacc 60

25 atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggatatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaagc 180

agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240

ES 2 620 255 T3

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300
ggcaccaagg tggaaatcaa g 321
<210> 143
<211> 351
5 <212> ADN
<213> Homo sapien
<400> 143
gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60
tcttgcgccg ccagcggcct caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120
10 cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgcc atcaacagcc agggcaagag cacctactac 180
gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300
gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctgggtca ccgtcagctc a 351
<210> 144
15 <211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapien
<400> 144
20 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
25 35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

ES 2 620 255 T3

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95
5 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
10 130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
15 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
20 210
<210> 145
<211> 447
<212> PRT
<213> Homo sapien
25 <400> 145
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

ES 2 620 255 T3

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

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

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

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 15 115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140

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

20 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 25 195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220

ES 2 620 255 T3

	435	440	445
	<210> 146		
	<211> 5		
	<212> PRT		
5	<213> Homo sapien		
	<400> 146		
	Ser Tyr Ala Met Ser		
	1	5	
	<210> 147		
10	<211> 17		
	<212> PRT		
	<213> Homo sapien		
	<400> 147		
	Ala Ile Ser Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys		
15	1	5	10 15
	Gly		
	<210> 148		
	<211> 8		
20	<212> PRT		
	<213> Homo sapien		
	<400> 148		
	Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile		
	1	5	
25	<210> 149		
	<211> 11		
	<212> PRT		

ES 2 620 255 T3

<213> Homo sapien

<400> 149

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala

1 5 10

5 <210> 150

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

10 <400> 150

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 151

15 <211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 151

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr

20 1 5

<210> 152

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

25 <400> 152

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

ES 2 620 255 T3

<210> 153

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapien

5

<400> 153

Ser Ser Gln Gly Lys Ser

1 5

<210> 154

10 <211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 154

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

15 1 5

<210> 155

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

20 <400> 155

Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

1 5

<210> 156

<211> 3

25 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 156

ES 2 620 255 T3

Gly Ala Ser

1

<210> 157

5 <211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 157

Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

10 1 5

<210> 158

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapien

15 <400> 158

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

20 25 30

20 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala 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 Ser Ser Leu Gln Pro

25 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

85 90 95

ES 2 620 255 T3

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 159
 <211> 117
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 159
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 10 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 15 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 20 Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 160
 25 <211> 321
 <212> ADN

ES 2 620 255 T3

<213> Homo sapien
 <400> 160
 gatatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagagtgacc 60
 atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120
 5 ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaagc 180
 agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240
 gaggacttcg ccacctaacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300
 ggcaccaagg tggaaatcaa g 321
 <210> 161
 10 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Homo sapien
 <400> 161
 gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60
 15 tcttgcgccc ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120
 cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgcc atcagcagcc agggcaagag cacctactac 180
 gccgacagcg tgaagggccc gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
 ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300
 gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctgggtca ccgtcagctc a 351
 20 <210> 162
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 162
 25 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

ES 2 620 255 T3

20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 5 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 85 90 95
 10 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 15 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 20 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 25 210
 <210> 163
 <211> 447

ES 2 620 255 T3

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 163

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

ES 2 620 255 T3

180 185 190
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 5 210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 10 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 15 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 20 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 25 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400

ES 2 620 255 T3

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405

410

415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420

425

430

5 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435

440

445

<210> 164

<211> 5

<212> PRT

10 <213> Homo sapien

<400> 164

Ser Tyr Ala Met Ser

1

5

<210> 165

15 <211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 165

Ala Ile Gly Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

20 1

5

10

15

Gly

<210> 166

<211> 8

25 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 166

ES 2 620 255 T3

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

1 5

<210> 167

<211> 11

5 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 167

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala

1 5 10

10 <210> 168

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

15 <400> 168

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 169

<211> 9

20 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 169

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr

1 5

25 <210> 170

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 170

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

5 <210> 171

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 171

10 Gly Ser Gln Gly Lys Ser

1 5

<210> 172

<211> 8

<212> PRT

15 <213> Homo sapien

<400> 172

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

1 5

<210> 173

20 <211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 173

Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

25 1 5

<210> 174

<211> 3

ES 2 620 255 T3

<212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 174
 Gly Ala Ser
 5 1
 <210> 175
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 10 <400> 175
 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 1 5
 <210> 176
 <211> 107
 15 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 176
 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 Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly 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 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

ES 2 620 255 T3

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

5 <210> 177

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 177

10 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20

25

30

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

15 35

40

45

Ser Ala Ile Gly Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

25 115

<210> 178

<211> 321

ES 2 620 255 T3

<212> ADN
 <213> Homo sapien
 <400> 178
 gatatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagagtgacc 60
 5 atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120
 ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc 180
 agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240
 gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300
 ggcaccaagg tggaaatcaa g 321
 10 <210> 179
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Homo sapien
 <400> 179
 15 gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60
 tcttgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120
 cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgcc atcggcagcc agggcaagag cacctactac 180
 gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
 ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300
 20 gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctggcca ccgtcagctc a 351

 <210> 180
 <211> 214
 <212> PRT
 25 <213> Homo sapien
 <400> 180
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

ES 2 620 255 T3

1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30

 5 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala 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 Ser Ser Leu Gln Pro
 10 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 15 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 20 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 25 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys

ES 2 620 255 T3

210
 <210> 181
 <211> 447
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapien
 <400> 181
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 10 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Gly Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 15 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 20 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140
 25 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160

ES 2 620 255 T3

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190

5 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 10 225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

15 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 20 305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

25 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

ES 2 620 255 T3

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400

5 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 10 435 440 445

<210> 182
 <211> 5
 <212> PRT

15 <213> Homo sapien
 <400> 182

Ser Tyr Ala Met Ser
 1 5

<210> 183

20 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapien

<400> 183

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

Gly

ES 2 620 255 T3

<210> 184
<211> 8
<212> PRT
5 <213> Homo sapien
<400> 184
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

10 <210> 185
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapien
<400> 185
15 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 186
<211> 7
<212> PRT
20 <213> Homo sapien

<400> 186
Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

25 <210> 187
<211> 9
<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 187

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr

1 5

5 <210> 188

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 188

10 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 189

<211> 6

<212> PRT

15 <213> Homo sapien

<400> 189

Ser Asn Gln Gly Lys Ser

1 5

<210> 190

20 <211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 190

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

25 1 5

<210> 191

<211> 7

ES 2 620 255 T3

<212> PRT
<213> Homo sapien
<400> 191
Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
5 1 5
<210> 192
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapien
10 <400> 192
Gly Ala Ser
1
<210> 193
<211> 6
15 <212> PRT
<213> Homo sapien
<400> 193
Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
1 5
20 <210> 194
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapien
<400> 194
25 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

ES 2 620 255 T3

20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 5 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 85 90 95
 10 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 195
 <211> 117
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapien
 <400> 195
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Asn Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 25 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

ES 2 620 255 T3

	85	90	95	
	Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu			
	100	105	110	
	Val Thr Val Ser Ser			
5	115			
	<210> 196			
	<211> 321			
	<212> ADN			
	<213> Homo sapien			
10	<400> 196			
	gatatccaga tgaccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc			60
	atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc			120
	ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc			180
	agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc			240
15	gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac ctteggccag			300
	ggcaccaagg tggaaatcaa g			321
	<210> 197			
	<211> 351			
	<212> ADN			
20	<213> Homo sapien			
	<400> 197			
	gaggtgcaat tgctggaaag cggcgggagc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg			60
	tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc			120
	cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgcc atcagcaacc agggcaagag cacctactac			180
25	gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac			240
	ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc			300
	gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctggtca ccgtcagctc a			351

ES 2 620 255 T3

<210> 198
 <211> 214
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapien
 <400> 198

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 10 20 25 30

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

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 15 50 55 60

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

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

20 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 25 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

ES 2 620 255 T3

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 5 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 199
 10 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 199
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 15 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 20 Ser Ala Ile Ser Asn Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 25 85 90 95
 Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

ES 2 620 255 T3

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140

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

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175

10 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 15 210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255

20 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 25 290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320

ES 2 620 255 T3

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

5 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 10 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430

15 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 200

<211> 5

20 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 200

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

25

<210> 201

<211> 17

ES 2 620 255 T3

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 201

5 Val Ile Ser Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 202

10 <211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 202

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

15 1 5

<210> 203

<211> 11

<212> PRT

20 <213> Homo sapien

<400> 203

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 204

25 <211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 204

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

5 <210> 205

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 205

10 Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr

1 5

<210> 206

<211> 7

<212> PRT

15 <213> Homo sapien

<400> 206

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 207

20 <211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 207

Ser Ser Gln Gly Lys Ser

25 1 5

<210> 208

<211> 8

ES 2 620 255 T3

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 208

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

5 1 5

<210> 209

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

10 <400> 209

Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

1 5

<210> 210

<211> 3

15 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 210

Gly Ala Ser

1

20 <210> 211

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 211

25 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

1 5

<210> 212

ES 2 620 255 T3

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 212

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

<210> 213

20 <211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 213

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

ES 2 620 255 T3

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

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 214

<211> 321

15 <212> ADN

<213> Homo sapien

<400> 214

gatatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagagtgacc 60

atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120

20 ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc 180

agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 215

25 <211> 351

<212> ADN

<213> Homo sapien

ES 2 620 255 T3

<400> 215

gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60
tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120
cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtc atcagcagcc agggcaagag cacctactac 180
5 gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300
gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctgggtca ccgtcagctc a 351

<210> 216

10 <211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 216

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

ES 2 620 255 T3

100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 5 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 10 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 15 210
 <210> 217
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 20 <400> 217
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 25 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Val Ile Ser Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

ES 2 620 255 T3

260 265 270
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 5 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 10 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 15 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 20 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 25 <210> 218
 <211> 5
 <212> PRT

ES 2 620 255 T3

<213> Homo sapien

<400> 218

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

5

<210> 219

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapien

10

<400> 219

Val Ile Gly Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

15

<210> 220

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapien

20

<400> 220

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

1 5

<210> 221

25

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapien

ES 2 620 255 T3

<400> 221

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 222

5 <211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 222

10 Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 223

<211> 9

<212> PRT

15 <213> Homo sapien

<400> 223

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr

1 5

<210> 224

20 <211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 224

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

25 1 5

<210> 225

<211> 6

<212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 225
 Gly Ser Gln Gly Lys Ser
 5 1 5
 <210> 226
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 10 <400> 226
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5
 <210> 227
 <211> 7
 15 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 227
 Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 1 5
 20 <210> 228
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 228
 25 Gly Ala Ser
 1
 <210> 229

ES 2 620 255 T3

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 229

5 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

1 5

<210> 230

<211> 107

<212> PRT

10 <213> Homo sapien

<400> 230

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

15 20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

20 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

25 100 105

<210> 231

<211> 117

ES 2 620 255 T3

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 231

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

5 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

10 Ser Val Ile Gly Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

15 85 90 95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

20 <210> 232

<211> 321

<212> ADN

<213> Homo sapien

<400> 232

25 gatatccaga tgaccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagagtgacc 60

atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaagc 180

ES 2 620 255 T3

agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240
 gaggacttcg ccacctaacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300
 ggcaccaagg tggaaatcaa g 321
 <210> 233
 5 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Homo sapien
 <400> 233
 gaggtgcaat tgctggaaaag cggcgggagge ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60
 10 tcttgccgag ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120
 cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtc atcggcagcc agggcaagag cacctactac 180
 gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
 ctgcagatga acagcctgag ggcagaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300
 gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctgggtca ccgtcagctc a 351
 15
 <210> 234
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 20 <400> 234
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 25
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

ES 2 620 255 T3

Tyr Gly Ala 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 Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 5 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 10 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 15 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 20 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 235
 <211> 447
 25 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 235

ES 2 620 255 T3

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 5 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 10 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 15 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 20 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 25 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

ES 2 620 255 T3

420

425

430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435

440

445

5 <210> 236

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 236

10 Ser Tyr Ala Met Ser

1

5

<210> 237

<211> 17

15 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 237

Ala Ile Asn Ala Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

20 1

5

10

15

Gly

<210> 238

<211> 8

25 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 238

ES 2 620 255 T3

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

1 5

<210> 239

5 <211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 239

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala

10 1 5 10

<210> 240

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

15

<400> 240

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 241

20 <211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 241

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr

25 1 5

<210> 242

<211> 7

ES 2 620 255 T3

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 242

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

5 1 5

<210> 243

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapien

10 <400> 243

Asn Ala Gln Gly Lys Ser

1 5

<210> 244

<211> 8

15 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 244

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

1 5

20 <210> 245

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 245

25 Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

1 5

<210> 246

ES 2 620 255 T3

<211> 3
 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 246
 5 Gly Ala Ser
 1
 <210> 247
 <211> 6
 <212> PRT
 10 <213> Homo sapien
 <400> 247
 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 1 5
 <210> 248
 15 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 248
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 20 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 25 Tyr Gly Ala 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 Ser Ser Leu Gln Pro

ES 2 620 255 T3

<211> 321

<212> ADN

<213> Homo sapien

<400> 250

5 gatatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagagtgacc 60
 atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120
 ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc 180
 agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240
 gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300
 10 ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 251

<211> 351

<212> ADN

<213> Homo sapien

15 <400> 251

gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60
 tcttgccgcy ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120
 cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgcc atcaacgccc agggcaagag cacctactac 180
 gccgacagcy tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
 20 ctgcagatga acagcctgcy gggccaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300
 gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctggcca ccgtcagctc a 351

<210> 252

<211> 214

25 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 252

ES 2 620 255 T3

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 253

<211> 447

5 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 253

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

10 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Asn Ala Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

15 50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

20 Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

25 130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly

<210> 256

<211> 8

5 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 256

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

1 5

10

<210> 257

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapien

15 <400> 257

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 258

<211> 7

20 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 258

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

25 1 5

<210> 259

<211> 9

ES 2 620 255 T3

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 259

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr

5 1 5

<210> 260

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

10 <400> 260

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 261

<211> 6

15 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 261

Asn Thr Gln Gly Lys Ser

1 5

20 <210> 262

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 262

25 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

1 5

<210> 263

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 263

5 Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

1 5

<210> 264

<211> 3

<212> PRT

10 <213> Homo sapien

<400> 264

Gly Ala Ser

1

<210> 265

15 <211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 265

Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

20 1 5

<210> 266

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapien

25 <400> 266

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

1 5 10 15

ES 2 620 255 T3

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 5 Tyr Gly Ala 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 Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 10 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 267
 <211> 117
 15 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 267
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 20 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Asn Thr Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 25 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

ES 2 620 255 T3

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

85

90

95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100

105

110

5 Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 268

<211> 321

<212> ADN

10 <213> Homo sapien

<400> 268

gatatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc 180

15 agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 269

<211> 351

20 <212> ADN

<213> Homo sapien

<400> 269

gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120

25 cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgcc atcaacaccc agggcaagag cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcy ggccgaggac accgcccgtgt actactgtgc cagatggggc 300

ES 2 620 255 T3

gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctgggtca ccgtcagctc a

351

<210> 270

<211> 214

5 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 270

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

1 5 10 15

10 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

20 25 30

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

35 40 45

15 Tyr Gly Ala 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 Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

20 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

25 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

ES 2 620 255 T3

100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 5 130 135 140
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160

 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 10 165 170 175
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 15 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 20 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 25 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

ES 2 620 255 T3

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapien

5 <400> 273

Val Thr Gly Ala Val Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

1

5

10

15

Gly

10 <210> 274

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 274

15 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

1

5

<210> 275

<211> 11

20 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 275

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala

1

5

10

25 <210> 276

<211> 7

<212> PRT

ES 2 620 255 T3

<213> Homo sapien

<400> 276

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

5 1 5

<210> 277

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapien

10 <400> 277

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr

1 5

<210> 278

<211> 7

15 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 278

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

20 <210> 279

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 279

25 Gly Ala Val Gly Ser Ser

1 5

<210> 280

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 280

5 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

1 5

<210> 281

<211> 7

<212> PRT

10 <213> Homo sapien

<400> 281

Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

1 5

<210> 282

15 <211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 282

Gly Ala Ser

20 1

<210> 283

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapien

25 <400> 283

Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

1 5

ES 2 620 255 T3

<210> 284

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapien

5 <400> 284

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

20 25 30

10 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala 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 Ser Ser Leu Gln Pro

15 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

20 <210> 285

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 285

25 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

ES 2 620 255 T3

20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 5 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 10 Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 286
 15 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Homo sapien
 <400> 286
 gatatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60
 20 atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120
 ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc 180
 agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240
 gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300
 ggcaccaagg tggaaatcaa g 321
 25 <210> 287
 <211> 351
 <212> ADN

ES 2 620 255 T3

<213> Homo sapien

<400> 287

```

gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg      60
tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc      120
5  cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtg acaggcgccg tgggcagcag cacctactac      180
cccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac      240
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc      300
gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctgggtca ccgtcagctc a              351

```

10 <210> 288

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 288

```

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

```

ES 2 620 255 T3

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 5 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 10 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 15 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 289
 <211> 447
 <212> PRT
 20 <213> Homo sapien
 <400> 289
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 25 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

ES 2 620 255 T3

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

ES 2 620 255 T3

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 5 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 10 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 15 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 20 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 25 435 440 445
 <210> 290

ES 2 620 255 T3

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 290

5 Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 291

<211> 17

<212> PRT

10 <213> Homo sapien

<400> 291

Val Thr Gly Ala Val Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

15 Gly

<210> 292

<211> 8

<212> PRT

20 <213> Homo sapien

<400> 292

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

1 5

25 <210> 293

<211> 11

<212> PRT

ES 2 620 255 T3

<213> Homo sapien

<400> 293

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala

1 5 10

5 <210> 294

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

10 <400> 294

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 295

<211> 9

15 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 295

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr

1 5

20 <210> 296

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 296

25 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 297

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 297

5 Gly Ala Val Gly Gly Ser

1 5

<210> 298

<211> 8

<212> PRT

10 <213> Homo sapien

<400> 298

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

1 5

<210> 299

15 <211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 299

Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

20 1 5

<210> 300

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapien

25 <400> 300

Gly Ala Ser

1

ES 2 620 255 T3

<210> 301
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 5 <400> 301
 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 1 5
 <210> 302
 <211> 107
 10 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 302
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 15 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 20 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 85 90 95
 25 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 303

ES 2 620 255 T3

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 303

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

20 115

<210> 304

<211> 321

<212> ADN

<213> Homo sapien

25 <400> 304

gatatccaga tgaccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagagtgacc 60

atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120

ES 2 620 255 T3

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaagc 180
 agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240
 gaggacttcg ccacctaacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300
 ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

5 <210> 305
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Homo sapien
 <400> 305

10 gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60
 tcttgccgcg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120
 cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtg acagggcgcg tgggcggaag cacctactac 180
 cccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
 ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300

15 gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctgggtca ccgtcagctc a 351

<210> 306
 <211> 214
 <212> PRT

20 <213> Homo sapien
 <400> 306

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 25 20 25 30

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

ES 2 620 255 T3

<400> 307

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

ES 2 620 255 T3

	405		410		415
	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu				
	420		425		430
	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys				
5	435		440		445
	<210>	308			
	<211>	5			
	<212>	PRT			
10	<213>	Homo sapien			
	<400>	308			
	Ser Tyr Ala Met Ser				
	1		5		
	<210>	309			
15	<211>	17			
	<212>	PRT			
	<213>	Homo sapien			
	<400>	309			
20	Val Thr Gly Ala Val Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys				
	1		5		10
					15
	Gly				
	<210>	310			
25	<211>	8			
	<212>	PRT			
	<213>	Homo sapien			

ES 2 620 255 T3

<400> 310

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

1 5

5 <210> 311

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 311

10 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 312

<211> 7

<212> PRT

15 <213> Homo sapien

<400> 312

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

20 <210> 313

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 313

25 Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr

1 5

<210> 314

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 314

5 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 315

<211> 6

<212> PRT

10 <213> Homo sapien

<400> 315

Gly Ala Val Gly Lys Ser

1 5

<210> 316

15 <211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 316

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

20 1 5

<210> 317

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

25 <400> 317

Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

1 5

ES 2 620 255 T3

<210> 318
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 5 <400> 318
 Gly Ala Ser
 1
 <210> 319
 <211> 6
 10 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 319
 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 1 5
 15 <210> 320
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 320
 20 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 25 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

ES 2 620 255 T3

<210> 322

<211> 321

<212> ADN

<213> Homo sapien

5 <400> 322

gatatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc 180

agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240

10 gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 323

<211> 351

<212> ADN

15 <213> Homo sapien

<400> 323

gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

tcttgccgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120

cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtg acagggcgcg tgggcaaaag cacctactac 180

20 cccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcy ggcagaggac accgcccgtgt actactgtgc cagatggggc 300

gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctggtca ccgtcagctc a 351

<210> 324

25 <211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapien

ES 2 620 255 T3

<400> 324

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 5 20 25 30

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

Tyr Gly Ala 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 Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

15 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 20 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

25 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

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

ES 2 620 255 T3

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

5 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 10 420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 326

15 <211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 326

Ser Tyr Ala Met Ser

20 1 5

<210> 327

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapien

25

<400> 327

Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly

ES 2 620 255 T3

	1	5	10	15
	<210> 328			
	<211> 8			
	<212> PRT			
5	<213> Homo sapien			
	<400> 328			
	Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile			
	1	5		
	<210> 329			
10	<211> 11			
	<212> PRT			
	<213> Homo sapien			
	<400> 329			
	Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala			
15	1	5	10	
	<210> 330			
	<211> 7			
	<212> PRT			
	<213> Homo sapien			
20	<400> 330			
	Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser			
	1	5		
	<210> 331			
	<211> 9			
25	<212> PRT			
	<213> Homo sapien			
	<400> 331			

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr

1 5

<210> 332

<211> 7

5 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 332

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

10 <210> 333

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 333

15 Gly Ala Val Gly Arg Thr

1 5

<210> 334

<211> 8

<212> PRT

20 <213> Homo sapien

<400> 334

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

1 5

25 <210> 335

<211> 7

<212> PRT

ES 2 620 255 T3

<213> Homo sapien
<400> 335
Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1 5
5 <210> 336
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapien
<400> 336
10 Gly Ala Ser
1
<210> 337
<211> 6
<212> PRT
15 <213> Homo sapien
<400> 337
Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
1 5
20 <210> 338
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapien
<400> 338
25 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

ES 2 620 255 T3

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

 <210> 339
 <211> 116
 15 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 339

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

ES 2 620 255 T3

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

85

90

95

Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100

105

110

5 Thr Val Ser Ser

115

<210> 340

<211> 321

<212> ADN

10 <213> Homo sapien

<400> 340

gatatccaga tgacctagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagagtgacc 60

atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaagc 180

15 agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 341

<211> 348

20 <212> ADN

<213> Homo sapien

<400> 341

gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120

25 cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtg acaggcgccg tgggcagaac ctactacccc 180

gacagcgtga agggccgggt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg 240

cagatgaaca gcctgcgggc cgaggacacc gccgtgtact actgtgccag atggggcgac 300

ES 2 620 255 T3

gagggcttcg acatctgggg ccagggcacc ctggtcaccg tcagctca

348

<210> 342

<211> 214

<212> PRT

5 <213> Homo sapien

<400> 342

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

10 20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

15 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

20 100 105 110

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

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

25 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

ES 2 620 255 T3

165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 5 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 343
 <211> 446
 10 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 343
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 15 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 20 Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 25 85 90 95
 Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

ES 2 620 255 T3

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125
 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140
 5 Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160
 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 165 170 175
 10 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
 180 185 190
 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205
 Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 15 210 215 220
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255
 20 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 25 290 295 300
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320

ES 2 620 255 T3

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350

5 Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 10 385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430

15 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 344

<211> 5

20 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 344

Ser Tyr Ala Met Ser
 1 5

25 <210> 345

<211> 17

<212> PRT

ES 2 620 255 T3

<213> Homo sapien

<400> 345

Val Ile Asn Gly Leu Gly Tyr Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

5 Gly

<210> 346

<211> 8

<212> PRT

10 <213> Homo sapien

<400> 346

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

1 5

<210> 347

15 <211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 347

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala

20 1 5 10

<210> 348

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

25 <400> 348

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

ES 2 620 255 T3

<210> 349

<211> 9

<212> PRT

5 <213> Homo sapien

<400> 349

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr

1 5

10 <210> 350

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 350

15 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 351

<211> 6

<212> PRT

20 <213> Homo sapien

<400> 351

Asn Gly Leu Gly Tyr Thr

1 5

<210> 352

25 <211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 352

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

1 5

5 <210> 353

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 353

10 Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

1 5

<210> 354

<211> 3

<212> PRT

15 <213> Homo sapien

<400> 354

Gly Ala Ser

1

<210> 355

20 <211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 355

Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

25 1 5

<210> 356

ES 2 620 255 T3

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 356

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

20 <210> 357

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 357

25 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

ES 2 620 255 T3

20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Val Ile Asn Gly Leu Gly Tyr Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
 5 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 10 Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 358
 15 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Homo sapien
 <400> 358
 gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60
 20 attacctgca gagcgagcca gggatattct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120
 ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggg gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180
 cgtttttagcg gctctggatc cggcaactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240
 gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattcttctt ttcctactac ctttggccag 300
 ggtacgaaag ttgaaattaa a 321
 25 <210> 359
 <211> 351
 <212> ADN

ES 2 620 255 T3

<213> Homo sapien

<400> 359

caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt taccttttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaagcc 120
 5 cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtt attaatggtc ttggttatac tactttttat 180
 gctgattctg ttaagggctg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaataga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcggtgggggt 300
 gatgaggggt ttgatatttg gggccaaggc accctgggtga cggttagctc a 351

<210> 360

10 <211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 360

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

ES 2 620 255 T3

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

5 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 10 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

15 <210> 361
 <211> 447
 <212> PRT

<213> Homo sapien

20 <400> 361

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

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

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

Ser Val Ile Asn Gly Leu Gly Tyr Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

ES 2 620 255 T3

260 265 270
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 5 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 10 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 15 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 20 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 25 <210> 362
 <211> 5
 <212> PRT

ES 2 620 255 T3

<213> Homo sapien
<400> 362
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5
5 <210> 363
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapien
<400> 363
10 Gly Thr Gly Pro Tyr Gly Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15
<210> 364
<211> 8
<212> PRT
15 <213> Homo sapien
<400> 364
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5
<210> 365
20 <211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapien
<400> 365
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
25 1 5 10
<210> 366
<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 366

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

5 1 5

<210> 367

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapien

10

<400> 367

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr

1 5

<210> 368

15 <211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 368

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 1 5

<210> 369

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapien

25 <400> 369

Gly Pro Tyr Gly Gly

1 5

<210> 370
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 5 <400> 370
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5
 <210> 371
 <211> 7
 10 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 371
 Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 1 5
 15 <210> 372
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 372
 20 Gly Ala Ser
 1
 <210> 373
 <211> 6
 <212> PRT
 25 <213> Homo sapien
 <400> 373
 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

ES 2 620 255 T3

<211> 348

<212> ADN

<213> Homo sapien

<400> 377

5 caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt taccttttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcggg actggtcctt atggtggtac ttattatcct 180
 gattctgtta agggtcgttt taccatttca cgtgataatt cgaaaaacac cctgtatctg 240
 caaatgaaca gcctgcgtgc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg ttgggggtgat 300
 10 gagggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 378

<211> 214

<212> PRT

15 <213> Homo sapien

<400> 378

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

ES 2 620 255 T3

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 5 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 10 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 15 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 379
 <211> 446
 20 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 379
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 25
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

ES 2 620 255 T3

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

ES 2 620 255 T3

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 380

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

20 <210> 381

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 381

25 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

ES 2 620 255 T3

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

 <210> 382
 <211> 106
 15 <212> PRT
 <213> Homo sapien

 <400> 382
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 20 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 25 Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

ES 2 620 255 T3

<213> Homo sapien

<400> 384

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

1 5 10 15

5 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

10 50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

15 Thr Thr Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

100 105

<210> 385

<211> 106

<212> PRT

20 <213> Homo sapien

<400> 385

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

25 20 25 30

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

35 40 45

ES 2 620 255 T3

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 5 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr His Cys
 85 90 95
 Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 100 105
 <210> 386
 10 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 386
 15 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 20 35 40 45
 Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 25 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

ES 2 620 255 T3

100 105
 <210> 387
 <211> 106
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapien
 <400> 387
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 10 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60
 15 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 20 100 105
 <210> 388
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 25 <400> 388
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

ES 2 620 255 T3

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
5 Ala Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
10 85 90 95
Ala Lys Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105
<210> 389
<211> 106
15 <212> PRT
<213> Homo sapien
<400> 389
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
20 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
25 50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ES 2 620 255 T3

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

85

90

95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

100

105

5

<210> 390

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapien

10

<400> 390

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20

25

30

15

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

35

40

45

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

50

55

60

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

20

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Lys Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

100

105

25

<210> 391

<211> 106

ES 2 620 255 T3

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 391

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

<210> 392

20 <211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 392

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

ES 2 620 255 T3

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60
 5 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 10 100 105
 <210> 393
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 15 <400> 393
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 20 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 25 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

ES 2 620 255 T3

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 100 105
 <210> 394
 <211> 106
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 394
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 10 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 15 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ser Lys Ser Ile Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 20 Thr Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 100 105
 <210> 395
 <211> 106
 25 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 395

ES 2 620 255 T3

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 5 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 10 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 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 100 105
 15 <210> 396
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 396
 20 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val
 25 35 40 45
 Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

ES 2 620 255 T3

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 398

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

<210> 399

20 <211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 399

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

ES 2 620 255 T3

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

 <210> 400
 <211> 106
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapien

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

ES 2 620 255 T3

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

85

90

95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

100

105

5 <210> 401

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 401

10 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Arg Gly Val Leu Val Gln Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20

25

30

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

15 35

40

45

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

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu His

65

70

75

80

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

85

90

95

Lys Lys Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

100

105

<210> 402

25 <211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapien

ES 2 620 255 T3

<400> 402

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 5 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 10 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 15 100 105

<210> 403

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapien

20 <400> 403

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

ES 2 620 255 T3

<210> 405

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapien

5 <400> 405

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

10 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

15 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

100 105

20 <210> 406

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 406

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

ES 2 620 255 T3

20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 5 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 10 Thr Thr Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 100 105
 <210> 407
 <211> 106
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapien
 <400> 407
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 25 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr His Cys

ES 2 620 255 T3

	85		90		95
	Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile				
	100		105		
5	<210>	408			
	<211>	106			
	<212>	PRT			
	<213>	Homo sapien			
	<400>	408			
10	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly				
	1		5		10
					15
	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr				
		20		25	
					30
	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val				
15		35		40	
					45
	Ser Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val				
		50		55	
					60
	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr				
	65		70		75
					80
20	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys				
		85		90	
					95
	Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile				
		100		105	
25	<210>	409			
	<211>	106			
	<212>	PRT			

ES 2 620 255 T3

<213> Homo sapien

<400> 409

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

<210> 410

<211> 106

20 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 410

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

ES 2 620 255 T3

35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 5 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 100 105
 10 <210> 411
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 411
 15 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 20 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 25 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

ES 2 620 255 T3

100 105

<210> 412

<211> 106

<212> PRT

5 <213> Homo sapien

<400> 412

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

10 20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

15 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

20 100 105

<210> 413

<211> 106

<212> PRT

25 <213> Homo sapien

<400> 413

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

ES 2 620 255 T3

<213> Homo sapien

<400> 416

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

<210> 417

<211> 106

20 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 417

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

ES 2 620 255 T3

85 90 95
 Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 100 105
 <210> 419
 5 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 419
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 10 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 15 Ser Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 20 85 90 95
 Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 100 105
 <210> 420
 <211> 106
 25 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 420

ES 2 620 255 T3

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 5 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser Leu Tyr
 10 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 100 105
 15 <210> 421
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 421
 20 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 25 35 40 45
 Gly Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

ES 2 620 255 T3

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 423

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

<210> 424

20 <211> 97

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 424

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 25 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30

ES 2 620 255 T3

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 5 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 85 90 95
 Thr
 10
 <210> 425
 <211> 97
 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 15 <400> 425
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 20 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala 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 Ser Ser Leu Gln Pro
 25 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 85 90 95

ES 2 620 255 T3

Thr

<210> 426

5 <211> 97

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 426

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

20 25 30

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

15 35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

20 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

85 90 95

Thr

<210> 427

25 <211> 97

<212> PRT

<213> Homo sapien

ES 2 620 255 T3

<400> 427

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

<210> 428

<211> 97

<212> PRT

20 <213> Homo sapien

<400> 428

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

ES 2 620 255 T3

Tyr Gly Ala 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 Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 5 Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 85 90 95
 Thr

 <210> 429
 10 <211> 97
 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 429
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 15 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45
 20 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 25 85 90 95
 Thr

ES 2 620 255 T3

<210> 430

<211> 97

<212> PRT

<213> Homo sapien

5 <400> 430

Asn Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

20 25 30

10 Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys His Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

15 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

85 90 95

Thr

20 <210> 431

<211> 97

<212> PRT

<213> Homo sapien

25 <400> 431

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

1 5 10 15

ES 2 620 255 T3

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

 <210> 432
 <211> 97
 15 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 432

 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 Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly 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 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

ES 2 620 255 T3

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

85

90

95

Thr

5 <210> 433

<211> 97

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 433

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

1

5

10

15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

20

25

30

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

15

35

40

45

Tyr Gly Ala 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 Ser Ser Leu Gln Pro

65

70

75

80

20 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

85

90

95

Thr

<210> 434

25 <211> 97

<212> PRT

<213> Homo sapien

ES 2 620 255 T3

<400> 434

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

5 20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

10 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

85 90 95

Thr

15

<210> 435

<211> 97

<212> PRT

<213> Homo sapien

20 <400> 435

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

20 25 30

25 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

ES 2 620 255 T3

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 437

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

5 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

20 25 30

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

35 40 45

10 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

15 85 90 95

Thr

<210> 438

<211> 97

20 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 438

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

1 5 10 15

25 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ala Lys Ala Pro Lys Leu Phe Ile

ES 2 620 255 T3

<210> 440

<211> 97

<212> PRT

<213> Homo sapien

5 <400> 440

Val Ile Trp Met Thr Gln Ser Pro Ser Leu Leu Ser Ala Ser Thr Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

20 25 30

10 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Glu Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala 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 Ser Cys Leu Gln Ser

15 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

85 90 95

Thr

20 <210> 441

<211> 97

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 441

25 Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

ES 2 620 255 T3

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

 <210> 442
 <211> 97
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapien
 <400> 442
 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 Gly Ile Ser Asn Trp
 20 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 25 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

ES 2 620 255 T3

85 90 95
 Thr
 <210> 443
 5 <211> 97
 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 443
 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 Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 15 Tyr Gly Ala 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 Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 20 85 90 95
 Thr
 <210> 444
 <211> 97
 <212> PRT
 25 <213> Homo sapien
 <400> 444
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

ES 2 620 255 T3

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

<210> 445

15 <211> 97

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 445

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 20 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 25 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

ES 2 620 255 T3

<213> Homo sapien

<400> 447

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

1 5 10 15

5 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala 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 Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

85 90 95

15 Thr

<210> 448

<211> 97

<212> PRT

<213> Homo sapien

20 <400> 448

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

ES 2 620 255 T3

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
5 85 90 95
Thr

<210> 449
<211> 97
10 <212> PRT
<213> Homo sapien
<400> 449
Asn Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
15 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys His Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
20 50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95
25 Thr

<210> 450

ES 2 620 255 T3

<211> 97

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 450

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

<210> 451

20 <211> 97

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 451

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 25 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30

ES 2 620 255 T3

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 5 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 85 90 95
 Thr
 10 <210> 452
 <211> 97
 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 452
 15 Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 20 35 40 45
 Tyr Gly Ala 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 Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 25 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 85 90 95
 Thr

ES 2 620 255 T3

<210> 453

<211> 97

<212> PRT

5 <213> Homo sapien

<400> 453

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

10 20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

15 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

85 90 95

Thr

20

<210> 454

<211> 97

<212> PRT

<213> Homo sapien

25 <400> 454

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

1 5 10 15

ES 2 620 255 T3

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

 <210> 455
 <211> 97
 15 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 455

 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 20 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly 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 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

ES 2 620 255 T3

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

85

90

95

Thr

<210> 456

5 <211> 97

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 456

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

10 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

20

25

30

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

35

40

45

15 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65

70

75

80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

20 85 90 95

Thr

<210> 457

<211> 97

25 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 457

ES 2 620 255 T3

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

- 15 <210> 458
- <211> 97
- <212> PRT
- <213> Homo sapien
- <400> 458

20 Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Ala Ser Thr Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 25 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

ES 2 620 255 T3

<213> Homo sapien

<400> 460

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

<210> 461

<211> 97

<212> PRT

20 <213> Homo sapien

<400> 461

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 Gly Ile Ser Asn Trp
 25 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

ES 2 620 255 T3

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

5

65

70

75

80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

85

90

95

Thr

10 <210> 462

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 462

15 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1

5

10

<210> 463

<211> 11

<212> PRT

20 <213> Homo sapien

<400> 463

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1

5

10

<210> 464

25 <211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapien

ES 2 620 255 T3

<400> 464

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

5 <210> 465

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 465

10 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 466

<211> 11

<212> PRT

15 <213> Homo sapien

<400> 466

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 467

20 <211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 467

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

25 1 5 10

<210> 468

<211> 10

ES 2 620 255 T3

<212> PRT
<213> Homo sapien
<400> 468
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
5 1 5 10
<210> 469
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapien
10 <400> 469
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10
<210> 470
<211> 10
15 <212> PRT
<213> Homo sapien
<400> 470
Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
1 5 10
20 <210> 471
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapien
<400> 471
25 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10
<210> 472

ES 2 620 255 T3

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 472

5 Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 473

<211> 117

<212> PRT

10 <213> Homo sapien

<400> 473

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

15 20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

20 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Thr Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu

25 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

ES 2 620 255 T3

<210> 474

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapien

5 <400> 474

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

15 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Thr Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met

100 105 110

20 Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 475

<211> 117

<212> PRT

25 <213> Homo sapien

<400> 475

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

ES 2 620 255 T3

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 5 35 40 45
 Gly Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 10 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Thr Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 15 115
 <210> 476
 <211> 117
 <212> PRT
 20 <213> Homo sapien
 <400> 476
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 25 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

ES 2 620 255 T3

Gly Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 5 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Thr Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 10 115
 <210> 477
 <211> 107
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapien
 <400> 477
 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 Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly 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 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

ES 2 620 255 T3

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

5 <210> 478

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 478

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

1

5

10

15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

20

25

30

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

15 35

40

45

Tyr Gly Ala 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 Ser Ser Leu Gln Pro

65

70

75

80

20 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

85

90

95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 479

25 <211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapien

ES 2 620 255 T3

<400> 479

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

5 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

10 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

15 100 105

<210> 480

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapien

20 <400> 480

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

20 25 30

25 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

ES 2 620 255 T3

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 482

5 <211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 482

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile

15 35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

20 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 483

25 <211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapien

ES 2 620 255 T3

<400> 483

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

<210> 484

<211> 107

20 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 484

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

ES 2 620 255 T3

100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 486
 5 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 486
 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 Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 35 40 45
 15 Tyr Gly Ala 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 Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 20 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 487
 <211> 117
 25 <212> PRT
 <213> Homo sapien

ES 2 620 255 T3

<400> 487

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

<210> 488

<211> 107

20 <212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 488

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

ES 2 620 255 T3

100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 490
 5 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 490
 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 Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 15 Tyr Gly Ala 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 Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 20 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 491
 <211> 117
 25 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 491

ES 2 620 255 T3

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 5 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 10 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 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
 100 105 110
 15 Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 492
 <211> 107
 <212> PRT
 20 <213> Homo sapien
 <400> 492
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 25 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

ES 2 620 255 T3

Tyr Gly Ala 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 Ser Ser Leu Gln Pro

65

70

75

80

5 Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 493

10 <211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapien

<220>

<221> características_varias

15 <222> (1)..(1)

<223> Xaa es una región de estructura de cualesquiera 30 aminoácidos

<220>

<221> características_varias

<222> (7)..(7)

20 <223> Xaa es una región de estructura de cualesquiera 14 aminoácidos

<220>

<221> características_varias

<222> (25)..(25)

<223> Xaa es una región de estructura de cualesquiera 32 aminoácidos

25 <220>

<221> características_varias

<222> (34)..(34)

ES 2 620 255 T3

<223> Xaa es una región de estructura de cualesquiera 11 aminoácidos

<400> 493

Xaa Ser Tyr Ala Met Ser Xaa Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr

1 5 10 15

5 Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Xaa Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp

20 25 30

Ile Xaa

<210> 494

10 <211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapien

<220>

<221> características_varias

15 <222> (1)..(1)

<223> Xaa es una región de estructura de cualesquiera 23 aminoácidos

<220>

<221> características_varias

<222> (13)..(13)

20 <223> Xaa es una región de estructura de cualesquiera 15 aminoácidos

<220>

<221> características_varias

<222> (21)..(21)

<223> Xaa es una región de estructura de cualesquiera 32 aminoácidos

25 <220>

<221> características_varias

<222> (31)..(31)

ES 2 620 255 T3

<223> Xaa es una región de estructura de cualesquiera 10 aminoácidos

<400> 494

Xaa Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala Xaa Gly Ala Ser

1

5

10

15

5 Ser Leu Gln Ser Xaa Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr Xaa

20

25

30

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo que reconoce un epítipo conformacional de un receptor HER3, en donde el epítipo conformacional comprende residuos de aminoácidos 265-377, 315 dentro del dominio 2 y residuos de aminoácidos 571, 582-584, 596-597, 600-602, 609-615 dentro del dominio 4 del receptor HER3 de SEQ ID NO:1, y en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo bloquea la transducción de señales tanto dependiente del ligando como independiente del ligando de HER3.
- 5
2. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo
- a) se enlaza al estado inactivo del receptor HER3; o
- 10 b) estabiliza el receptor HER3 en el estado inactivo
3. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el enlace del anticuerpo estabiliza el receptor HER3 en un estado inactivo, y en donde se puede enlazar un ligando de HER3 de una manera concurrente a un sitio de enlace de ligando sobre el receptor HER3.
4. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 3, en donde el enlace del ligando de HER3 al sitio de enlace de ligando fracasa.
- 15 a) para inducir un cambio conformacional en el receptor HER3 hasta un estado activo; o
- b) para activar la transducción de señales
5. El anticuerpo aislado o fragmento del mismo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento del mismo se enlaza al receptor HER3 inactivo, y en donde:
- 20 a) la VH del anticuerpo o del fragmento del mismo se enlaza a por lo menos uno de los siguientes residuos de HER3: Asn266, Lys267, Leu268, Thr269, Gln271, Glu273, Pro274, Asn275, Pro276, His277, Asn315, Asp571, Pro583, His584, Ala596, Lys597; o
- b) la VL del anticuerpo o del fragmento del mismo se enlaza a por lo menos uno de los siguientes residuos de HER3: Tyr265, Lys267, Leu268, Phe270, Gly582, Pro583, Lys597, Ile600, Lys602, Glu609, Arg611, Pro612, Cys613, His614, Glu615.
- 25
6. El anticuerpo aislado o un fragmento del mismo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo aislado o un fragmento del mismo reconoce un epítipo conformacional del primer receptor HER3, en donde:
- a) la unión del anticuerpo o fragmento del mismo al primer receptor HER3 en ausencia de un ligando de receptor HER3 reduce la formación independiente de ligando de un complejo de proteína de primer receptor HER3-segundo receptor HER3 en una célula que expresa el primer receptor HER3 y el segundo receptor HER3; o
- 30 b) la unión del anticuerpo o fragmento del mismo al primer receptor HER3 en presencia de un ligando HER3 reduce la formación dependiente de ligando de un complejo de proteína de primer receptor HER3-segundo receptor HER3 en una célula que expresa el primer receptor HER3 y el segundo receptor HER3 .
7. El anticuerpo aislado o fragmento del mismo de la reivindicación 6, en donde:
- a) en ausencia del ligando del receptor HER3, el anticuerpo o fragmento del mismo estabiliza el primer receptor HER3 en un estado inactivo de tal manera que el primer receptor HER3 fracasa en dimerizar con el segundo receptor HER3 Para formar un complejo de proteína de primer receptor HER3-segundo receptor HER3; o
- 35 b) en presencia de un primer ligando HER3, el anticuerpo o fragmento del mismo estabiliza el primer receptor HER3 en un estado inactivo de tal manera que el receptor HER3 fracasa en dimerizar con el segundo receptor HER3 para formar un complejo de proteína de primer receptor HER3-segundo receptor HER3.
- 40
8. El anticuerpo aislado o fragmento del mismo de la reivindicación 7, en donde el fracaso para formar un complejo de proteína de primer receptor HER3-segundo receptor HER3 impide la activación de la transducción de la señales.
9. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 1, en donde:
- a) la unión del anticuerpo o fragmento del mismo al receptor HER3 en ausencia de un ligando HER3 reduce la formación independiente de ligando de un complejo de proteína HER2-HER3 en una célula que expresa HER2 y HER3; o
- 45

- b) la unión del anticuerpo o fragmento del mismo al receptor HER3 en presencia de un ligando HER3 reduce la formación dependiente de ligando de un complejo de proteína HER2-HER3 en una célula que expresa HER2 y HER3.
10. El anticuerpo aislado o fragmento del mismo de la reivindicación 9, en donde:
- 5 a) en ausencia de un ligando, el anticuerpo o fragmento del mismo estabiliza el receptor HER3 en un estado inactivo de tal manera que el receptor HER3 falla para dimerizarse con el receptor HER2 para formar un complejo de proteína HER2-HER3; o
- b) en presencia de un ligando HER3, el anticuerpo o fragmento del mismo estabiliza el receptor HER3 en un estado inactivo de tal manera que el receptor HER3 falla para dimerizarse con el receptor HER2 para formar un complejo de proteína HER2-HER3.
- 10 11. El anticuerpo aislado o fragmento del mismo de la reivindicación 10, en donde la falla para formar un complejo de proteína HER2-HER3 evita la activación de la transducción de señales.
12. El anticuerpo aislado o fragmento del mismo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humanizado y un anticuerpo sintético.
- 15 13. El anticuerpo aislado o fragmento del mismo de las reivindicaciones 3, 6 o 9, en donde el ligando HER3 se selecciona del grupo que consiste en neuregulina 1 (NRG), neuregulina 2, betacelulina, factor de crecimiento epidérmico de unión a heparina y epirregulina.
14. El anticuerpo aislado o fragmento del mismo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento del mismo inhibe la fosforilación de HER3 según se evalúa mediante:
- 20 a) ensayo de fosforilación independiente del ligando HER3 o
- b) ensayo de fosforilación dependiente de ligando HER3.
15. El anticuerpo aislado o fragmento del mismo de la reivindicación 14, en donde:
- a) el ensayo de fosforilación independiente del ligando HER3 utiliza células amplificadas HER2, en donde las células amplificadas HER2 son células SK-Br-3 y
- 25 b) el ensayo de fosforilación dependiente de ligando HER3 utiliza células MCF7 estimuladas en presencia de neuregulina (NRG).
16. El anticuerpo aislado o fragmento del mismo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento del mismo compete en forma cruzada con o se une al mismo epítipo conformacional que el anticuerpo MOR9823; MOR9824; MOR9825; MOR9974; MOR10452; MOR10701; MOR10702; MOR10703; MOR10703 N52S; MOR10703 N52G; MOR10703 N52S_S52aN; MOR10703 A50V_N52S; MOR10703 A50V_N52G; MOR10703 S52aT; MOR10701 R55S; MOR1070155G; MOR10701 R55K; MOR10701 delS56; MOR12609 o MOR12610 como se define en la Tabla 1.
- 30 17. El anticuerpo aislado o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo de cadena única, un Fab y un scFv.
- 35 18. El anticuerpo aislado o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el anticuerpo es un anticuerpo humano.
19. El anticuerpo aislado o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el anticuerpo comprende una región constante de cadena pesada humana y una región constante de cadena ligera humana.
- 40 20. El anticuerpo aislado o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el anticuerpo o fragmento se une tanto a HER3 humano como a HER3 de cinomolgo.
21. El anticuerpo aislado o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el anticuerpo o fragmento es un isotipo de IgG.
- 45 22. El anticuerpo aislado o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el anticuerpo comprende un marco en donde los aminoácidos han sido sustituidos en el marco del anticuerpo a partir de las respectivas secuencias de la línea germinal VH o VL humana.

23. El anticuerpo aislado o fragmento del mismo de la reivindicación 1, que comprende 6 CDRs calculadas por Kabat o Chothia de cualquiera de los anticuerpos MOR9823; MOR9824; MOR9825; MOR9974; MOR10452; MOR10701; MOR10702; MOR10703; MOR10703 N52S; MOR10703 N52G; MOR10703 N52S_S52aN; MOR10703 A50V_N52S; MOR10703 A50V_N52G; MOR10703 S52aT; MOR10701 R55S; MOR10701R55G; MOR10701 R55K; MOR10701 delS56; MOR12609 o MOR12610 como se define en la Tabla 1.
24. El anticuerpo aislado o fragmento del mismo de la reivindicación 1, que comprende:
- a) una VH que comprende SEQ ID NO: 15 y una VL que comprende SEQ ID NO: 14, o una secuencia de aminoácidos con una identidad del 97-99% de la misma; o
 - b) una VH que comprende SEQ ID NO: 33 y una VL que comprende SEQ ID NO: 32, o una secuencia de aminoácidos con una identidad del 97-99% de la misma; o
 - c) una VH que comprende SEQ ID NO: 51 y una VL que comprende SEQ ID NO: 50, o una secuencia de aminoácidos con una identidad del 97-99% de la misma; o
 - d) una VH que comprende SEQ ID NO: 69 y una VL que comprende SEQ ID NO: 68, o una secuencia de aminoácidos con una identidad del 97-99% de la misma; o
 - e) una VH que comprende SEQ ID NO: 87 y una VL que comprende SEQ ID NO: 86, o una secuencia de aminoácidos con una identidad del 97-99% de la misma; o
 - f) una VH que comprende SEQ ID NO: 105 y una VL que comprende SEQ ID NO: 104, o una secuencia de aminoácidos con una identidad del 97-99% de la misma; o
 - g) una VH que comprende SEQ ID NO: 123 y una VL que comprende SEQ ID NO: 122, o una secuencia de aminoácidos con una identidad del 97-99% de la misma; o
 - h) una VH que comprende SEQ ID NO: 141 y una VL que comprende SEQ ID NO: 140, o una secuencia de aminoácidos con una identidad del 97-99% de la misma; o
 - i) una VH que comprende SEQ ID NO: 159 y una VL que comprende SEQ ID NO: 158, o una secuencia de aminoácidos con una identidad del 97-99% de la misma; o
 - j) una VH que comprende SEQ ID NO: 177 y una VL que comprende SEQ ID NO: 176, o una secuencia de aminoácidos con una identidad del 97-99% de la misma; o
 - k) una VH que comprende SEQ ID NO: 195 y una VL que comprende SEQ ID NO: 194, o una secuencia de aminoácidos con una identidad del 97-99% de la misma; o
 - l) una VH que comprende SEQ ID NO: 213 y una VL que comprende SEQ ID NO: 212, o una secuencia de aminoácidos con una identidad del 97-99% de la misma; o
 - m) una VH que comprende SEQ ID NO: 231 y una VL que comprende SEQ ID NO: 230, o una secuencia de aminoácidos con una identidad del 97-99% de la misma; o
 - n) una VH que comprende SEQ ID NO: 249 y una VL que comprende SEQ ID NO: 248, o una secuencia de aminoácidos con una identidad del 97-99% de la misma; o
 - o) una VH que comprende SEQ ID NO: 267 y una VL que comprende SEQ ID NO: 266, o una secuencia de aminoácidos con una identidad del 97-99% de la misma; o
 - p) una VH que comprende SEQ ID NO: 285 y una VL que comprende SEQ ID NO: 284, o una secuencia de aminoácidos con una identidad del 97-99% de la misma; o
 - q) una VH que comprende SEQ ID NO: 303 y una VL que comprende SEQ ID NO: 302, o una secuencia de aminoácidos con una identidad del 97-99% de la misma; o
 - r) una VH que comprende SEQ ID NO: 321 y una VL que comprende SEQ ID NO: 320, o una secuencia de aminoácidos con una identidad del 97-99% de la misma; o
 - s) una VH que comprende SEQ ID NO: 339 y una VL que comprende SEQ ID NO: 338, o una secuencia de aminoácidos con una identidad del 97-99% de la misma; o
 - t) una VH que comprende SEQ ID NO: 357 y una VL que comprende SEQ ID NO: 356, o una secuencia de aminoácidos con una identidad del 97-99% de la misma; o

u) una VH que comprende SEQ ID NO: 375 y una VL que comprende SEQ ID NO: 374, o una secuencia de aminoácidos con una identidad del 97-99% de la misma.

25. El anticuerpo aislado o fragmento del mismo de la reivindicación 1, que comprende una secuencia de cadena pesada variable que tiene SEQ ID NO: 493 y/o una secuencia de cadena ligera variable que tiene SEQ ID NO: 494.

5 26. El anticuerpo aislado o fragmento del mismo de la reivindicación 1, que comprende:

a) una región variable de cadena pesada CDR1 de SEQ ID NO: 2; CDR2 de SEQ ID NO: 3; CDR3 de SEQ ID NO: 4; una región variable de cadena ligera CDR1 de SEQ ID NO: 5; CDR2 de SEQ ID NO: 6; y CDR3 de SEQ ID NO: 7; o

10 b) una región variable de cadena pesada CDR1 de SEQ ID NO: 20; CDR2 de SEQ ID NO: 21; CDR3 de SEQ ID NO: 22; una región variable de cadena ligera CDR1 de SEQ ID NO: 23; CDR2 de SEQ ID NO: 24; y CDR3 de SEQ ID NO: 25; o

c) una región variable de cadena pesada CDR1 de SEQ ID NO: 38; CDR2 de SEQ ID NO: 39; CDR3 de SEQ ID NO: 40; una región variable de cadena ligera CDR1 de SEQ ID NO: 41; CDR2 de SEQ ID NO: 42; y CDR3 de SEQ ID NO: 43; o

15 d) una región variable de cadena pesada CDR1 de SEQ ID NO: 56; CDR2 de SEQ ID NO: 57; CDR3 de SEQ ID NO: 58; una región variable de cadena ligera CDR1 de SEQ ID NO: 59; CDR2 de SEQ ID NO: 60; y CDR3 de SEQ ID NO: 61; o

e) una región variable de cadena pesada CDR1 de SEQ ID NO: 74; CDR2 de SEQ ID NO: 75; CDR3 de SEQ ID NO: 76; una región variable de cadena ligera CDR1 de SEQ ID NO: 77; CDR2 de SEQ ID NO: 78; y CDR3 de SEQ ID NO: 79; o

20 f) una región variable de cadena pesada CDR1 de SEQ ID NO: 92; CDR2 de SEQ ID NO: 93; CDR3 de SEQ ID NO: 94; una región variable de cadena ligera CDR1 de SEQ ID NO: 95; CDR2 de SEQ ID NO: 96; y CDR3 de SEQ ID NO: 97; o

25 g) una región variable de cadena pesada CDR1 de SEQ ID NO: 110; CDR2 de SEQ ID NO: 111; CDR3 de SEQ ID NO: 112; una región variable de cadena ligera CDR1 de SEQ ID NO: 113; CDR2 de SEQ ID NO: 114; y CDR3 de SEQ ID NO: 115; o

h) una región variable de cadena pesada CDR1 de SEQ ID NO: 128; CDR2 de SEQ ID NO: 129; CDR3 de SEQ ID NO: 130; una región variable de cadena ligera CDR1 de SEQ ID NO: 131; CDR2 de SEQ ID NO: 132; y CDR3 de SEQ ID NO: 133; o

30 i) una región variable de cadena pesada CDR1 de SEQ ID NO: 146; CDR2 de SEQ ID NO: 147; CDR3 de SEQ ID NO: 148; una región variable de cadena ligera CDR1 de SEQ ID NO: 149; CDR2 de SEQ ID NO: 150; y CDR3 de SEQ ID NO: 151; o

j) una región variable de cadena pesada CDR1 de SEQ ID NO: 164; CDR2 de SEQ ID NO: 165; CDR3 de SEQ ID NO: 166; una región variable de cadena ligera CDR1 de SEQ ID NO: 167; CDR2 de SEQ ID NO: 168; y CDR3 de SEQ ID NO: 169; o

35 k) una región variable de cadena pesada CDR1 de SEQ ID NO: 182; CDR2 de SEQ ID NO: 183; CDR3 de SEQ ID NO: 184; una región variable de cadena ligera CDR1 de SEQ ID NO: 185; CDR2 de SEQ ID NO: 186; y CDR3 de SEQ ID NO: 187; o

40 l) una región variable de cadena pesada CDR1 de SEQ ID NO: 200; CDR2 de SEQ ID NO: 201; CDR3 de SEQ ID NO: 202; una región variable de cadena ligera CDR1 de SEQ ID NO: 203; CDR2 de SEQ ID NO: 204; y CDR3 de SEQ ID NO: 205; o

m) una región variable de cadena pesada CDR1 de SEQ ID NO: 218; CDR2 de SEQ ID NO: 219; CDR3 de SEQ ID NO: 220; una región variable de cadena ligera CDR1 de SEQ ID NO: 221; CDR2 de SEQ ID NO: 222; y CDR3 de SEQ ID NO: 223; o

45 n) una región variable de cadena pesada CDR1 de SEQ ID NO: 236; CDR2 de SEQ ID NO: 237; CDR3 de SEQ ID NO: 238; una región variable de cadena ligera CDR1 de SEQ ID NO: 239; CDR2 de SEQ ID NO: 240; y CDR3 de SEQ ID NO: 241; o

o) una región variable de cadena pesada CDR1 de SEQ ID NO: 254; CDR2 de SEQ ID NO: 255; CDR3 de SEQ ID NO: 256; una región variable de cadena ligera CDR1 de SEQ ID NO: 257; CDR2 de SEQ ID NO: 258; y CDR3 de SEQ ID NO: 259; o

- p) una región variable de cadena pesada CDR1 de SEQ ID NO: 272; CDR2 de SEQ ID NO: 273; CDR3 de SEQ ID NO: 274; una región variable de cadena ligera CDR1 de SEQ ID NO: 275; CDR2 de SEQ ID NO: 276; y CDR3 de SEQ ID NO: 277; o
- 5 q) una región variable de cadena pesada CDR1 de SEQ ID NO: 290; CDR2 de SEQ ID NO: 291; CDR3 de SEQ ID NO: 292; una región variable de cadena ligera CDR1 de SEQ ID NO: 293; CDR2 de SEQ ID NO: 294; y CDR3 de SEQ ID NO: 295; o
- r) una región variable de cadena pesada CDR1 de SEQ ID NO: 308; CDR2 de SEQ ID NO: 309; CDR3 de SEQ ID NO: 310; una región variable de cadena ligera CDR1 de SEQ ID NO: 311; CDR2 de SEQ ID NO: 312; y CDR3 de SEQ ID NO: 313; o
- 10 s) una región variable de cadena pesada CDR1 de SEQ ID NO: 326; CDR2 de SEQ ID NO: 327; CDR3 de SEQ ID NO: 328; una región variable de cadena ligera CDR1 de SEQ ID NO: 329; CDR2 de SEQ ID NO: 330; y CDR3 de SEQ ID NO: 331; o
- 15 t) una región variable de cadena pesada CDR1 de SEQ ID NO: 344; CDR2 de SEQ ID NO: 345; CDR3 de SEQ ID NO: 346; una región variable de cadena ligera CDR1 de SEQ ID NO: 347; CDR2 de SEQ ID NO: 348; y CDR3 de SEQ ID NO: 349; o
- u) una región variable de cadena pesada CDR1 de SEQ ID NO: 362; CDR2 de SEQ ID NO: 363; CDR3 de SEQ ID NO: 364; una región variable de cadena ligera CDR1 de SEQ ID NO: 365; CDR2 de SEQ ID NO: 366; y CDR3 de SEQ ID NO: 367.
- 20 27. El fragmento de un anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, seleccionado del grupo que consiste en; Fab, F(ab2)', F(ab)2', scFv, VHH, VH, VL, dAbs.
28. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento del mismo seleccionado de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
29. La composición farmacéutica de la reivindicación 28, que comprende además un agente terapéutico adicional.
- 25 30. La composición farmacéutica de la reivindicación 29, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de HER1, un inhibidor de HER2, un inhibidor de HER3, un inhibidor de HER4, un inhibidor de mTOR y un inhibidor de PI3 quinasa.
31. La composición farmacéutica de la reivindicación 30, en donde:
- 30 a) cuando el agente terapéutico adicional es un inhibidor de HER1, el inhibidor de HER1 se selecciona del grupo que consiste en Matuzumab (EMD72000), Erbitux®/Cetuximab, Vectibix® /Panitumumab, mAb 806, Nimotuzumab, Iressa® /Gefitinib, CI-1033 (PD183805), Lapatinib (GW-572016), Tykerb® /Lapatinib Ditosylate, Tarceva® / Erlotinib HCL (OSI-774), PKI-166, y Tovok®; un inhibidor de HER2 seleccionado del grupo que consiste en Pertuzumab, Trastuzumab, MM-111, neratinib, lapatinib o lapatinib ditosilato /Tykerb®; un inhibidor HER3 seleccionado del grupo que consiste en, MM-121, MM-111, IB4C3, 2DID12 (U3 Pharma AG), AMG888 (Amgen), AV- 203(Aveo), MEHD7945A (Genentech) y moléculas pequeñas que inhiben HER3; y un inhibidor de HER4;
- 35 b) cuando el agente terapéutico adicional es un inhibidor de mTOR, el inhibidor de mTOR se selecciona del grupo que consiste en Temsirolimus/Torisel®, ridaforolimus / Deforolimus, AP23573, MK8669, everolimus /Affinitor®;
- c) cuando el agente terapéutico adicional es un inhibidor de PI3 quinasa, el inhibidor de PI3 quinasa se selecciona del grupo que consiste en GDC 0941, BEZ235, BMK120 y BYL719.
- 40 32. El anticuerpo o fragmento del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 o la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 28 a 31 para su uso como medicamento.
33. El anticuerpo o fragmento del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 o la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 28 a 31 para uso en el tratamiento de un cáncer que expresa HER3.
- 45 34. El anticuerpo o fragmento del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 o la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 28 a 31 para uso en el tratamiento de un cáncer de acuerdo con la reivindicación 33, en donde el cáncer está mediado por una senda de señalización de HER3.
35. El anticuerpo o fragmento del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 o la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 28 a 31 para uso en el tratamiento de un cáncer de acuerdo con la reivindicación 34, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer colo-

5 rectal, cáncer de pulmón, mieloma múltiple, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, osteosarcoma, carcinoma de células escamosas, tumores de vaina de nervios periféricos, schwannoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, glioblastoma, sarcoma de células claras de tejido blando, mesotelioma maligno, neurofibromatosis, cáncer renal, y melanoma.

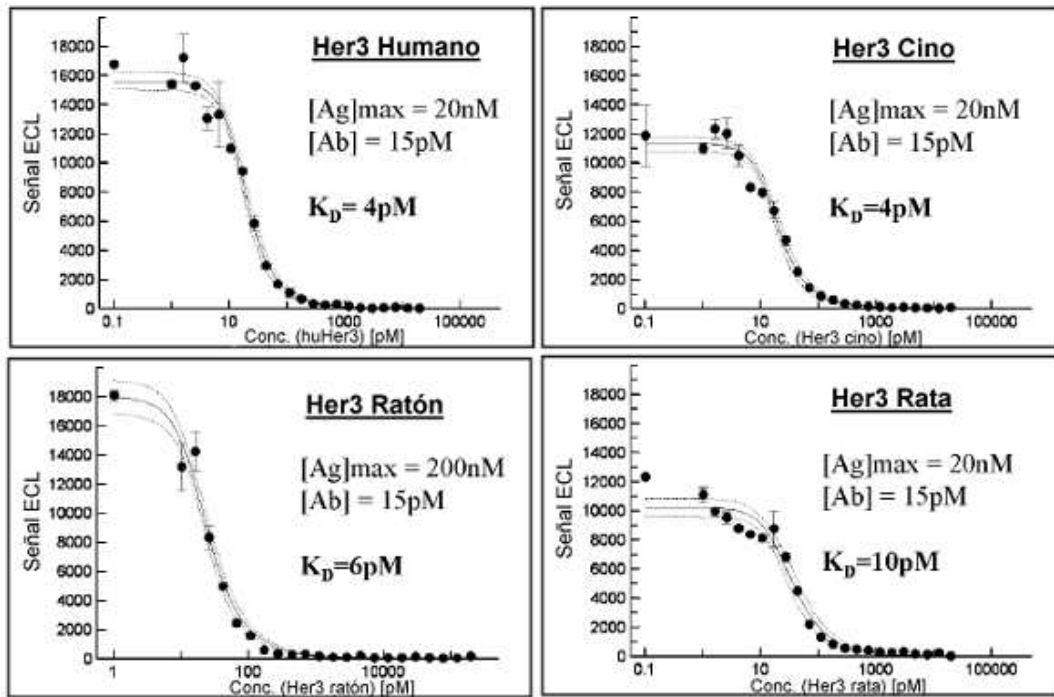


FIG. 1

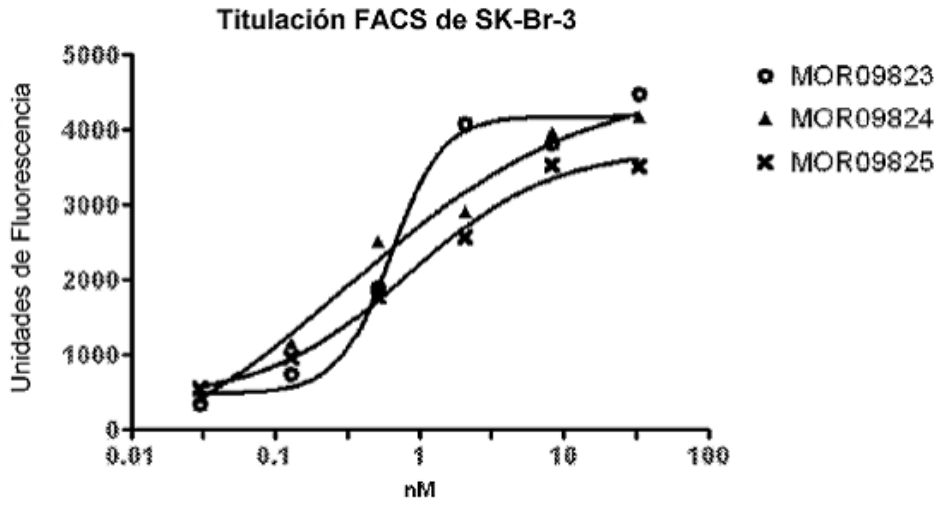


FIG. 2

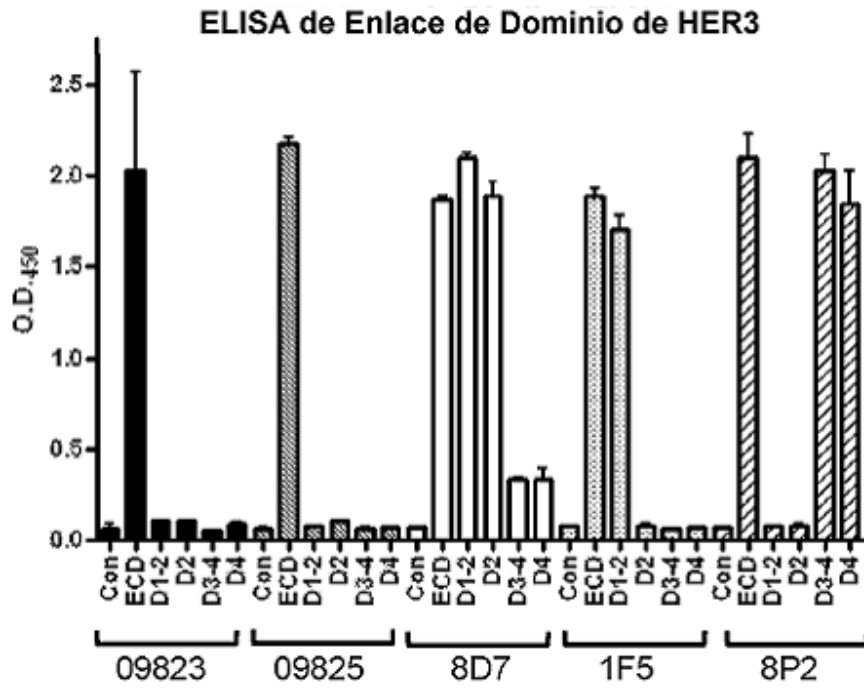


FIG. 3

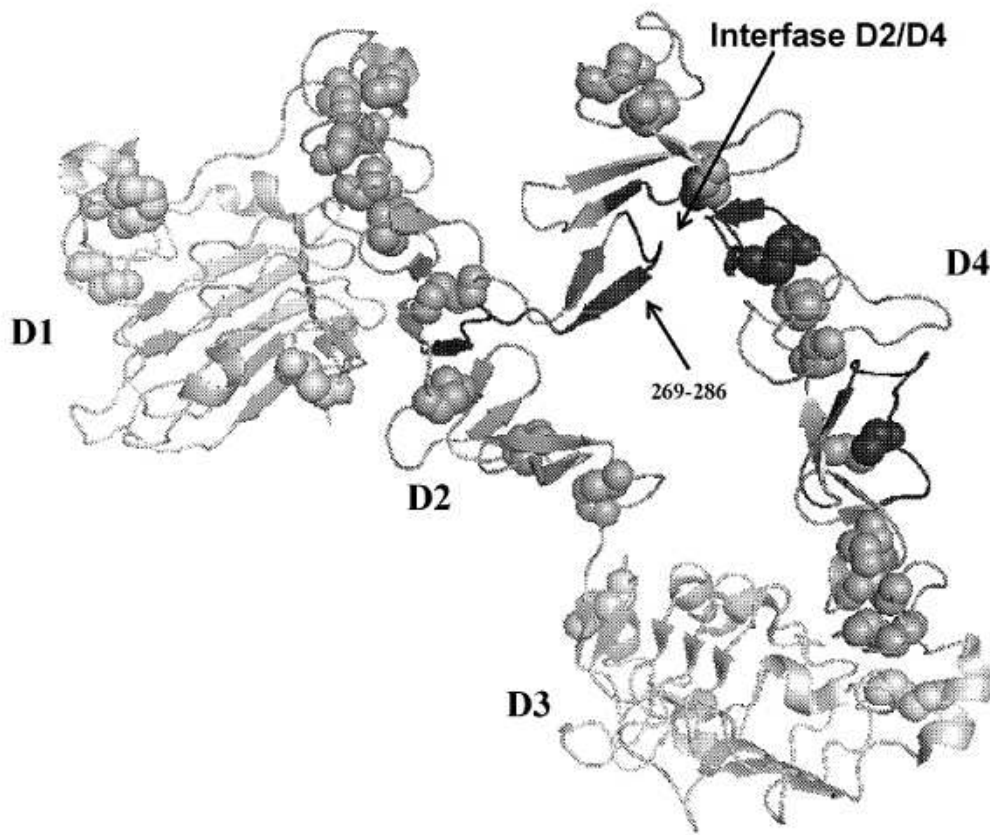


FIG. 4C

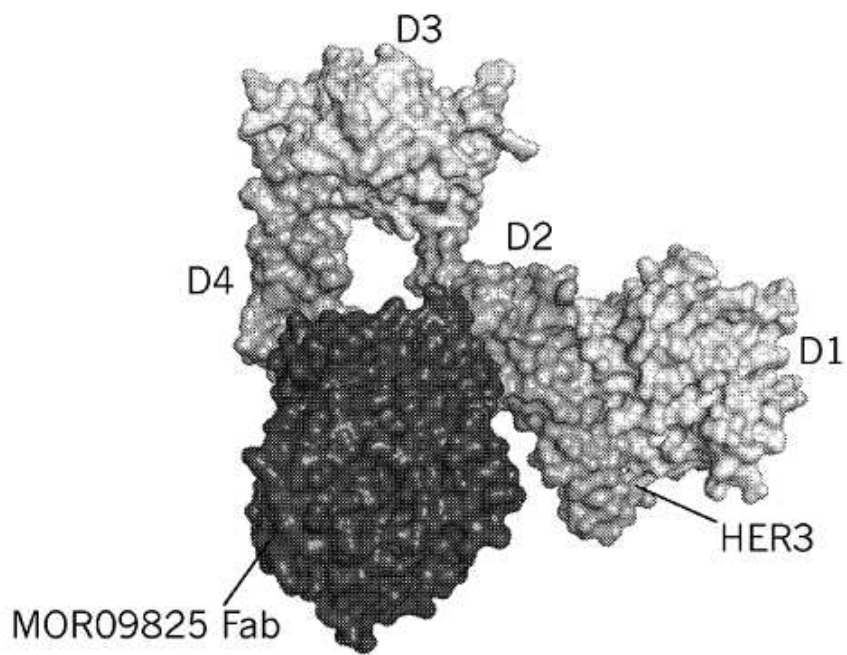
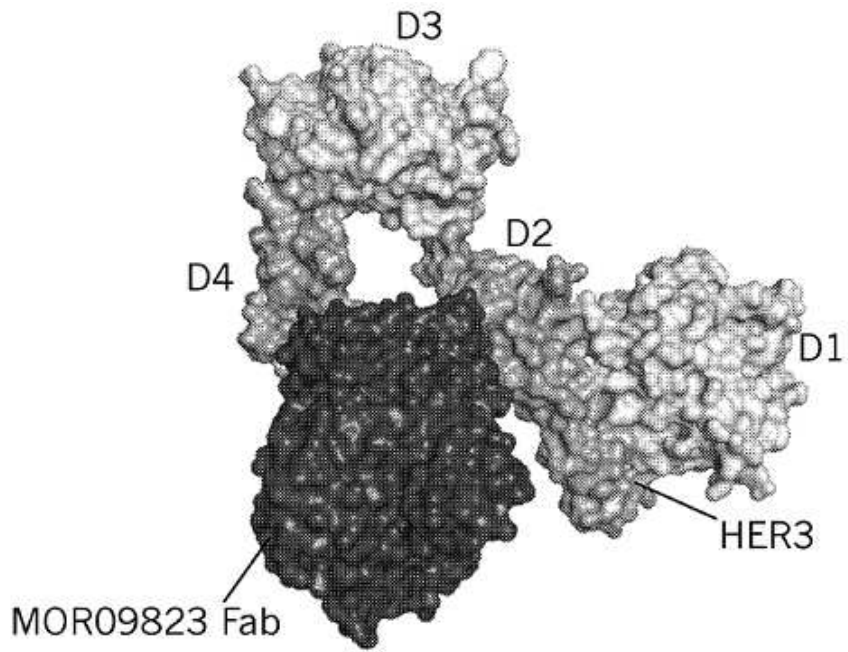


FIG. 5A

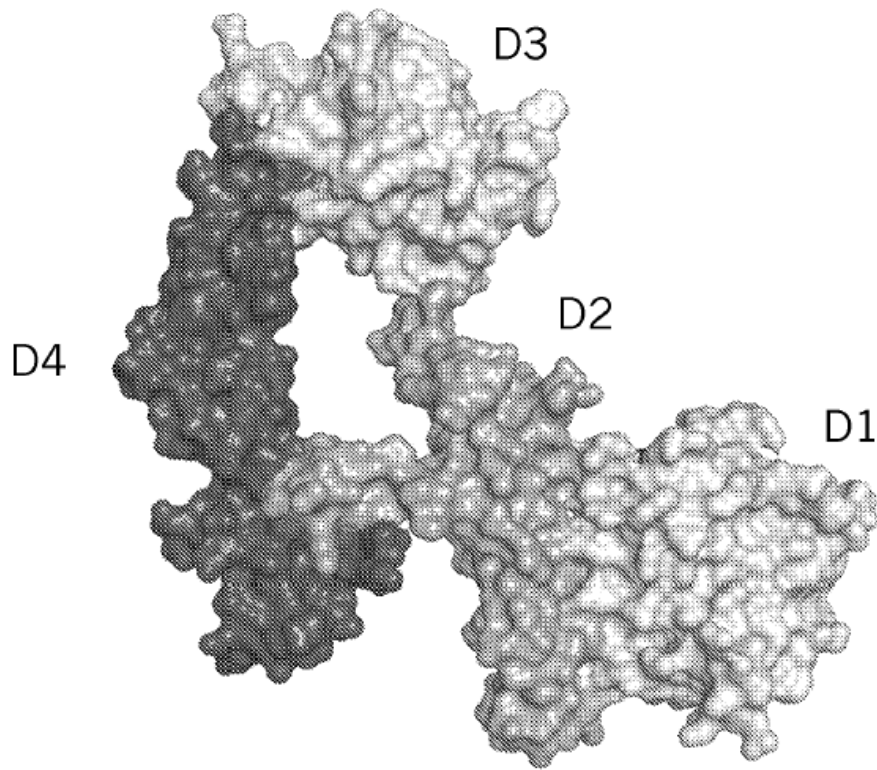


FIG. 5B

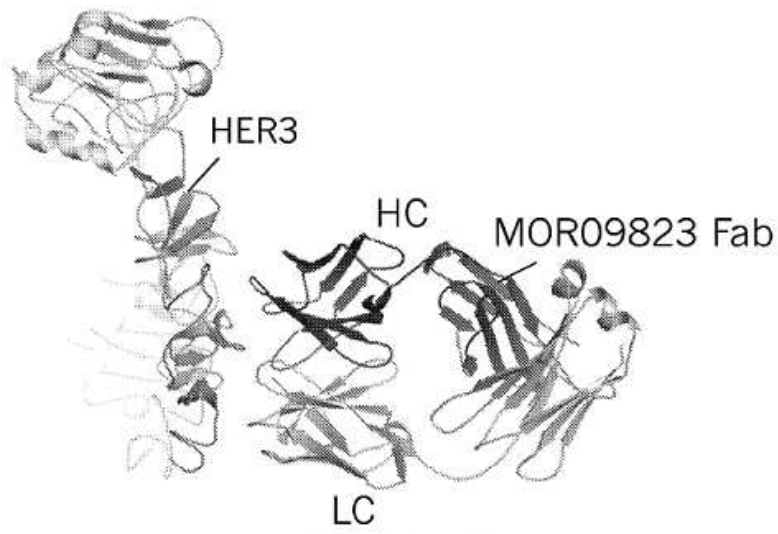


FIG. 5C

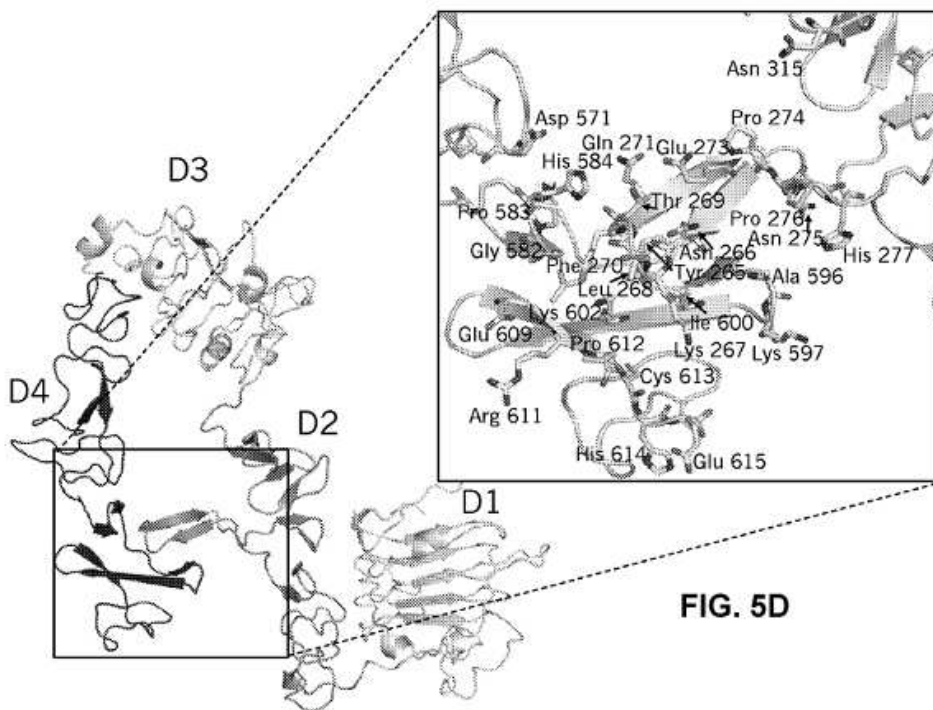


FIG. 5D

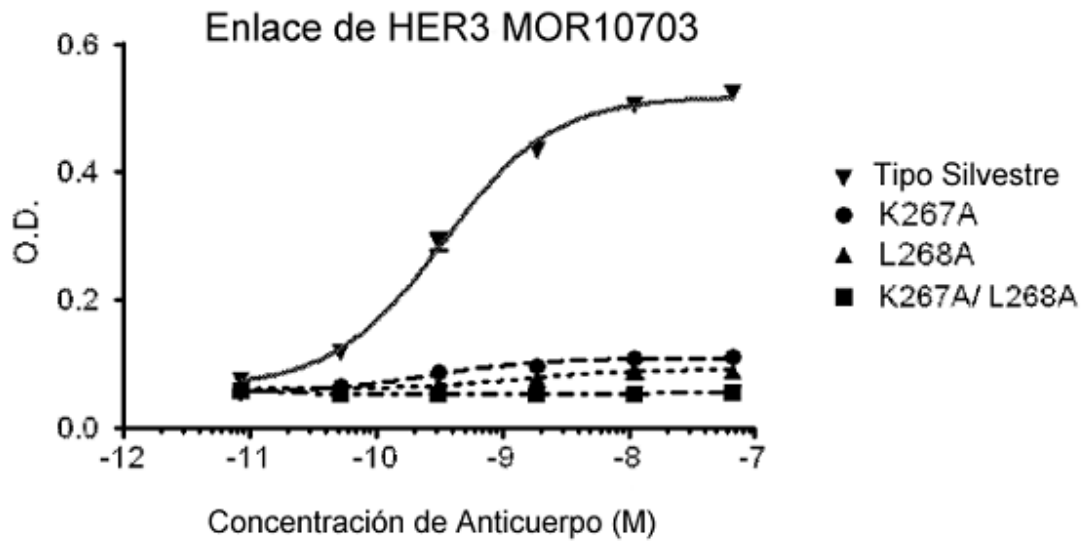


FIG. 5E

Inhibición de fosforilación de HER3 en células MCF7 estimuladas

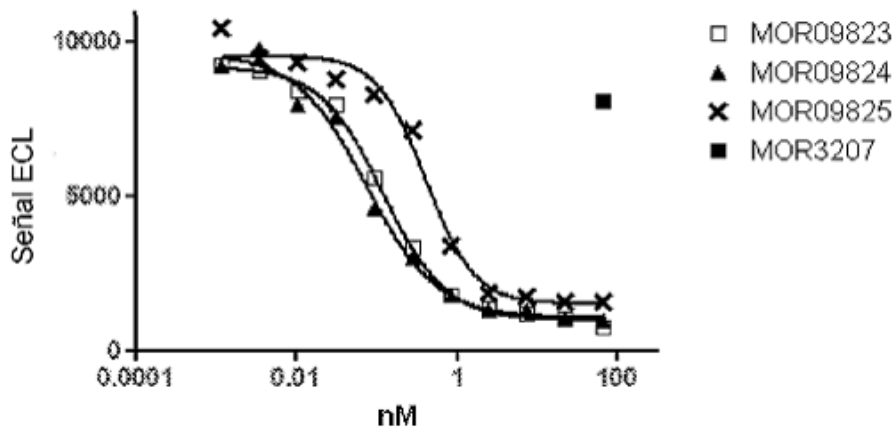


FIG. 6A

Inhibición de fosforilación de HER3 en células SKBR3

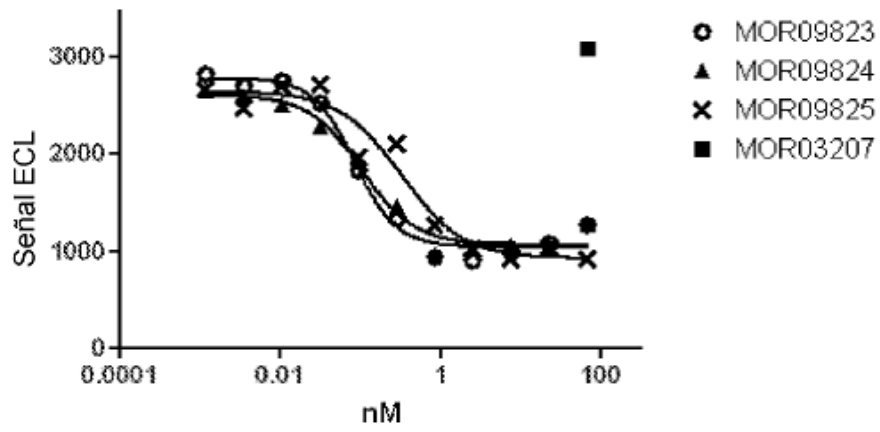


FIG. 6B

Inhibición de fosforilación de Akt en células SKBR3

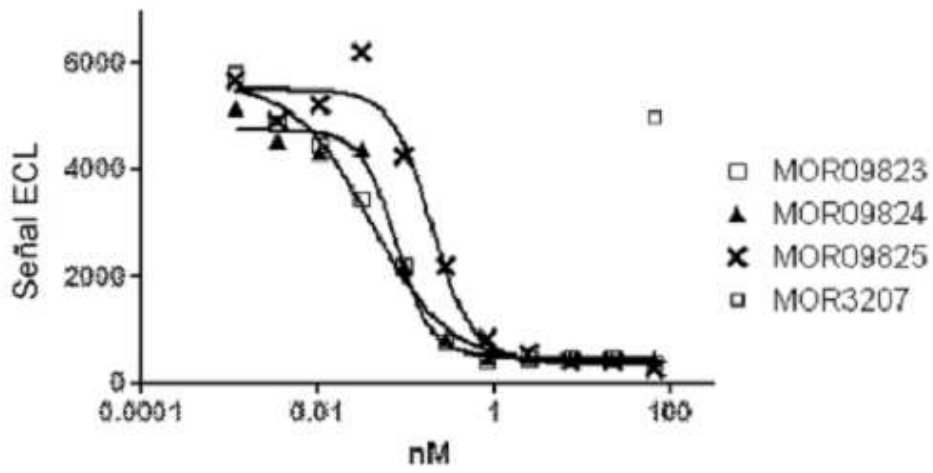


FIG. 7A

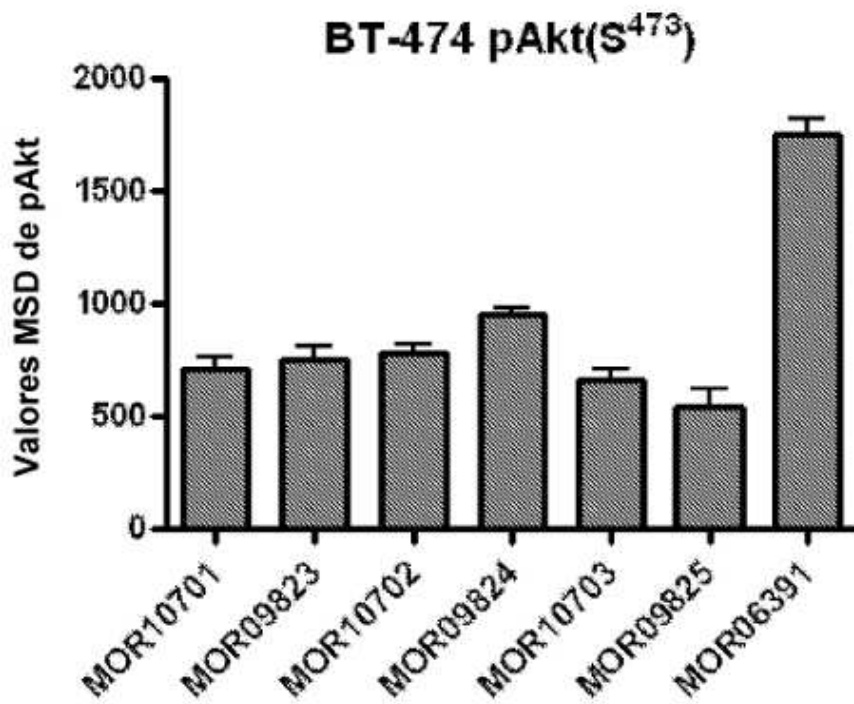


FIG. 7B

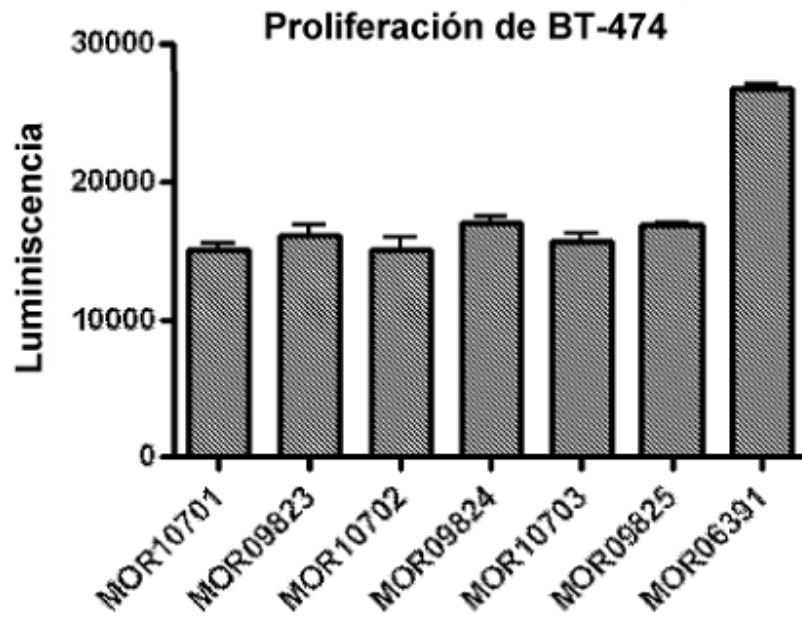


FIG. 8A

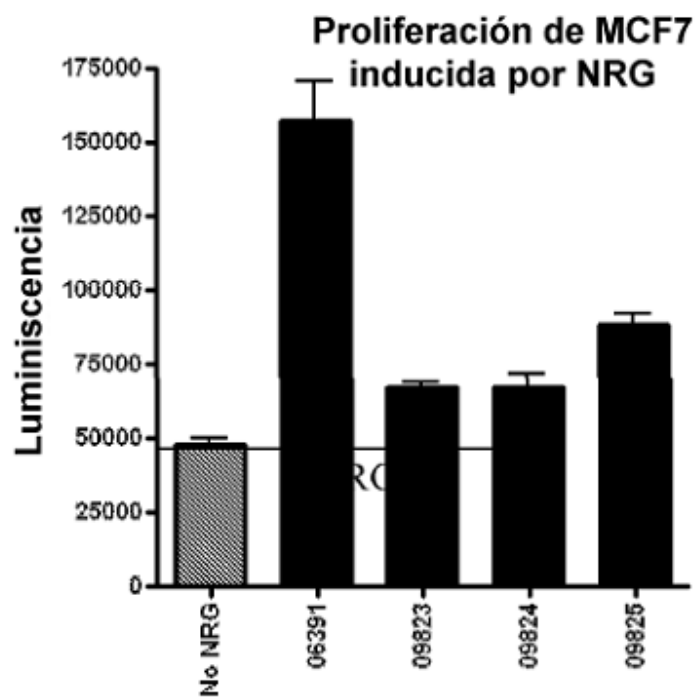


FIG. 8B

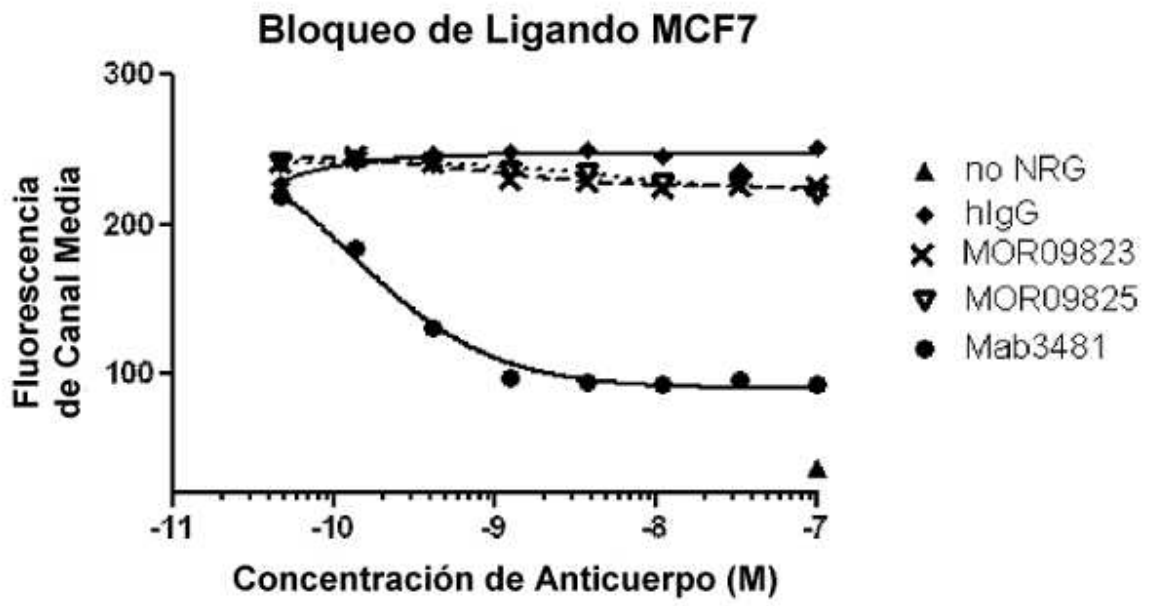


FIG. 9

Ensayo de Interacción de NRG/HER3

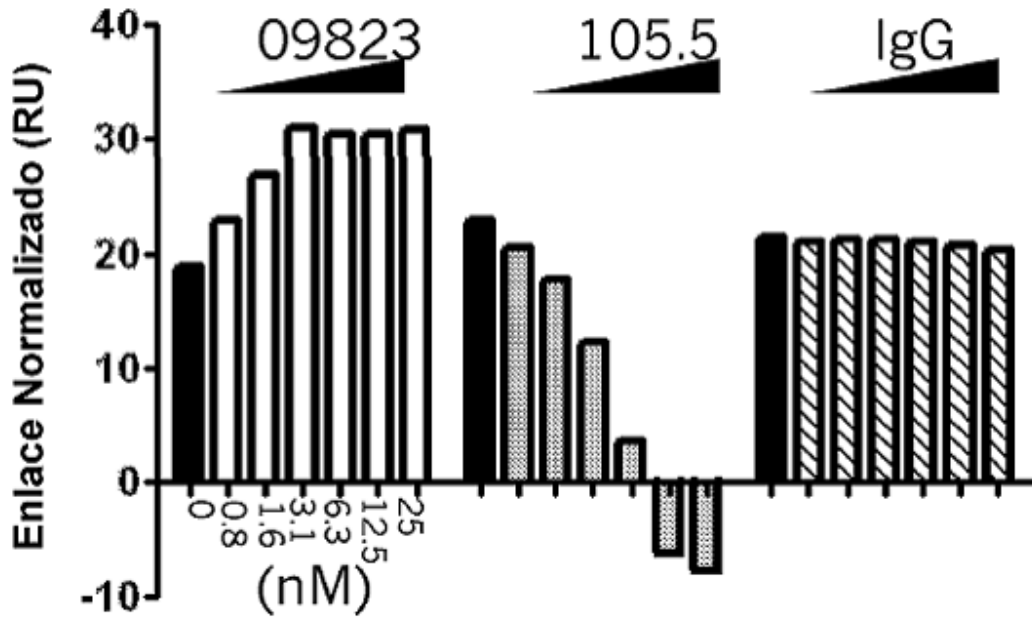


FIG. 10

FIG. 11A

**Xenoinjertos de BT474
tratados con MOR0923**

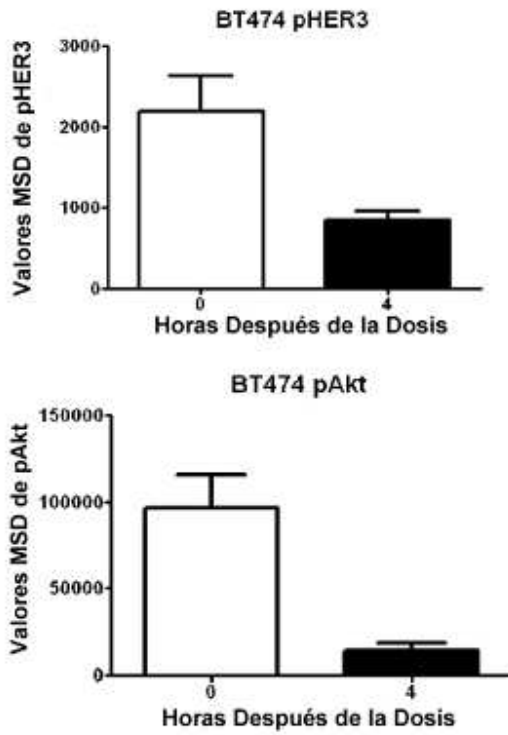
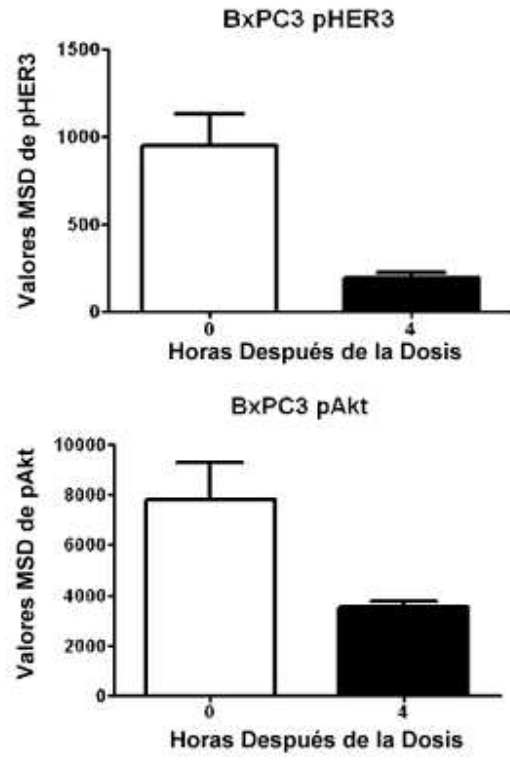


FIG. 11B

**Xenoinjertos de BxPC3
tratados con MOR09823**



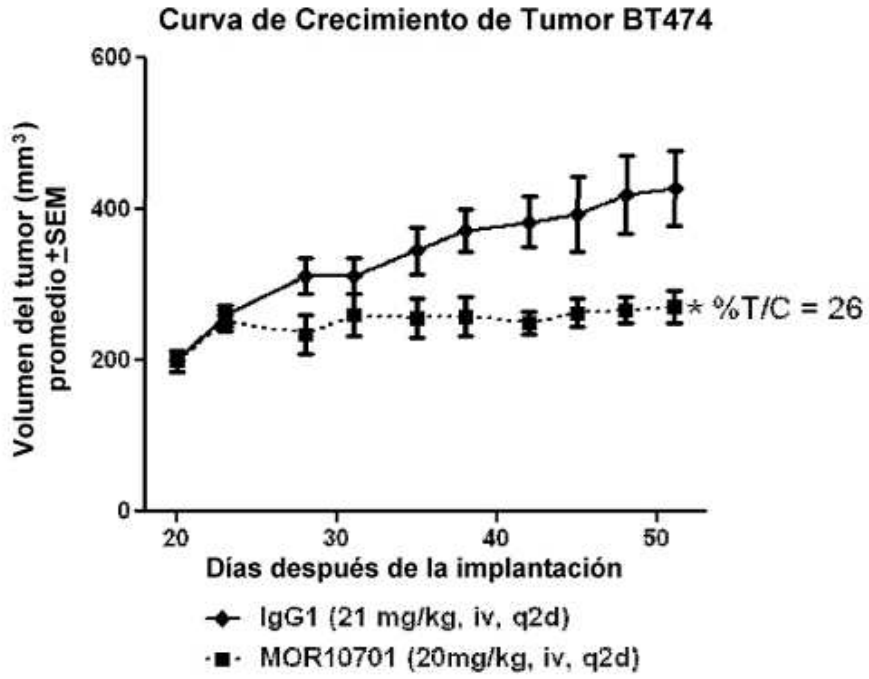


FIG. 12A

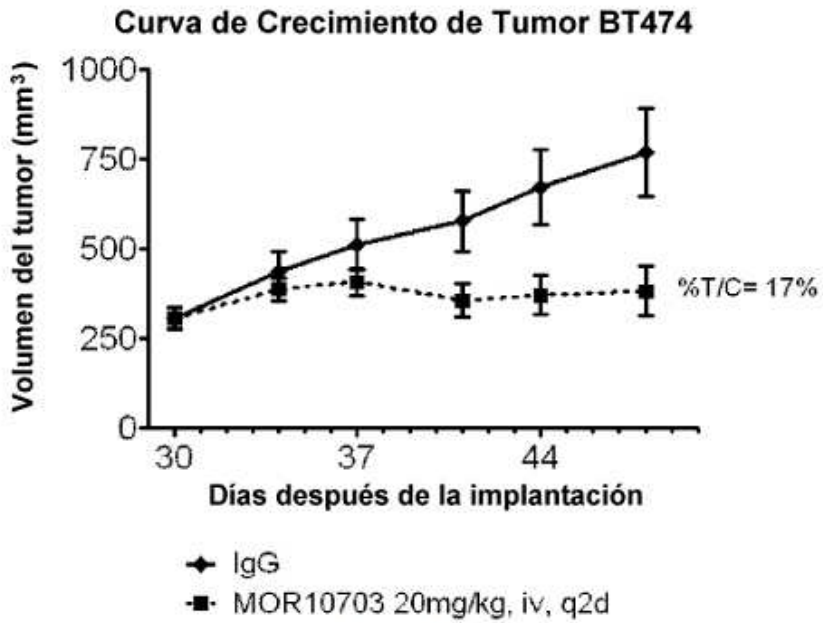


FIG. 12B

Curva de Crecimiento de Tumor BxPC3

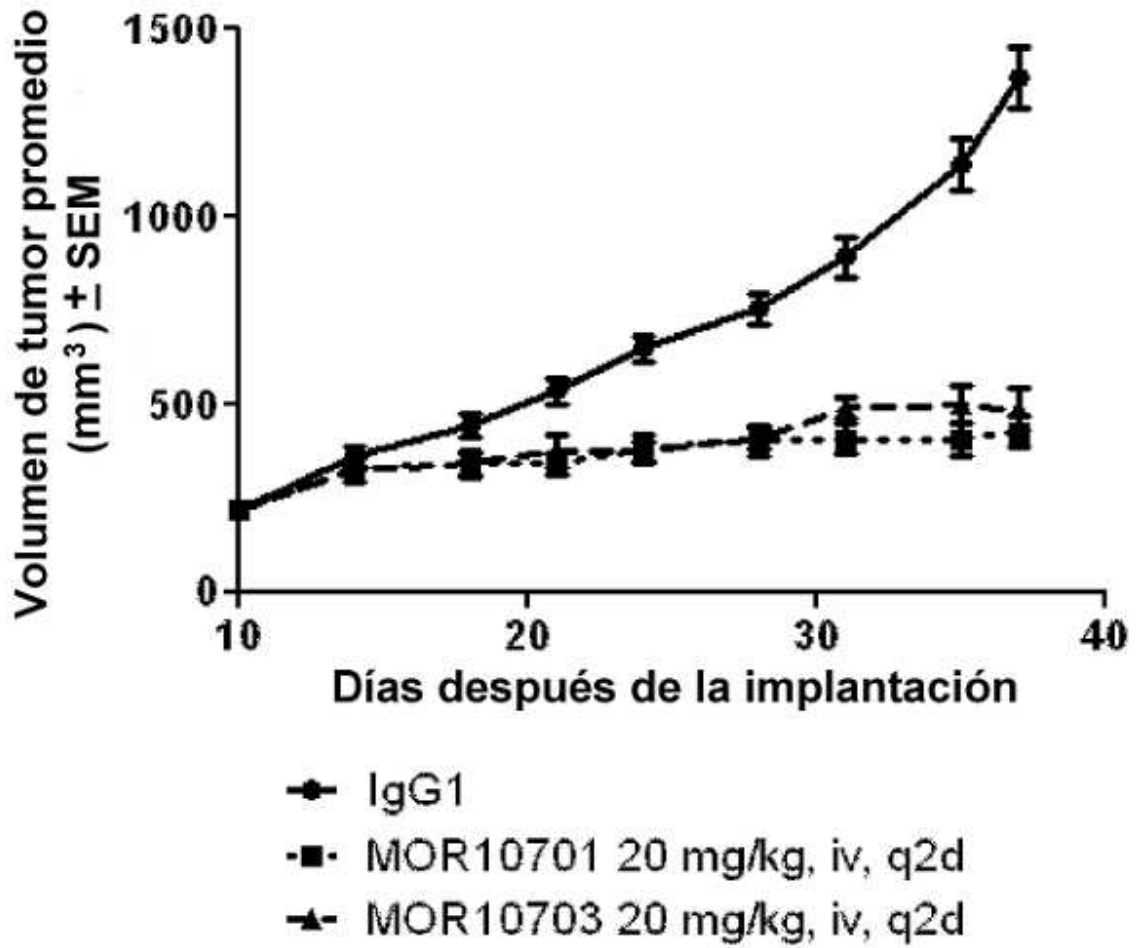


FIG. 13

FIG. 14A SK-Br-3

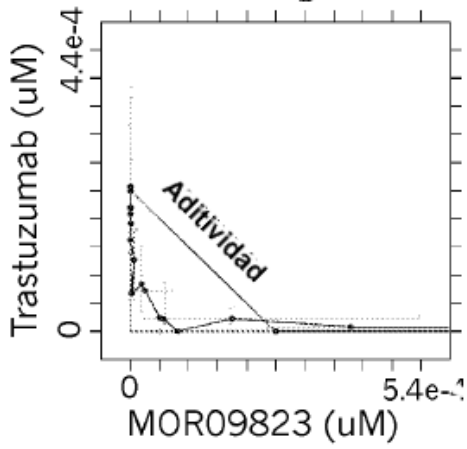


FIG. 14D MDA-MB-453

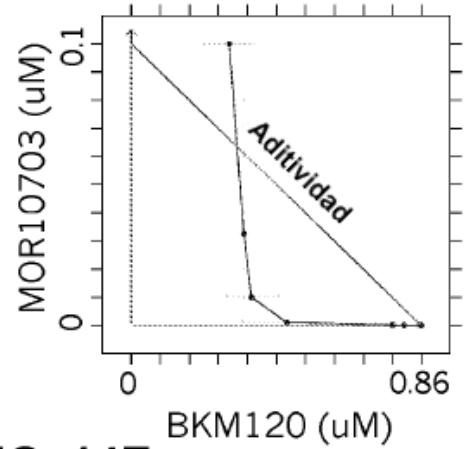


FIG. 14B SK-Br-3

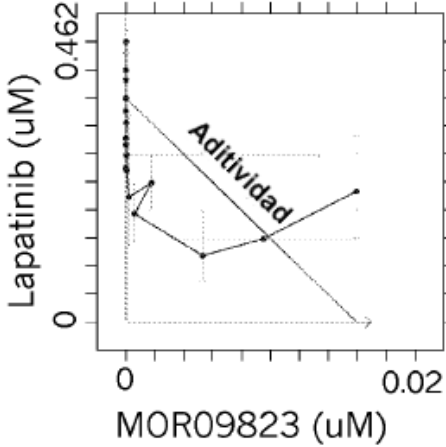


FIG. 14E MDA-MB-453

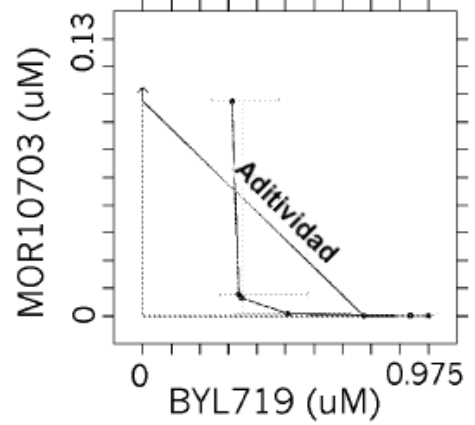


FIG. 14C MDA-MB-453

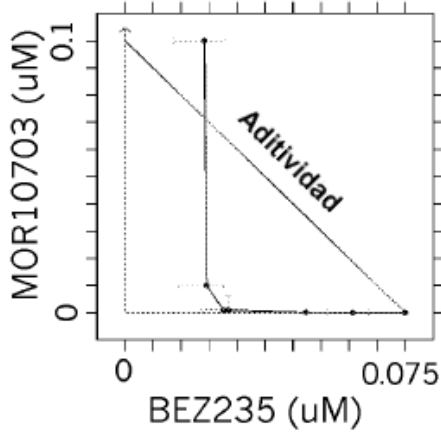


FIG. 14F MDA-MB-453

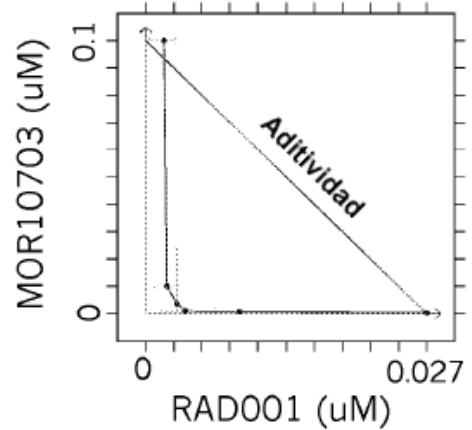


FIG. 14G

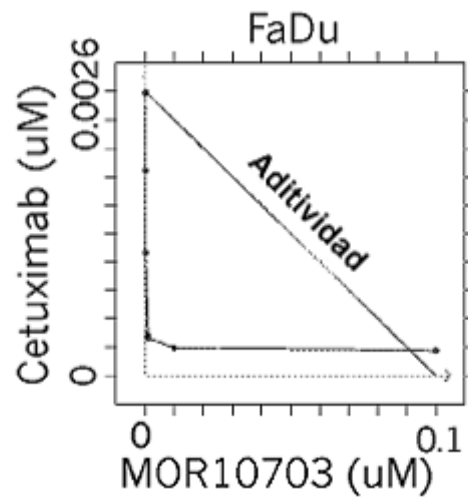
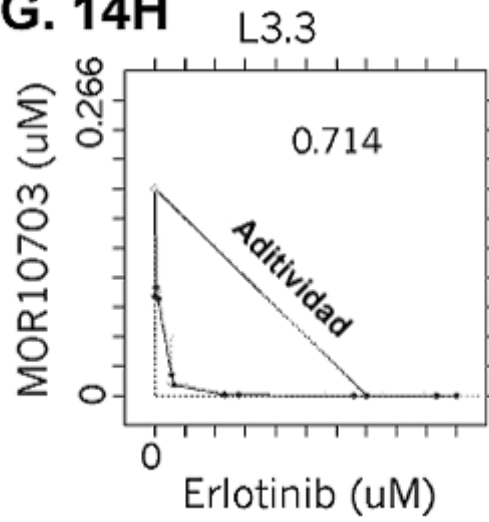


FIG. 14H



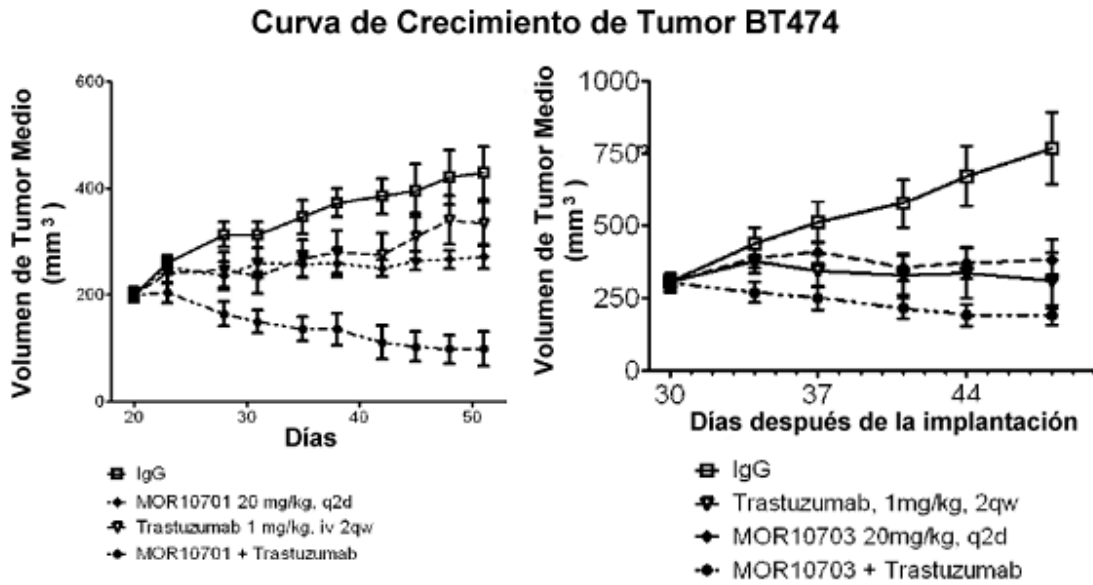


FIG. 15A

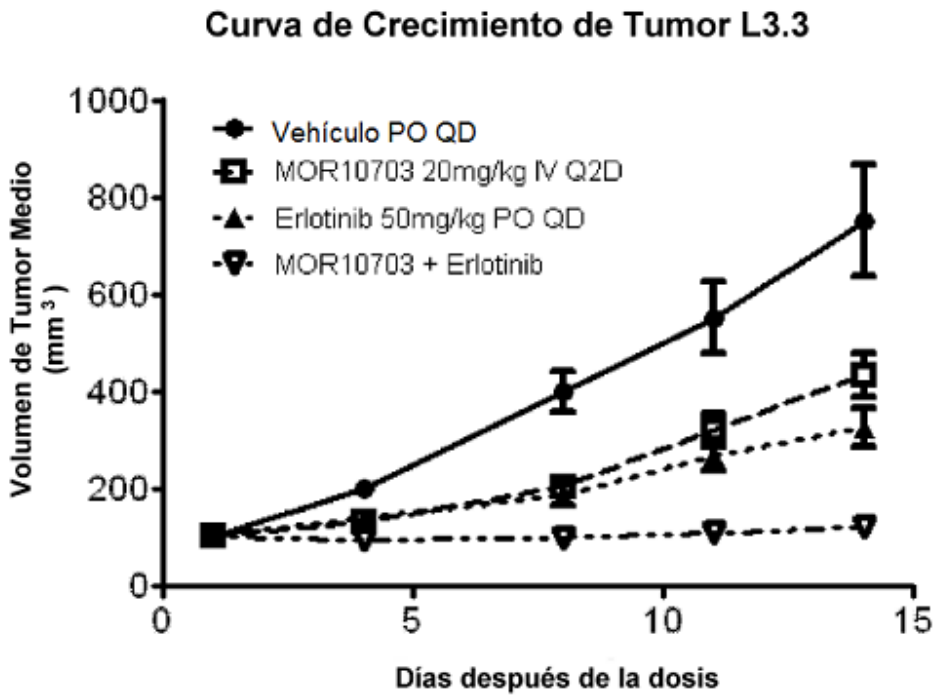


FIG. 15B