(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 626 033**

(51) Int. CI.:

***A61K 39/395*** (2006.01)
***A61K 47/12*** (2006.01)
***C07K 16/22*** (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.05.2011 PCT/US2011/036062**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2011 WO11143307**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2011 E 11720278 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2569010**

(54) Título: **Formulaciones de anticuerpo a alta concentración**

(30) Prioridad:

**14.05.2010 US 334986 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**21.07.2017**

(73) Titular/es:

**AMGEN, INC (100.0%)**
**One Amgen Center Drive**
**Thousand Oaks CA 91320, US**

(72) Inventor/es:

**OSSLUND, TIMOTHY, D.**

(74) Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

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

Formulaciones de anticuerpo a alta concentración

**Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

**Antecedentes**

Las formulaciones de anticuerpo líquidas altamente concentradas son útiles para administrar dosis en volumen más pequeño. Sin embargo, las formulaciones de proteína altamente concentradas plantean varios problemas. Un problema es la inestabilidad debido a la formación de partículas. Otro problema es la elevada viscosidad como resultado de numerosas interacciones intermoleculares de la naturaleza macromolecular de los anticuerpos. Las formulaciones altamente viscosas son difíciles de fabricar, extraer en una jeringa e inyectar. El uso de fuerza en la manipulación de las formulaciones viscosas conduce a excesiva espuma, que puede conducir a la desnaturalización e inactivación de productos biológicos activos.

La patente de EE.UU. N.º 6.875.432 y las publicaciones de solicitud de patente de EE.UU. N.º 2006/0182740, 2007/0172479, 2008/0160014 desvelan formulaciones de anticuerpo y métodos de su preparación. Ninguna de estas publicaciones desvela los anticuerpos referenciados en el presente documento.

El documento WO2009/079471 desvela un método de tratamiento de fractura ósea con anticuerpos anti-esclerostina. El documento WO02/30463 desvela formulaciones de proteína concentradas de viscosidad reducida. He F et al (Analytical Biochemistry (2010), 399: 141-143) desvela un método de dispersión de la luz dinámica de alto rendimiento para medir la viscosidad de soluciones de proteína concentradas.

**Resumen de la invención**

La presente divulgación se basa en el descubrimiento de que la adición de acetato de calcio a bajas concentraciones, por ejemplo 5-10 mM, redujo la viscosidad eficaz en formulaciones que comprenden una alta concentración de un anticuerpo anti-esclerostina seleccionado. A diferencia, la misma concentración de acetato de calcio no redujo significativamente la viscosidad de otras formulaciones de anticuerpo. La formulación es una formulación líquida estéril que comprende (a) un anticuerpo anti-esclerostina a una concentración de al menos 70 mg/ml, en la que el anticuerpo comprende secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 86 y SEQ ID NO: 84; y (b) acetato de calcio a una concentración que oscila de 1 mM a 20 mM, o de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 10 mM, en la que la formulación tiene una viscosidad absoluta de 10 cP o menos. La viscosidad absoluta como se describe en el presente documento se mide usando un viscosímetro de cono y plato de Brookfield LV-DVII con un husillo CPE-40 con temperatura del vaso de muestras coincidente regulada por un baño de circulación de agua constante a 25 ºC.

La sal de calcio es acetato de calcio. Alternativamente, en algunas realizaciones, la sal de calcio está presente a una concentración que reduce la viscosidad de una formulación de anticuerpo al menos el 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, 51 %, 52 %, 53 %, 54 %, 55 %, 56 %, 57 %, 58 %, 59 %, 60 % o más en comparación con la misma formulación de anticuerpo que carece de la sal de calcio.

En un aspecto relacionado de la divulgación, la formulación es estéril y cuanto está en forma líquida o líquida reconstituida comprende (a) un anticuerpo anti-esclerostina a una concentración de aproximadamente 70 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, en la que el anticuerpo comprende un conjunto de seis CDR seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1-5 (CDR de Ab-A y Ab-1), 15-20 (CDR de Ab-B), 25-30 (CDR de Ab-C), 35-40 (CDR de Ab-D), 45-50 (CDR de Ab-2), 55-60 (CDR de Ab-3 y Ab-15), 73-78 (CDR de Ab-4 y Ab-5), 91-96 (CDR de Ab-6), 101-106 (CDR de Ab-7), 111-116 (CDR de Ab-8), 121-126 (CDR de Ab-9), 131-136 (CDR de Ab-10), 141-146 (CDR de Ab-11 y Ab-16), 159-164 (CDR de Ab-12), 169-174 (CDR de Ab-13 y Ab-14), 187-192 (CDR de Ab-17 y Ab-18), 201-206 (CDR de Ab-19, Ab-20 y Ab-23), 225-229 (CDR de Ab-21 y Ab-22) o 239-244 (CDR de Ab-24); y (b) acetato de calcio a una concentración que oscila de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 15 mM, o de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 10 mM, en la que la formulación tiene una viscosidad absoluta de aproximadamente 10 cP o menos. Alternativamente, en algunas realizaciones, el acetato de calcio está presente a una concentración que reduce la viscosidad de una formulación de anticuerpo al menos el 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %. 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, 51 %, 52 %, 53 %, 54 %, 55 %, 56 %, 57 %, 58 %, 59 %, 60 % o más en comparación con la misma formulación de anticuerpo que carece del acetato de calcio.

También se proporciona un método de reducción de la viscosidad de una formulación de proteína, comprendiendo el método; añadir acetato de calcio a una concentración de entre 1 mM y 20 mM, a una formulación de inmunoglobulina anti-esclerostina, en la que la formulación comprende una inmunoglobulina a una concentración de

70 mg/ml a 200 mg/ml, en la que la inmunoglobulina anti-esclerostina comprende secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 86 y SEQ ID NO:84, y en la que la viscosidad de la formulación con el acetato de calcio se reduce en comparación con la viscosidad de la formulación de anticuerpo sin el acetato de calcio.

En otro aspecto, la formulación es estéril y tiene una viscosidad absoluta de aproximadamente 10 cP o menos que comprende: (a) Ab-5 a una concentración de al menos 70 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml; (b) acetato de calcio a una concentración que oscila de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 20 mM; y (c) un poliol tal como sacarosa, por ejemplo, en una cantidad que oscila de aproximadamente el 1 % en peso/volumen a aproximadamente el 12 % en peso/volumen. En ciertas realizaciones, el poliol está en una cantidad que oscila de aproximadamente el 4 % al 10 %. La inmunoglobulina comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 86 (región variable de la cadena pesada de Ab-5) y/o SEQ ID NO: 84 (región variable de la cadena ligera de Ab-5).

En otro aspecto, la formulación es estéril y tiene una viscosidad absoluta de aproximadamente 10 cP o menos y comprende (a) Ab-5 a una concentración de al menos 70 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml; (b) acetato de calcio a una concentración que oscila de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 20 mM; y (c) un poliol tal como sacarosa, por ejemplo, en una cantidad que oscila de aproximadamente el 4 % en peso/volumen a aproximadamente el 6 % en peso/volumen.

En cualquiera de los aspectos precedentes, en algunas realizaciones, la formulación comprende además (c) un tampón acetato, por ejemplo, acetato sódico, a una concentración de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 15 mM, o de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 10 mM. En algunas realizaciones, la concentración total de acetato es aproximadamente 10 mM a aproximadamente 50 mM, o aproximadamente 20 mM a aproximadamente 40 mM.

En un aspecto diferente de la divulgación, la formulación es estéril y cuando está en forma líquida o líquida reconstituida comprende (a) un anticuerpo anti-esclerostina a una concentración de aproximadamente 70 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, en la que el anticuerpo comprende un conjunto de seis CDR seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1-5 (CDR de Ab-A y Ab-1), 15-20 (CDR de Ab-B), 25-30 (CDR de Ab-C), 35-40 (CDR de Ab-D), 45-50 (CDR de Ab-2), 55-60 (CDR de Ab-3 y Ab-15), 73-78 (CDR de Ab-4 y Ab-5), 91-96 (CDR de Ab-6), 101-106 (CDR de Ab-7), 111-116 (CDR de Ab-8), 121-126 (CDR de Ab-9), 131-136 (CDR de Ab-10), 141-146 (CDR de Ab-11 y Ab-16), 159-164 (CDR de Ab-12), 169-174 (CDR de Ab-13 y Ab-14), 187-192 (CDR de Ab-17 y Ab-18), 201-206 (CDR de Ab-19, Ab-20 y Ab-23), 225-229 (CDR de Ab-21 y Ab-22) o 239-244 (CDR de Ab-24); y (b) una sal de acetato y/o tampón acetato a una concentración que oscila de acetato aproximadamente 10 mM a aproximadamente 50 mM, o de acetato aproximadamente 20 mM a aproximadamente 40 mM, en la que la formulación tiene una viscosidad absoluta de aproximadamente 10 cP o menos. En algunas realizaciones, el tampón acetato comprende acetato de calcio y/o acetato sódico. Alternativamente, en algunas realizaciones, la sal de acetato y/o tampón está presente a una concentración que reduce la viscosidad de una formulación de anticuerpo al menos el 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %. 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, 51 %, 52 %, 53 %, 54 %, 55 %, 56 %, 57 %, 58 %, 59 %, 60 % o más en comparación con la misma formulación de anticuerpo que carece de la sal de acetato y/o tampón.

En cualquiera de los aspectos precedentes, en algunas realizaciones, la concentración total de iones (cationes y aniones) en solución es aproximadamente 20 mM a aproximadamente 70 mM, o aproximadamente 30 mM a aproximadamente 60 mM. En cualquiera de estas realizaciones, la osmolaridad total es inferior a aproximadamente 400 mOsm/l o 350 mOsm/l, y es preferentemente próxima a isotónica, por ejemplo 250-350 mOsm/l. En algunas realizaciones, la formulación es hipotónica. Por ejemplo, en tales realizaciones, la osmolaridad de la formulación es inferior a aproximadamente 250 mOsm/l. En otras realizaciones, la formulación es hipertónica. Así, en tales realizaciones, la osmolaridad total de la formulación es mayor de aproximadamente 350 mOsm/l.

En cualquiera de las formulaciones descritas en el presente documento, un anticuerpo anti-esclerostina en la formulación puede comprender regiones variables de la cadena ligera y/o pesada maduras de cualquiera de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-19, Ab-21, Ab-23 o Ab-24. Así, en realizaciones específicas de la divulgación, el anticuerpo comprende las secuencias de aminoácidos de: SEQ ID NO: 14 (región variable de la cadena pesada de Ab-1), y/o SEQ ID NO: 12 (región variable de la cadena ligera de Ab-1); o SEQ ID NO: 68 (región variable de la cadena pesada de Ab-15), y/o SEQ ID NO: 66 (región variable de la cadena ligera de Ab-15); o SEQ ID NO: 86 (región variable de la cadena pesada de Ab-5), y/o SEQ ID NO: 84 (región variable de la cadena ligera de Ab-5); o SEQ ID NO: 154 (región variable de la cadena pesada de Ab-16), y/o SEQ ID NO: 152 (región variable de la cadena ligera de Ab-16); o SEQ ID NO: 182 (región variable de la cadena pesada de Ab-14) y/o SEQ ID NO: 180 (región variable de la cadena ligera de Ab-14); o SEQ ID NO: 208 (región variable de la cadena pesada de Ab-19) y/o SEQ ID NO: 207 (región variable de la cadena ligera de Ab-19); o SEQ ID NO: 216 (región variable de la cadena pesada de Ab-20) y/o SEQ ID NO: 214 (región variable de la cadena ligera de Ab-20); o SEQ ID NO: 220 (región variable de la cadena pesada de Ab-23) y/o SEQ ID NO: 218 (región variable de la cadena ligera de Ab-23); o SEQ ID NO: 238 (región variable de la cadena pesada de Ab-22) y/o SEQ ID NO: 236 (región variable de la cadena ligera de Ab-22). En algunas realizaciones de la divulgación, el anticuerpo comprende las cadenas pesadas y/o ligeras maduras de

cualquiera de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-15, Ab-16, Ab-19, Ab-23 o Ab-24. En algunas realizaciones de la divulgación, el anticuerpo comprende secuencias de aminoácidos obtenibles expresando en células huésped de mamífero el ADNc que codifica la cadena pesada y/o ligera, o alternativamente la región variable de la cadena pesada y/o ligera, de cualquiera de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-15, Ab-16, Ab-19, Ab-23 o Ab-24, como se describen en el presente documento.

En cualquiera de las formulaciones descritas en el presente documento, el anticuerpo anti-esclerostina puede comprender las CDR, o las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras maduras, o las cadenas pesadas y ligeras maduras, de cualquiera de Ab-4 o Ab-5; Ab-13 o Ab-14; o Ab-19, Ab-20 o Ab-23. En cualquiera de las formulaciones descritas en el presente documento, el anticuerpo se une a esclerostina de SEQ ID NO: 1 con una $K_D$ de $10^{-7}$ o menos (significando números más bajos afinidad de unión más alta).

En cualquiera de las formulaciones descritas en el presente documento, en algunas realizaciones, el anticuerpo en la formulación está presente a una concentración de al menos 120 mg/ml, o al menos 140 mg/ml. En cualquiera de las formulaciones descritas en el presente documento, en algunas realizaciones, la viscosidad absoluta de formulación es aproximadamente 8 cP o menos, o aproximadamente 6 cP o menos. En realizaciones alternativas, el anticuerpo en la formulación está presente a una concentración de aproximadamente 70 mg/ml a aproximadamente 130 mg/ml, en las que la formulación tiene una viscosidad absoluta de aproximadamente 10 cP o menos.

En algunas realizaciones, cualquiera de las formulaciones descritas en el presente documento comprende además un poliol tal como sacarosa, por ejemplo, en una cantidad que oscila de aproximadamente el 4 % en peso/volumen a aproximadamente el 6 %. En algunas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente el 9 % de sacarosa. En algunas realizaciones, cualquiera de las formulaciones descritas en el presente documento comprende opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo sal, tampón, aminoácido, estabilizador, poliol, otro agente de tonicidad, tensioactivo, agente de carga, crioprotector, lioprotector, antioxidante, ion metálico, agente quelante y/o conservante. En algunas realizaciones, la formulación tiene menos del 0,05 % en peso de tensioactivo.

En cualquiera de las formulaciones descritas en el presente documento, en algunas realizaciones, la formulación tiene un pH que oscila de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6, o aproximadamente 5 a aproximadamente 6, o aproximadamente 5 a aproximadamente 5,5. En algunas realizaciones, la formulación tiene un pH de 5,2.

En el presente documento también se describen formulaciones para su uso en métodos de tratamiento de cualquiera trastorno asociado a disminución de la densidad ósea, que incluye, pero no se limita a, acondroplasia, disostosis cleidocraneal, encondromatosis, displasia fibrosa, enfermedad de Gaucher, raquitismo hipofosfatémico, síndrome de Marfan, exostosis múltiple hereditaria, neurofibromatosis, osteogénesis imperfecta, osteopetrosis, osteopoiquilosis, lesiones escleróticas, pseudoartrosis, osteomielitis piogénica, enfermedad periodontal, pérdida ósea inducida por fármacos antiepilépticos, hiperparatiroidismo primario o secundario, síndromes de hiperparatiroidismo familiar, pérdida de peso inducida por ingravidez, osteoporosis en el hombre, pérdida ósea postmenopáusica, osteoartritis, osteodistrofia renal, trastornos infiltrativos del hueso, pérdida de hueso oral, osteonecrosis de la mandíbula, enfermedad de Paget juvenil, melorreostosis, enfermedades óseas metabólicas, mastocitosis, anemia/enfermedad de células falciformes, pérdida ósea relacionada con trasplante de órganos, pérdida ósea relacionada con trasplante de riñón, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, epilepsia, artritis juvenil, talasemia, mucopolisacaridosis, enfermedad de Fabry, síndrome de Turner, síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, lepra, enfermedad de Perthe, escoliosis idiopática del adolescente, enfermedad inflamatoria multisistémica infantil, síndrome de Winchester, enfermedad de Menkes, enfermedad de Wilson, enfermedad ósea isquémica (tal como enfermedad de Legg-Calve-Perthes u osteoporosis migratoria regional), estados anémicos, afecciones producidas por esteroides, pérdida ósea inducida por glucocorticoides, pérdida ósea inducida por heparina, trastornos de la médula ósea, escorbuto, desnutrición, deficiencia de calcio, osteoporosis, osteopenia, alcoholismo, enfermedad hepática crónica, estado posmenopáusico, afecciones inflamatorias crónicas, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, colitis inflamatoria, enfermedad de Crohn, oligomenorrea, amenorrea, embarazo, diabetes mellitus, hipertiroidismo, trastornos tiroideos, trastornos paratiroideos, enfermedad de Cushing, acromegalia, hipogonadismo, inmovilización o descuido, síndrome de distrofia simpática refleja, osteoporosis regional, osteomalacia, pérdida ósea asociada a sustitución de articulación, pérdida ósea asociada a VIH, pérdida ósea asociada a perdida de hormona de crecimiento, pérdida ósea asociada a fibrosis quística, pérdida ósea asociada a quimioterapia, pérdida ósea inducida por tumor, pérdida ósea relacionada con cáncer, pérdida ósea por ablación hormonal, mieloma múltiple, pérdida ósea inducida por fármacos, anorexia nerviosa, pérdida de hueso facial asociada a enfermedad, pérdida de hueso craneal asociada a enfermedad, pérdida de hueso de la mandíbula asociada a enfermedad, pérdida de hueso del cráneo asociada a enfermedad, pérdida ósea asociada al envejecimiento, pérdida de hueso facial asociada al envejecimiento, pérdida de hueso craneal asociada al envejecimiento, pérdida de hueso de la mandíbula asociada al envejecimiento, pérdida de hueso craneal asociada al envejecimiento, o pérdida ósea asociada a viaje al espacio.

Las formulaciones descritas en el presente documento, en algunas realizaciones, son útiles para mejorar los resultados en procedimientos ortopédicos, procedimientos dentales, cirugía de implante, sustitución de articulación,

injerto de hueso, cirugía cosmética ósea y reparación ósea tal como consolidación de fracturas, consolidación de pseudoartrosis, retraso de consolidación y reconstrucción facial. Una o más formulaciones pueden administrarse antes, durante y/o después del procedimiento, sustitución, injerto, cirugía o reparación.

Tales métodos pueden comprender administrar una formulación en una cantidad terapéuticamente eficaz, por ejemplo una cantidad eficaz para mejorar la densidad ósea, y pueden comprender además administrar un segundo agente terapéutico.

En el presente documento también se desvela un vial, kit o recipiente, por ejemplo una jeringa precargada o dispositivo de inyección, que comprende una formulación descrita en el presente documento y opcionalmente una etiqueta que comprende instrucciones para usar el volumen apropiado o cantidad de formulación necesario para lograr una dosis de aproximadamente 0,5-20 mg/kg, o 0,5-10 mg/kg de peso corporal del paciente.

Debe entenderse que aunque diversas realizaciones en la memoria descriptiva se presentan usando el lenguaje "que comprende", bajo diversas circunstancias, también puede describirse una realización relacionada usando el lenguaje "que consiste en" o "que consiste esencialmente en". Debe observarse que el término "un" o "una" se refiere a uno o más, por ejemplo, se entiende que "una molécula de inmunoglobulina" representa una o más moléculas de inmunoglobulina. Como tales, los términos "un" (o "una"), "uno o más", y "al menos uno" pueden usarse indistintamente en el presente documento.

Debe también entenderse que cuando se describe un intervalo de valores, la característica que se describe podría ser un valor individual encontrado dentro del intervalo. Por ejemplo, "un pH de aproximadamente pH 4 a aproximadamente pH 6" podrían ser, pero no se limita a, pH 4, 4,2, 4,6, 5,1, 5,5, etc., y cualquier valor entre tales valores. Adicionalmente, no debe interpretarse que "un pH de aproximadamente pH 4 a aproximadamente pH 6" signifique que el pH de una formulación en cuestión varía 2 unidades de pH en el intervalo de pH 4 a pH 6 durante el almacenamiento, sino que puede elegirse un valor en ese intervalo para el pH de la solución, y el pH sigue tamponado a aproximadamente ese pH. En algunas realizaciones, cuando se usa el término "aproximadamente", significa el número citado más o menos el 5 %, 10 %, 15 % o más de ese número citado. La variación real prevista es determinable del contexto.

En cualquiera de los intervalos descritos en el presente documento, los puntos extremos del intervalo están incluidos en el intervalo. Sin embargo, la descripción también contempla los mismos intervalos en los que se excluye el punto extremo más bajo y/o el más alto. Características y variaciones adicionales de la invención serán evidentes para aquellos expertos en la materia a partir de la totalidad de la presente solicitud, que incluye el dibujo y la descripción detallada, y todas aquellas características están previstas como aspectos de la invención. Asimismo, las características de la invención descritas en el presente documento pueden recombinarse en realizaciones adicionales que también están previstas como aspectos de la invención, independientemente de si la combinación de características se menciona específicamente anteriormente como un aspecto o realización de la invención. Por tanto, solo tales limitaciones que se describen en el presente documento como críticas a la invención se considerarían como tales; variaciones de la invención que carecen de limitaciones que no se han descrito en el presente documento como críticas están previstas como aspectos de la invención.

**Descripción detallada**

En el presente documento se describen formulaciones que comprenden altas concentraciones de anticuerpo que contienen sales de calcio y/o sales de acetato o tampones para reducir la viscosidad, y recipientes o kits que comprenden estas formulaciones.

I. Anticuerpos en la formulación

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-esclerostina en la formulación está presente a una concentración de al menos 70 mg/ml, aproximadamente 71 mg/ml, aproximadamente 72 mg/ml, aproximadamente 73 mg/ml, aproximadamente 74 mg/ml, aproximadamente 75 mg/ml, aproximadamente 76 mg/ml, aproximadamente 77 mg/ml, aproximadamente 78 mg/ml, aproximadamente 79 mg/ml, aproximadamente 80 mg/ml, aproximadamente 81 mg/ml, aproximadamente 82 mg/ml, aproximadamente 83 mg/ml, aproximadamente 84 mg/ml, aproximadamente 85 mg/ml, aproximadamente 86 mg/ml, aproximadamente 87 mg/ml, aproximadamente 88 mg/ml, aproximadamente 89 mg/ml, aproximadamente 90 mg/ml, aproximadamente 91 mg/ml, aproximadamente 92 mg/ml, aproximadamente 93 mg/ml, aproximadamente 94 mg/ml, aproximadamente 95 mg/ml, aproximadamente 96 mg/ml, aproximadamente 97 mg/ml, aproximadamente 98 mg/ml, aproximadamente 99 mg/ml, aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 101 mg/ml, aproximadamente 102 mg/ml, aproximadamente 103 mg/ml, aproximadamente 104 mg/ml, aproximadamente 105 mg/ml, aproximadamente 106 mg/ml, aproximadamente 107 mg/ml, aproximadamente 108 mg/ml, aproximadamente 109 mg/ml, aproximadamente 110 mg/ml, aproximadamente 111 mg/ml, aproximadamente 112 mg/ml, aproximadamente 113 mg/ml, aproximadamente 114 mg/ml, aproximadamente 115 mg/ml, aproximadamente 116 mg/ml, aproximadamente 117 mg/ml, aproximadamente 118 mg/ml, aproximadamente 119 mg/ml, aproximadamente 120 mg/ml, aproximadamente 121 mg/ml, aproximadamente 122 mg/ml, aproximadamente 123 mg/ml, aproximadamente 124 mg/ml, aproximadamente 125 mg/ml,

aproximadamente 126 mg/ml, aproximadamente 127 mg/ml, aproximadamente 128 mg/ml, aproximadamente 129 mg/ml, aproximadamente 130 mg/ml, aproximadamente 131 mg/ml, aproximadamente 132 mg/ml, aproximadamente 132 mg/ml, aproximadamente 133 mg/ml, aproximadamente 134 mg/ml, aproximadamente 135 mg/ml, aproximadamente 136 mg/ml, aproximadamente 137 mg/ml, aproximadamente 138 mg/ml, aproximadamente 139 mg/ml, aproximadamente 140 mg/ml, aproximadamente 141 mg/ml, aproximadamente 142 mg/ml, aproximadamente 143 mg/ml, aproximadamente 144 mg/ml, aproximadamente 145 mg/ml, aproximadamente 146 mg/ml, aproximadamente 147 mg/ml, aproximadamente 148 mg/ml, aproximadamente 149 mg/ml, aproximadamente 150 mg/ml, aproximadamente 151 mg/ml, aproximadamente 152 mg/ml, aproximadamente 153 mg/ml, aproximadamente 154 mg/ml, aproximadamente 155 mg/ml, aproximadamente 156 mg/ml, aproximadamente 157 mg/ml, aproximadamente 158 mg/ml, aproximadamente 159 mg/ml, o aproximadamente 160 mg/ml, y puede oscilar hasta , por ejemplo, aproximadamente 300 mg/ml, aproximadamente 290 mg/ml, aproximadamente 280 mg/ml, aproximadamente 270 mg/ml, aproximadamente 260 mg/ml, aproximadamente 250 mg/ml, aproximadamente 240 mg/ml, aproximadamente 230 mg/ml, aproximadamente 220 mg/ml, aproximadamente 210 mg/ml, aproximadamente 200 mg/ml, aproximadamente 190 mg/ml, aproximadamente 180 mg/ml, o aproximadamente 170 mg/ml. Se contempla cualquier intervalo se integre una combinación de los anteriores valores extremos, que incluye, pero no se limita a: aproximadamente 70 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml, aproximadamente 70 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, aproximadamente 70 mg/ml a aproximadamente 160 mg/ml, aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml, aproximadamente 100 mg/l a aproximadamente 200 mg/ml, o aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 180 mg/ml.

Los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 y Ab-24 se describieron previamente en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. N.º 2007/0110747.

Los anticuerpos anti-esclerostina descritos en el presente documento se unen a esclerostina de SEQ ID NO: 1 con una $K_D$ de $10^{-6}$ o menos, o $10^{-7}$ o menos, o $10^{-8}$ o menos, o $10^{-9}$ o menos (significando números más bajos afinidad de unión más alta). La afinidad puede determinarse mediante cualquier medio conocido en la técnica, que incluye mediante tecnología Biacore.

En las realizaciones, el anticuerpo comprende la cadena pesada y/o ligera del anticuerpo Ab-5. Las secuencias de aminoácidos de la cadena libera de longitud completa madura de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-19, Ab-23 y Ab-24, que incluyen la región constante, se exponen en SEQ ID NOs: 8, 22, 32, 42, 52, 62, 80, 88, 98, 108, 118, 128, 138, 148, 166, 176, 184, 70, 210 222 y 246, respectivamente. Las secuencias de aminoácidos de la cadena pesada de longitud completa madura de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-15, Ab-16, Ab-19, Ab-23 y Ab-24, que incluyen la región constante, se exponen en SEQ ID NOs: 10, 24, 34, 44, 54, 64, 82, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 168, 178, 186, 72, 224 y 248.

Secuencias de ADNc correspondientes que codifican la cadena ligera de longitud completa de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-15, Ab-16, Ab-19, Ab-23 y Ab-24, que incluyen la región constante, se exponen en SEQ ID NOs: 7, 21, 31, 41, 51, 61, 79, 87, 97, 107, 117, 127, 137, 147, 165, 175, 183, 69, 209, 221 y 245, respectivamente. Secuencias de ADNc correspondientes que codifican la cadena pesada de longitud completa, que incluyen la región constante de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-15, Ab-16, Ab-19, Ab-23 y Ab-24, se exponen en SEQ ID NOs: 9, 23, 33, 43, 53, 63, 81, 89, 99, 109, 119, 129, 139, 149, 167, 177, 185, 71, 211, 223 y 247, respectivamente.

El anticuerpo comprende la región variable de la cadena pesada y/o ligera del anticuerpo Ab-5. El anticuerpo comprende SEQ ID NO: 86 (región variable de la cadena pesada de Ab-5) y SEQ ID NO: 84 (región variable de la cadena ligera de Ab-5.

En algunas realizaciones de la divulgación, el anticuerpo comprende las CDR expuestas en SEQ ID NOs: 1-5 (CDR de Ab-A y Ab-1), o 15-20 (CDR de Ab-B), o 25-30 (CDR de Ab-C), o 35-40 (CDR de Ab-D), o 45-50 (CDR de Ab-2), o 55-60 (CDR de Ab-3 y Ab-15), o 73-78 (CDR de Ab-4 y Ab-5), o 91-96 (CDR de Ab-6), o 101-106 (CDR de Ab-7), o 111-116 (CDR de Ab-8), o 121-126 (CDR de Ab-9), o 131-136 (CDR de Ab-10), o 141-146 (CDR de Ab-11 y Ab-16), o 159-164 (CDR de Ab-12), o 169-174 (CDR de Ab-13 y Ab-14), o 187-192 (CDR de Ab-17 y Ab-18), o 201-206 (CDR de Ab-19, Ab-20 y Ab-23), o 225-229 (CDR de Ab-21 y Ab-22), o 239-244 (CDR de Ab-24).

En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende secuencias de aminoácidos obtenibles expresando en células huésped de mamífero el ADNc que codifica la cadena pesada y/o ligera, o alternativamente la región variable de la cadena pesada y/o ligera, del anticuerpo Ab-5, como se describe en el presente documento. En cualquiera de las formulaciones descritas en el presente documento, en algunas realizaciones, el anticuerpo es una inmunoglobulina tetrámera que consiste en dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras.

En algunas realizaciones de la divulgación, el anticuerpo comprende las CDR de cualquiera de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-15, Ab-16, Ab-19, Ab-23 o Ab-24, y comprende una cadena pesada y/o ligera que comprende una secuencia de aminoácidos al menos el 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o el 99 % idéntica a la cadena pesada y/o ligera del anticuerpo Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-15, Ab-16, Ab-19, Ab-23 o Ab-24, respectivamente. En algunas realizaciones de la divulgación, el anticuerpo comprende las CDR de cualquiera de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-15, Ab-16, Ab-19, Ab-23 o Ab-24, y comprende una cadena pesada y/o ligera que comprende una secuencia de aminoácidos al menos el 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o el 99 % idéntica a la región variable de la cadena pesada y/o ligera del anticuerpo Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-15, Ab-16, Ab-19, Ab-23 o Ab-24, respectivamente.

En algunas realizaciones de la divulgación, el anticuerpo:

1) retiene una cualquiera, dos, tres, cuatro, cinco, o seis de CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 y/o CDRL3 de cualquiera de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 o Ab-24, que opcionalmente incluye una o dos mutaciones en tal(es) CDR(s),

2) retiene todas de CDRH1, CDRH2, CDRH3, o la región variable de la cadena pesada de, cualquiera del anticuerpo Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 o Ab-24, que opcionalmente incluye una o dos mutaciones en tal(es) CDR(s),

3) retiene todas de CDRL1, CDRL2, CDRL3, o la región variable de la cadena ligera de, cualquiera del anticuerpo Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 o Ab-24, que opcionalmente incluye una o dos mutaciones en tal(es) CDR(s),

4) se une al mismo epítope de esclerostina que el anticuerpo Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 o Ab-24, por ejemplo como se determina mediante cristalografía de rayos X, o un aminoácido dentro de un bucle formado por los aminoácidos 86-111 de SEQ ID NO: 249; y/o

5) compite con el anticuerpo Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 o Ab-24 por unirse a esclerostina por más de aproximadamente el 75 %, más de aproximadamente el 80 %, o más de aproximadamente el 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 % o el 95 %.

En algunas realizaciones de la divulgación, el anticuerpo comprende las tres CDR de cadena ligera, la región variable de la cadena ligera madura, las tres CDR de cadena pesada, la región variable de la cadena pesada madura, las seis CDR, o tanto la región variable de la cadena ligera madura como de la cadena pesada madura. En algunas realizaciones a modo de ejemplo de la divulgación, dos CDR de cadena ligera de un anticuerpo pueden combinarse con una tercera CDR de cadena ligera de un anticuerpo diferente. Alternativamente, una CDRL1 de un anticuerpo puede combinarse con una CDRL2 de un anticuerpo diferente y una CDRL3 de otro anticuerpo más, particularmente donde las CDR son altamente homólogas. Similarmente, dos CDR de cadena pesada de un anticuerpo pueden combinarse con una tercera CDR de cadena pesada de un anticuerpo diferente; o una CDRH1 de un anticuerpo puede combinarse con una CDRH2 de un anticuerpo diferente y una CDRH3 de otro anticuerpo más, particularmente donde las CDR son altamente homólogas.

El término "anticuerpo" se refiere a un anticuerpo intacto o un fragmento de unión del mismo. Un anticuerpo puede comprender una molécula de anticuerpo completo (incluyendo versiones policlonales, monoclonales, quiméricas, humanizadas o humanas que tienen cadenas pesadas y/o ligeras de longitud completa), o comprenden un fragmento de unión al antígeno del mismo. Fragmentos de anticuerpos incluyen fragmentos $F(ab')_2$, Fab, Fab', Fv, Fc y Fd, y pueden incorporarse en anticuerpos de un solo dominio, anticuerpos monocatenarios, maxicuerpos, minicuerpos, intracuerpos, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, v-NAR y bis-scFv (véase, por ejemplo, Hollinger y Hudson, Nature Biotechnology, 23(9):1 126-1136 (2005)).

Un anticuerpo "aislado" se refiere a un anticuerpo, como ese término se define en el presente documento, que se ha identificado y separado de un componente de su entorno natural. Componentes contaminantes de su entorno natural son materiales que interferirían con usos de diagnóstico o terapéuticos para el anticuerpo, y pueden incluir enzimas, hormonas y otros solutos proteináceos o no proteináceos. En ciertas realizaciones, el anticuerpo se purificará (1) a más del 95 % en peso de anticuerpo, y lo más preferentemente más del 99 % en peso, (2) a un grado suficiente para obtener al menos 15 restos del extremo N o secuencia de aminoácidos interna, o (3) a homogeneidad por SDS-PAGE bajo condiciones reductoras o no reductoras usando azul de Coomassie o, preferentemente, tinción con plata.

Anticuerpo aislado que existe de forma natural incluye el anticuerpo *in situ* dentro de células recombinantes, ya que al menos un componente del entorno natural del anticuerpo no estará presente. Generalmente, sin embargo, el anticuerpo aislado se preparará por al menos una etapa de purificación.

Una "inmunoglobulina" o "anticuerpo nativo" es una glucoproteína tetrámera. En una inmunoglobulina que existe de forma natural, cada tetrámero está compuesto por dos pares de cadenas de polipéptidos idénticas, teniendo cada par una cadena "ligera" (aproximadamente 25 kDa) y una "pesada" (aproximadamente 50-70 kDa). La porción del extremo amino de cada cadena incluye una región "variable" ("V") de aproximadamente 100 a 110 o más aminoácidos, principalmente responsable del reconocimiento del antígeno. La porción del extremo carboxi de cada cadena define una región constante principalmente responsable de la función efectora. Las inmunoglobulinas pueden asignarse a diferentes clases dependiendo de la secuencia de aminoácidos del dominio constante de sus cadenas pesadas. Cadenas pesadas se clasifican como mu (μ), delta (Δ), gamma (γ), alfa (α) y épsilon (ε), y definen el isotipo del anticuerpo como IgM, IgD, IgG, IgA e IgE, respectivamente. Varios de estos pueden dividirse además en subclases o isotipos, por ejemplo IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2. Diferentes isotipos tienen diferentes funciones efectoras; por ejemplo, los isotipos IgG1 e IgG3 tienen actividad de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC). Las cadenas ligeras humanas se clasifican como cadenas ligeras kappa (κ) y lambda (λ). Dentro de las cadenas ligeras y pesadas, las regiones variables y constantes se unen por una región "J" de aproximadamente 12 o más aminoácidos, incluyendo la cadena pesada también una región "D" de aproximadamente 10 más aminoácidos. Véase generalmente Fundamental Immunology, Cap. 7 (Paul, W., ed., 2ª ed. Raven Press, N.Y. (1989)).

Los alotipos son variaciones en la secuencia de anticuerpos, frecuentemente en la región constante, que pueden ser inmunogénicas y están codificadas por alelos específicos en seres humanos. Se han identificado alotipos para cinco de los genes IGHC humanos, los genes IGHG1, IGHG2, IGHG3, IGHA2 e IGHE, y se designan alotipos G1m, G2m, G3m, A2m y Em, respectivamente. Se conocen al menos 18 alotipos Gm: nG1m(1), nG1m(2), G1m (1, 2, 3, 17) o G1m (a, x, f, z), G2m (23) o G2m (n), G3m (5, 6, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 21, 24, 26, 27, 28) o G3m (b1, c3, b5, b0, b3, b4, s, t, g1, c5, u, v, g5). Hay dos alotipos A2m, A2m(1) y A2m(2).

El término región "hipervariable" se refiere a restos de aminoácidos de una región determinante de la complementariedad o CDR (es decir, restos 24-34 (L1), 50-56 (L2) y 89-97 (L3) en el dominio variable de la cadena ligera y 31-35 (H1), 50-65 (H2) y 95-102 (H3) en el dominio variable de la cadena pesada como se describe por Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5ª Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)). Incluso una única CDR puede reconocer y unirse al antígeno, aunque con una afinidad más baja que el sitio de unión al antígeno entero que contiene todas las CDR.

Una definición alternativa de restos de un "bucle" hipervariable se describe por Chothia et al., J. Mol. Biol. 196: 901-917 (1987) como los restos 26-32 (L1), 50-52 (L2) y 91-96 (L3) en el dominio variable de la cadena ligera y 26-32 (H1), 53-55 (H2) y 96-101 (H3) en el dominio variable de la cadena pesada.

Restos de la "región marco" o FR son aquellos restos de la región variable distintos de los restos de la región hipervariable.

"Fragmentos de anticuerpos" comprenden una porción de una inmunoglobulina intacta, preferentemente una región de unión al antígeno o variable del anticuerpo intacto, e incluyen anticuerpos multiespecíficos (biespecíficos, triespecíficos, etc.) formados a partir de fragmentos de anticuerpos. Pueden producirse fragmentos de inmunoglobulinas por técnicas de ADN recombinante o por escisión enzimática o química de anticuerpos intactos.

Ejemplos no limitantes de fragmentos de anticuerpos incluyen Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv (región variable), anticuerpos de dominio (dAb, que contienen un dominio VH) (Ward et al., Nature 341:544-546, 1989), fragmentos de la región determinante de la complementariedad (CDR), anticuerpos monocatenarios (scFv, que contienen dominios VH y VL en una única cadena de polipéptidos) (Bird et al., Science 242:423-426, 1988, y Huston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883, 1988, que opcionalmente incluyen un conector polipeptídico; y opcionalmente multiespecífico, Gruber et al., J. Immunol. 152: 5368 (1994)), fragmentos de una sola cadena de anticuerpos, diacuerpos (dominios VH y VL en una única cadena de polipéptidos que se emparejan con dominios VL y VH complementarios de otra cadena) (documentos EP 404.097; WO 93/11161; y Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448 (1993)), triacuerpos, tetracuerpos, minicuerpos (scFv fusionado con CH3 mediante un conector peptídico (sin bisagra) o mediante una bisagra de IgG) (Olafsen, et al., Protein Eng Des Sel. 2004 Apr;17(4):315-23), anticuerpos lineales (segmentos de Fd en tándem (VH -CH1-VH -CH1) (Zapata et al., Protein Eng.,8(10):1057-1062 (1995)); anticuerpos recombinantes quelantes (crAb, que pueden unirse a dos epítopes adyacentes sobre el mismo antígeno) (Neri et al., J Mol Biol. 246:367-73, 1995), bicuerpos (Fab-scFv biespecíficos) o tricuerpos (Fab-(scFv)(2) triespecíficos) (Schoonjans et al., J Immunol. 165:7050-57, 2000; Willems et al., J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 786:161-76, 2003), intracuerpos (Biocca, et al., EMBO J. 9:101-108, 1990; Colby et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 101:17616-21, 2004) que también pueden comprender secuencias señal celulares que retienen o dirigen el anticuerpo intracelularmente (Mhashilkar et al, EMBO J 14:1542-51, 1995; Wheeler et al., FASEB J. 17:1733-5, 2003), transcuerpos (anticuerpos permeables a célula que contienen un dominio de transducción de proteína (PTD) fusionado con scFv (Heng et al., Med Hypotheses. 64:1105-8, 2005), nanocuerpos (dominio variable

de aproximadamente 15 kDa de la cadena pesada) (Cortez-Retamozo et al., Cancer Research 64:2853-57, 2004), productos inmunofarmacéuticos modulares pequeños (SMIP) (WO03/041600, publicación de patente de EE.UU. 20030133939 y publicación de patente de EE.UU. 20030118592), una proteína de fusión de dominio de unión al antígeno-inmunoglobulina, un anticuerpo camelizado (en el que VH se recombina con una región constante que contiene dominios de bisagra, CH1, CH2 y CH3) (Desmyter et al., J. Biol. Chem. 276:26285-90, 2001; Ewert et al., Biochemistry 41:3628-36, 2002; publicaciones de patente de EE.UU. N.º 20050136049 y 20050037421), un anticuerpo que contiene VHH, anticuerpos de cadena pesada (HCAb, homodímeros de dos cadenas pesadas que tienen la estructura H2L2), o variantes o derivados de los mismos, y polipéptidos que contienen al menos una porción de una inmunoglobulina que es suficiente para conferir unión de antígeno específica al polipéptido, tal como una secuencia de CDR, en tanto que el anticuerpo retenga la actividad biológica deseada.

El término "variante", cuando se usa a propósito de anticuerpos, se refiere a una secuencia de polipéptidos de un anticuerpo que contiene al menos una sustitución, deleción o inserción de aminoácidos en la región variable o la porción equivalente a la región variable, a condición de que la variante retenga la afinidad de unión deseada o actividad biológica. Además, los anticuerpos como se describen en el presente documento pueden tener modificaciones de aminoácidos en la región constante para modificar la función efectora del anticuerpo, que incluyen semivida o eliminación, actividad de ADCC y/o CDC. Tales modificaciones pueden potenciar la farmacocinética o potenciar la eficacia del anticuerpo en el tratamiento, por ejemplo, del cáncer. Véase Shields et al., J. Biol. Chem., 276(9):6591-6604 (2001). En el caso de IgG1, modificaciones a la región constante, particularmente la región bisagra o CH2, pueden aumentar o disminuir la función efectora, que incluye actividad de ADCC y/o CDC. Una región constante de IgG2 puede modificarse para reducir la formación de agregados anticuerpo-antígeno. En el caso de IgG4, las modificaciones a la región constante, particularmente la región bisagra, pueden reducir la formación de semi-anticuerpos.

El término "modificación", cuando se usa a propósito de los anticuerpos o polipéptidos descritos en el presente documento, incluye, pero no se limita a, cambio de uno o más aminoácidos (incluyendo sustituciones, inserciones o deleciones); modificaciones químicas que no interfieren con la actividad de unión de hepcidina; modificación covalente por conjugación a agentes terapéuticos o de diagnóstico; marcado (por ejemplo, con radionúclidos o diversas enzimas); unión de polímero covalente tal como pegilación (derivatización con polietilenglicol) e inserción o sustitución por síntesis química de aminoácidos no naturales. En polipéptidos modificados (que incluyen anticuerpos), pueden retener las propiedades de unión de moléculas no modificadas de la invención.

El término "derivado", cuando se usa a propósito de anticuerpos o polipéptidos de la invención, se refiere a anticuerpos o polipéptidos que son covalentemente modificados por conjugación con agentes terapéuticos o de diagnóstico, marcado (por ejemplo, con radionúclidos o diversas enzimas), unión de polímero covalente tal como pegilación (derivatización con polietilenglicol) e inserción o sustitución por síntesis química de aminoácidos no naturales. Los derivados pueden retener las propiedades de unión de moléculas no derivatizadas.

Métodos de preparación de anticuerpos biespecíficos u otros multiespecíficos son conocidos en la técnica e incluyen reticulación química, uso de cremalleras de leucina [Kostelny et al., J. Immunol. 148:1547-1553, 1992]; tecnología de diacuerpos [Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-48, 1993]; dímeros scFv [Gruber et al., J. Immunol. 152: 5368, 1994], anticuerpos lineales [Zapata et al., Protein Eng. 8:1057-62, 1995]; y anticuerpos recombinantes quelantes [Neri et al., J Mol Biol. 246:367-73, 1995].

Pueden conjugarse proteínas y agentes no de proteína con los anticuerpos por métodos que son conocidos en la técnica. Los métodos de conjugación incluyen enlace directo, enlace mediante conectores covalentemente unidos y miembros de pares de unión específica (por ejemplo, avidina-biotina). Tales métodos incluyen, por ejemplo, el descrito por Greenfield et al., Cancer Research 50, 6600-6607 (1990) para la conjugación de doxorubicina y aquellos descritos por Arnon et al., Adv. Exp. Med. Biol. 303, 79-90 (1991) y por Kiseleva et al., Mol. Biol. (USSR) 25, 508-514 (1991) para la conjugación de compuestos de platino.

En algunas realizaciones, se obtienen anticuerpos y fragmentos de anticuerpos descritos en el presente documento, por ejemplo, a partir de anticuerpos que existen de forma natural, o bibliotecas de presentación en fagos de Fab o scFv. La expresión "anticuerpo humanizado" se refiere a un anticuerpo derivado de una secuencia de un anticuerpo no humano, normalmente un anticuerpo monoclonal de roedor, que comprende modificaciones que convierten la secuencia en más similar a humana. Alternativamente, un anticuerpo humanizado puede derivarse de un anticuerpo quimérico.

Fragmentos de anticuerpos incluyen fragmento de anticuerpo de dominio (dAb) (Ward et al., Nature 341:544-546, 1989) que consiste en un dominio $V_H$, "anticuerpos lineales" comprenden un par de segmentos Fd en tándem ($V_H$-$C_H1$-$V_H$-$C_H1$) que forman un par de regiones de unión al antígeno. Los anticuerpos lineales pueden ser biespecíficos o monoespecíficos (Zapata et al. Protein Eng. 8:1057-62 (1995)); "minicuerpo" que consiste en scFv fusionado con CH3 mediante un conector peptídico (sin bisagra) o mediante una bisagra de IgG se ha descrito en Olafsen, et al., Protein Eng Des Sel. 2004 Apr;17(4):315-23; "maxicuerpo" se refiere a scFv bivalentes covalentemente unidos a la región Fc de una inmunoglobulina, véase, por ejemplo, Fredericks et al, Protein Engineering, Design & Selection, 17:95-106 (2004) y Powers et al., Journal of Immunological Methods, 251:123-135

(2001); anticuerpos de cadena pesada, por ejemplo el dominio $VH_H$, o $H_2L_2$ (denominados "anticuerpos de cadena pesada" o "HCAbs"); o $V_{HH}$ camelizado (véase, por ejemplo, Reichman, et al., J Immunol Methods 1999, 231:25-38, Desmyter et al., J. Biol. Chem. 276:26285-90, 2001, Ewert et al., Biochemistry 41:3628-36, 2002; nanocuerpo (Cortez-Retamozo et al., Cancer Research 64:2853-57, 2004); los intracuerpos son anticuerpos monocatenarios que demuestran expresión intracelular y pueden manipular la función de proteína intracelular (Biocca, et al., EMBO J. 9:101-108, 1990; Colby et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 101:17616-21, 2004, Mhashilkar et al, EMBO J 14:1542-51, 1995, Wheeler et al. (FASEB J. 17:1733-5. 2003); los transcuerpos son anticuerpos permeables a células en los que un dominio de transducción de proteína (PTD) está fusionado con anticuerpos de fragmento de cadena variable única (scFv) (Heng et al., (Med Hypotheses. 64:1105-8, 2005); SMIP o proteínas de fusión de dominio de unión-inmunoglobulina específicas para proteínas diana son polipéptidos de una sola cadena que comprenden dominios de unión al antígeno fusionados con dominios de inmunoglobulina necesarios para llevar a cabo funciones efectoras de anticuerpos. Véase, por ejemplo, el documento WO03/041600, la publicación de patente de EE.UU. 20030133939 y la publicación de patente de EE.UU. 20030118592.

II. Sales de calcio y acetato o tampones

Se ha encontrado que añadir concentraciones relativamente bajas de acetato de calcio a formulaciones de un anticuerpo seleccionado reduce la viscosidad de la formulación. El término "viscosidad", como se usa en el presente documento, se refiere a "viscosidad absoluta". La viscosidad absoluta, algunas veces llamada viscosidad dinámica o simple, es el producto de la viscosidad cinemática y la densidad del fluido: Viscosidad absoluta = Viscosidad cinemática x Densidad. La dimensión de la viscosidad cinemática es $L^2/T$, donde L es una longitud y T es un tiempo. Comúnmente, la viscosidad cinemática se expresa en centistokes (cSt). La unidad del SI de la viscosidad cinemática es $mM^2/s$, que es 1 cSt. La viscosidad absoluta se expresa en unidades de centipoise (cP). La unidad del SI de la viscosidad absoluta es el milipascal-segundo (mPa-s), donde 1 cP = 1 mPa-s.

Tales mediciones de viscosidad pueden hacerse horas (por ejemplo, 1-23 horas), días (por ejemplo, 1-10 días), semanas (por ejemplo, 1-5 semanas), o meses (por ejemplo, 1-12 meses), o años (por ejemplo, 1-2 años, 1-3 años) después de la adición de un agente reductor de la viscosidad a una formulación de anticuerpo. Las mediciones de viscosidad pueden hacerse a una temperatura de almacenamiento o de administración, por ejemplo 2-8 ºC o 25 ºC (temperatura ambiente). En algunas realizaciones, la viscosidad absoluta de la formulación líquida o líquida reconstituida a la temperatura de almacenamiento y/o de administración es 10, 9, 8, 7, 6, 5 o 4 cP o menos.

En algunas realizaciones, la viscosidad de la formulación de proteína se mide antes y después de la adición del acetato de calcio (y/o tampón). Métodos de medición de la viscosidad son muy conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, usar un viscosímetro capilar, o un reómetro de cono-plato. Puede usarse cualquier método, siempre que se use el mismo método para comparar las formulaciones de prueba y de referencia.

La viscosidad de una formulación de anticuerpo puede reducirse mediante la adición de una sal de calcio, y/o una sal de acetato (y/o tampón) a la formulación. La viscosidad de una formulación de anticuerpo puede reducirse aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 45 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, y aproximadamente el 90 % en comparación con la viscosidad de una formulación de anticuerpo comparable que carece de la sal de calcio, y/o sal de acetato (y/o tampón).

Sales de calcio a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, acetato de calcio, carbonato cálcico y cloruro de calcio. En algunas realizaciones, el acetato de calcio está a una concentración de al menos 0,5 mM, 1 mM, 2 mM, 3 mM, 4 mM, 5 mM, 6 mM, 7 mM, 8 mM, 9 mM o 10 mM. En ciertas realizaciones, la concentración de acetato de calcio no es superior a 11 mM, 12 mM, 13 mM, 14 mM, 15 mM, 16 mM, 17 mM, 18 mM, 19 mM o 20 mM. Se contempla cualquier intervalo que integre una combinación de los puntos extremos anteriores, que incluye, pero no se limita a, de aproximadamente 0,5 mM a aproximadamente 10 mM, aproximadamente 5 mM a aproximadamente 10 mM, o aproximadamente 5 mM a aproximadamente 15 mM. En algunas realizaciones, el acetato de calcio está presente a una concentración que reduce la viscosidad de una formulación de anticuerpo al menos el 30 %, 40 %, 50 %, 60 % o más en comparación con la misma formulación de anticuerpo que carece de la sal de acetato y/o tampón, o que logra una viscosidad de 10 cP o menos, o 9, 8, 7, 6 o 5 cP o menos. En ciertas realizaciones, el acetato de calcio se añade a bajas concentraciones para no afectar negativamente la formulación de proteína. Por ejemplo, a concentraciones de cloruro de calcio o cloruro de magnesio de 20 mM o mayores, las proteínas pueden formar un gel a temperaturas de almacenamiento bajas (por ejemplo, 2-8 ºC). Por consiguiente, generalmente se selecciona una concentración de una sal de calcio para la que la viscosidad se reduce a la temperatura de almacenamiento prevista de la formulación de viscosidad reducida.

En todos los intervalos descritos en el presente documento, la concentración de catión, anión o sal descrita es la concentración final en el líquido o formulación líquida reconstituida que va a administrarse. En cualquiera de los intervalos descritos en el presente documento, los puntos extremos del intervalo están incluidos en el intervalo. Sin embargo, la descripción también contempla los mismos intervalos en los que se excluye el punto extremo más bajo

y/o el más alto.

En algunas realizaciones, una formulación descrita en el presente documento comprende además, además de la sal de calcio, un tampón acetato a una concentración de al menos 5 mM, 6 mM, 7 mM, 8 mM, 9 mM, 10 mM o 15 mM. En algunas realizaciones, la concentración es no superior a 10 mM, 15 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM o 50 mM. Se contempla cualquier intervalo que integre una combinación de los puntos extremos anteriores, que incluye, pero no se limita a, de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 15 mM, o de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 10 mM. El tampón se añade preferentemente a una concentración que mantiene el pH a aproximadamente 5-6 o 5-5,5 o 4,5-5,5. En algunas realizaciones, la concentración total de acetato es aproximadamente 10 mM a aproximadamente 50 mM, o aproximadamente 20 mM a aproximadamente 40 mM.

En algunos aspectos, la formulación comprende una concentración total de acetato que es al menos aproximadamente 10 mM, 15 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM o 50 mM. En algunas realizaciones, la concentración de acetato es no superior a aproximadamente 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM, 50 mM, 55 mM, 60 mM, 65 mM, 70 mM, 75 mM, 80 mM, 85 mM o 90 mM. Se contempla cualquier intervalo que integre una combinación de los puntos extremos anteriores, que incluye, pero no se limita a: aproximadamente 10 mM a aproximadamente 50 mM, aproximadamente 20 mM a aproximadamente 50 mM, aproximadamente 20 mM a aproximadamente 40 mM, aproximadamente 30 mM a aproximadamente 50 mM, o aproximadamente 30 mM a aproximadamente 75 mM. En algunas realizaciones, el tampón acetato comprende acetato de calcio y/o acetato sódico. Alternativamente, en algunas realizaciones, la sal de acetato y/o tampón está presente a una concentración que reduce la viscosidad de una formulación de anticuerpo al menos el 30 %, 40 %, 50 %, 60 % o más en comparación con la misma formulación de anticuerpo que carece de la sal de acetato y/o tampón, o que logra una viscosidad de 10 cP o menos, o 9, 8, 7, 6 o 5 cP o menos. A modo de ejemplo no limitante, una solución que contiene acetato de calcio 10 mM tendrá anión acetato 20 mM y 10 mM de catión calcio, debido a la naturaleza divalente del catión calcio, mientras que una solución que contiene acetato sódico 10 mM tendrá catión sodio 10 mM y anión acetato 10 mM.

En algunas realizaciones, la concentración total de iones (cationes y aniones) en solución es al menos 10 mM, 15 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM, 50 mM, 55 mM, 60 mM, 65 mM, 70 mM, 75 mM, 80 mM o 85 mM. En algunas realizaciones, la concentración total de iones es no superior a aproximadamente 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM, 50 mM, 55 mM, 60 mM, 65 mM, 70 mM, 75 mM, 80 mM, 85 mM, 90 mM, 95 mM, 100 mM, 110 mM, 120 mM, 130 mM, 140 mM, 150 mM, 160 mM, 170 mM, 180 mM, 190 mM o 200 mM. Se contempla cualquier intervalo que integre una combinación de los puntos extremos anteriores, que incluye, pero no se limita a: aproximadamente 30 mM a aproximadamente 60 mM, o aproximadamente 30 mM a aproximadamente 70 mM, o aproximadamente 30 mM a aproximadamente 80 mM, o aproximadamente 40 mM a aproximadamente 150 mM, o aproximadamente 50 mM a aproximadamente 150 mM. A modo de ejemplo no limitante, una solución de acetato de calcio 10 mM tendrá una concentración total 30 mM de iones (cationes 10 mM y aniones 20 mM).

En cualquiera de las formulaciones descritas en el presente documento, en algunas realizaciones, la osmolaridad total es no superior a 500 mOsm/l, 450 mOsm/l, 400 mOsm/l, o 350 mOsm/l, y es preferentemente próxima a isotónica, por ejemplo 250-350 mOsm/l.

Otros excipientes conocidos en la técnica o descritos en el presente documento pueden incluirse además en la formulación.

III. Excipientes en la formulación

Las formulaciones de proteína se administran generalmente por vía parenteral. Cuando se administran por vía parenteral, deben ser estériles. Diluyentes estériles incluyen líquidos que son farmacéuticamente aceptables (seguros y no tóxicos para administración a un ser humano) y útiles para la preparación de una formulación líquida, tal como una formulación reconstituida después de la liofilización. Diluyentes a modo de ejemplo incluyen agua estéril, agua bacteriostática para inyección (BWFI), una solución de pH tamponado (por ejemplo, solución salina tamponada con fosfato), solución salina estéril, solución de Ringer o solución de dextrosa. Los diluyentes pueden incluir soluciones acuosas de sales y/o tampones.

Los excipientes son aditivos que están incluidos en una formulación debido a que tanto confieren como potencian la estabilidad, administración y capacidad de fabricación de un medicamento. Independientemente del motivo para su inclusión, los excipientes son un componente esencial de un medicamento y, por tanto, necesitan ser seguros y bien tolerados por los pacientes. Para fármacos de proteína, la elección de excipientes es particularmente importante debido a que pueden afectar tanto la eficacia como la inmunogenicidad del fármaco. Por lo tanto, necesitan desarrollarse formulaciones de proteína con selección apropiada de excipientes que proporcionen estabilidad, seguridad y perspectivas de comercialización adecuadas.

Los excipientes en el presente documento se describen organizados tanto por su tipo químico como su función funcional en las formulaciones. Se proporcionan descripciones breves de los modos de estabilización cuando se trata cada tipo de excipiente. Dadas las enseñanzas y orientación proporcionada en el presente documento, aquellos

expertos en la materia serán fácilmente capaces de variar la cantidad o intervalo de excipiente sin aumentar la viscosidad a un nivel no deseable. Los excipientes pueden elegirse para lograr una osmolalidad deseada (es decir, isotónica, hipotónica o hipertónica) de la disolución final, pH, estabilidad deseada, resistencia a la agregación o degradación o precipitación, protección en condiciones de congelación, liofilización o altas temperaturas, u otras propiedades. Se conocen en la técnica una variedad de tipos de excipientes. Excipientes a modo de ejemplo incluyen sales, aminoácidos, otros agentes de tonicidad, tensioactivos, estabilizadores, agentes de carga, crioprotectores, lioprotectores, antioxidantes, iones metálicos, agentes quelantes y/o conservantes.

Además, donde se informa de un excipiente particular en una formulación por, por ejemplo, porcentaje (%) en peso/volumen, aquellos expertos en la materia reconocerán que también se contempla la concentración molar equivalente de ese excipiente.

A. Tampones

El intervalo de pH de estabilidad óptima necesita identificarse pronto durante los estudios de pre-formulación. Varios enfoques, tales como estudios de estabilidad acelerada y estudios de cribado calorimétrico, han demostrado ser útiles en este esfuerzo (Remmele R.L. Jr., et al., Biochemistry, 38(16): 5241-7 (1999)). Una vez se finaliza una formulación, el medicamento debe fabricarse y mantenerse dentro de una especificación predefinida durante toda su estabilidad en almacén. Por lo tanto, casi siempre se emplean agentes de tamponamiento para controlar el pH en la formulación.

Se han empleado rutinariamente ácidos orgánicos, fosfatos y Tris como tampones en formulaciones de proteína (Tabla 1). La capacidad del tampón de las especies de tamponamiento es máxima a un pH igual al pKa y disminuye a medida que aumenta el pH o disminuye lejos de este valor. El noventa por ciento de la capacidad de tamponamiento existe dentro de una unidad de pH de su pKa. La capacidad del tampón también aumenta proporcionalmente al aumentar la concentración de tampón.

Necesitan considerarse varios factores cuando se elige un tampón. Primero y más importante, necesitan definirse las especies de tampón y su concentración basándose en su pKa y el pH de la formulación deseado. Es igualmente importante garantizar que el tampón sea compatible con el fármaco de proteína, otros excipientes de formulación y no catalice ninguna reacción de degradación. Recientemente, se ha mostrado que tampones de carboxilato polianiónicos tales como citrato y succinato forman aductos covalentes con los restos de la cadena lateral de proteínas. Un tercer aspecto importante a considerar es la sensación de escozor e irritación que el tampón puede inducir. Por ejemplo, se sabe que el citrato produce escozor tras la inyección (Laursen T, et al., Basic Clin Pharmacol Toxicol., 98(2): 218-21 (2006)). Las posibilidades de escozor e irritación son mayores para fármacos que se administran mediante las vías SC o IM, donde la solución de fármaco queda en el sitio durante un periodo de tiempo relativamente más largo que cuando se administran por vía IV, donde la formulación se diluye rápidamente en la sangre tras la administración. Para formulaciones que se administran por infusión IV directa, necesita monitorizarse la cantidad total de tampón (y cualquiera otro componente de formulación). Por ejemplo, se ha informado que los iones potasio administrados en forma del tampón fosfato de potasio pueden inducir efectos cardiovasculares en un paciente (Hollander-Rodriguez JC, et al., Am. Fam. Physician., 73(2): 283-90 (2006)).

***Tabla 1: Agentes de tamponamiento comúnmente usados y sus valores de $pK_a$***

| **Tampón** | **$pK_a$** | **Medicamento de ejemplo** |
|---|---|---|
| Acetato | 4,8 | Neupogen, Neulasta |
| Succinato | $pK_{a1}$ = 4,8, $pK_{a2}$ = 5,5 | Actimmune |
| Citrato | $pK_{a1}$ = 3,1, $pK_{a2}$ = 4,8, $pK_{a3}$ = 6,4 | Humira |
| Histidina (imidazol) | 6,0 | Xolair |
| Fosfato | $pK_{a1}$ = 2,15, $pK_{a2}$ = 7,2, $pK_{a3}$ = 12,3 | Enbrel (formulación líquida) |
| Tris | 8,1 | Leucina |

El sistema de tampón presente en la formulación está seleccionado para ser fisiológicamente compatible y para mantener un pH deseado.

El compuesto de tamponamiento del pH puede estar presente en cualquier cantidad adecuada para mantener el pH de formulación a un nivel predeterminado. El agente de tamponamiento del pH, por ejemplo acetato, puede estar presente a una concentración entre 0,1 mM y 1000 mM (1 M). En una realización, el agente de tamponamiento del pH es al menos 0,1, 0,5, 0,7, 0,8 0,9, 1,0, 1,2, 1,5, 1,7, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500, 700 o 900 mM. En otra realización, la concentración del agente de tamponamiento del pH es entre 1, 1,2, 1,5, 1,7, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, o 90 mM y 100 mM. En otra realización adicional, la concentración del agente de tamponamiento del pH es entre 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, o 40 mM y 50 mM. En otra realización más, la concentración del agente de tamponamiento del pH es 10 mM.

Otros agentes de tamponamiento del pH a modo de ejemplo usados para tamponar la formulación como se explica en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, glicina, glutamato, succinato, fosfato, acetato y aspartato. También puede usarse aminoácidos tales como histidina y ácido glutámico como agentes de tamponamiento.

B. Estabilizadores y agentes de carga

Los estabilizadores incluyen una clase de compuestos que puede servir de crioprotectores, lioprotectores y agentes formadores de vidrio. Los crioprotectores actúan estabilizando las proteínas durante la congelación o en el estado congelado a bajas temperaturas. Los lioprotectores estabilizan proteínas en la forma de dosificación sólida liofilizada preservando las propiedades conformacionales similares a nativas de la proteína durante las etapas de deshidratación de la liofilización. Las propiedades del estado vítreo se han clasificado como "fuertes" o "frágiles" dependiendo de sus propiedades de relajación en función de la temperatura. Es importante que los crioprotectores, lioprotectores y agentes formadores de vidrio permanezcan en la misma fase con la proteína con el fin de conferir estabilidad. Azúcares, polímeros y polioles se clasifican en esta categoría y pueden algunas veces cumplir las tres funciones.

Los polioles engloban una clase de excipientes que incluye azúcares (por ejemplo manitol, sacarosa, sorbitol) y otros alcoholes polihidroxilados (por ejemplo, glicerol y propilenglicol). El polímero polietilenglicol (PEG) está incluido en esta categoría. Los polioles se usan comúnmente como excipientes estabilizantes y/o agentes de isotonicidad en tanto formulaciones de proteína parenterales líquidas como liofilizadas. Los polioles pueden proteger a las proteínas de tanto vías de degradación físicas como químicas.

Polioles C3-C6 a modo de ejemplo incluyen propilenglicol, glicerina (glicerol), treosa, treitol, eritrosa, eritritol, ribosa, arabinosa, arabitol, lixosa, maltitol, sorbitol, sorbosa, glucosa, manosa, manitol, levulosa, dextrosa, maltosa, trehalosa, fructosa, xilitol, inositol, galactosa, xilosa, fructosa, sacarosa, 1,2,6-hexanotriol y similares. Azúcares de orden superior incluyen dextrano, propilenglicol o polietilenglicol. Azúcares reductores tales como fructosa, maltosa o galactosa oxidan más fácilmente que los azúcares no reductores. Ejemplos adicionales de alcoholes de azúcar son glucitol, maltitol, lactitol o iso-maltulosa. Lioprotectores a modo de ejemplo adicionales incluyen glicerina y gelatina, y los azúcares melibiosa, melezitosa, rafinosa, manotriosa y estaquiosa. Ejemplos de azúcares reductores incluyen glucosa, maltosa, lactosa, maltulosa, iso-maltulosa y lactulosa. Ejemplos de azúcares no reductores incluyen glucósidos no reductores de compuestos polihidroxi seleccionados de alcoholes de azúcar y otros polialcoholes de cadena lineal. Los monoglucósidos incluyen compuestos obtenidos mediante reducción de disacáridos tales como lactosa, maltosa, lactulosa y maltulosa.

En algunas realizaciones, las formulaciones descritas en el presente documento también comprenden un estabilizador (o una combinación de estabilizadores) se añade a la formulación. El término "estabilizador" significa un excipiente capaz de prevenir la agregación u otra degradación física, además de degradación química (por ejemplo, autólisis, desamidación, oxidación, etc.) en un estado acuoso y sólido. Estabilizadores que son convencionalmente empleados en composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, sacarosa, trehalosa, manosa, maltosa, lactosa, glucosa, rafinosa, celobiosa, gentiobiosa, isomaltosa, arabinosa, glucosamina, fructosa, manitol, sorbitol, glicina, HCl de arginina, compuestos de poli-hidroxi, que incluyen polisacáridos tales como dextrano, almidón, hidroxietilalmidón, ciclodextrinas, N-metilpirrolideno, celulosa y ácido hialurónico, cloruro sódico, [Carpenter et al., Develop. Biol. Standard 74:225, (1991)]. En una realización, el estabilizador se incorpora en una concentración de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 40 % en peso/volumen. En otra realización, el estabilizador se incorpora en una concentración de al menos el 0,5, 1,2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30 o el 40 % en peso/volumen. En otra realización, el estabilizador se incorpora en una concentración de aproximadamente el 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 % a aproximadamente el 10 % en peso/volumen. En otra realización adicional, el estabilizador se incorpora en una concentración de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 6 % en peso/volumen. En otra realización más, el estabilizador se incorpora en una concentración de aproximadamente el 4 % en peso/volumen. En otra realización más, el estabilizador se incorpora en una concentración de aproximadamente el 6 % en peso/volumen.

Si se desea, las formulaciones también incluyen cantidades apropiadas de agentes de carga y de regulación de la osmolaridad adecuados para formar una "torta" liofilizada. Agentes de carga pueden ser tanto cristalinos (por ejemplo, manitol, glicina) como amorfos (por ejemplo, sacarosa, polímeros tales como dextrano, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa). Otros agentes de carga a modo de ejemplo incluyen lactosa, sorbitol, trehalosa o xilitol. En otra realización, el agente de carga se incorpora en una concentración de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 10 % en peso/volumen. En otra realización, el agente de carga se incorpora en una concentración de al menos el 0,2, 0,5, 0,7, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0 o el 9,5 % en peso/volumen. En otra realización más, el agente de carga está en una concentración de aproximadamente el 1, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5 % al 5,0 % en peso/volumen, para producir una torta mecánicamente y farmacéuticamente estable.

C. Tensioactivos

Las moléculas de proteínas tienen una alta tendencia a interaccionar con superficies que las hacen susceptibles a la adsorción y desnaturalización en las interfases aire-líquido, vial-líquido y líquido-líquido (aceite de silicona). Se ha observado que esta vía de degradación es inversamente dependiente de la concentración de proteína y produce tanto la formación de agregados de proteína solubles e insolubles como la pérdida de proteína de la solución mediante adsorción a superficies. Además de la adsorción a la superficie del recipiente, la degradación inducida por la superficie se agrave con agitación física, como se experimentaría durante el transporte y la manipulación del producto.

Comúnmente se usan tensioactivos en formulaciones de proteína para prevenir la degradación inducida por la superficie. Los tensioactivos son moléculas anfipáticas con la capacidad de sacar fuera de competición a proteínas para posiciones interfaciales. Las porciones hidrófobas de las moléculas de tensioactivo ocupan posiciones interfaciales (por ejemplo, aire/líquido), mientras que las porciones hidrófilas de las moléculas siguen estando orientadas hacia el disolvente a granel. A concentraciones suficientes (normalmente alrededor de la concentración micelar crítica del detergente), una capa superficial de moléculas de tensioactivo sirve para prevenir que las moléculas de proteínas se adsorban en la interfase. Así, se minimiza la degradación inducida por la superficie. Los tensioactivos más comúnmente usados son ésteres de ácidos grasos de polietoxilatos de sorbitano, es decir, polisorbato 20 y polisorbato 80 (por ejemplo, Avonex®, Neupogen®, Neulasta®). Los dos se diferencian solo en la longitud de la cadena alifática que confiere carácter hidrófobo a las moléculas, C-12 y C-18, respectivamente. Por consiguiente, el polisorbato-80 es más tensioactivo y tiene una concentración micelar crítica más baja que el polisorbato-20. El tensioactivo poloxámero 188 también se ha usado en varios productos líquidos comercializados tales como Gonal-F®, Norditropin® y Ovidrel®.

Los detergentes también pueden afectar la estabilidad conformacional termodinámica de las proteínas. Nuevamente aquí, los efectos de un excipiente dado serán específicos de proteína. Por ejemplo, se ha mostrado que los polisorbatos reducen la estabilidad de algunas proteínas y aumentan la estabilidad de otras. La desestabilización por detergente de las proteínas puede racionalizarse en términos de las colas hidrófobas de las moléculas de detergente que pueden involucrarse en la unión específica con estados de proteína parcialmente o completamente desplegadas. Estos tipos de interacciones podrían producir un desplazamiento en el equilibrio conformacional hacia los estados de proteína más expandidos (es decir, aumentando la exposición de porciones hidrófobas de la molécula de proteína en complemento al polisorbato de unión). Alternativamente, si el estado nativo de proteína presenta algunas superficies hidrófobas, la unión de detergente al estado nativo puede estabilizar esa conformación.

Otro aspecto de los polisorbatos es que son inherentemente susceptibles a la degradación oxidativa. Frecuentemente, como materiales de partida, contienen cantidades suficientes de peróxidos para producir la oxidación de cadenas laterales de restos de proteína, especialmente metionina. Las posibilidades de daño oxidativo que surgen de la adición de estabilizador enfatiza el grado al que deben usarse las concentraciones eficaces más bajas de excipientes en las formulaciones. Para tensioactivos, la concentración eficaz para una proteína dada dependerá del mecanismo de estabilización. Se ha propuesto que si el mecanismo de estabilización de tensioactivos está relacionado con prevenir la desnaturalización superficial, la concentración eficaz será aproximadamente la concentración micelar crítica del detergente. En cambio, si el mecanismo de estabilización está asociado a interacciones de detergente específicas de proteína, la concentración de tensioactivo eficaz se relacionará con la concentración de proteína y la estequiometría de la interacción (Randolph T.W., et al., Pharm Biotechnol., 13:159-75 (2002)).

También pueden añadirse tensioactivos en cantidades apropiadas para prevenir el fenómeno de agregación relacionado con la superficie durante la congelación y el secado [Chang, B, J. Pharm. Sci. 85:1325, (1996)]. Tensioactivos a modo de ejemplo incluyen tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos, de ion bipolar y anfóteros que incluyen tensioactivos derivados de aminoácidos que existen de forma natural. Los tensioactivos aniónicos incluyen, pero no se limitan a, laurilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio y dioctilsulfonato de sodio, ácido quenodesoxicólico, sal de sodio de N-lauroilsarcosina, dodecilsulfato de litio, sal de sodio de ácido 1-octanosulfónico, colato de sodio hidratado, desoxicolato de sodio y sal de sodio de ácido glucodesoxicólico. Los tensioactivos catiónicos incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio o cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio monohidratado y bromuro de hexadeciltrimetilamonio. Los tensioactivos de ion bipolar incluyen, pero no se limitan a, CHAPS, CHAPSO, SB3-10 y SB3-12. Los tensioactivos no iónicos incluyen, pero no se limitan a, digitonina, Triton X-100, Triton X-114, TWEEN-20 y TWEEN-80. En otra realización, los tensioactivos incluyen lauromacrogol 400, Polyoxyl 40 stearate, aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado 10, 40, 50 y 60, monoestearato de glicerol, polisorbato 40, 60, 65 y 80, lecitina de soja y otros fosfolípidos tales como DOPC, DMPG, DMPC y DOPG; éster de ácido graso de sacarosa, metilcelulosa y carboximetilcelulosa.

Las formulaciones descritas en el presente documento pueden comprender además estos tensioactivos, bien individualmente o como una mezcla en diferentes relaciones. En una realización, el tensioactivo se incorpora en una concentración de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 5 % en peso/volumen. En otra realización, el tensioactivo se incorpora en una concentración de al menos el 0,001, 0,002, 0,005, 0,007, 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0 o el 4,5 % en peso/volumen. En otra realización, el

tensioactivo se incorpora en una concentración de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,5 % en peso/volumen. En otra realización adicional, el tensioactivo se incorpora en una concentración de aproximadamente el 0,004, 0,005, 0,007, 0,01, 0,05 o el 0,1 % en peso/volumen a aproximadamente el 0,2 % en peso/volumen. En otra realización más, el tensioactivo se incorpora en una concentración de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,1 % en peso/volumen.

En algunas realizaciones, la reducción de viscosidad se logra con relativamente poco o ningún tensioactivo, por ejemplo 0,1 % o menos de tensioactivo total, o 0,05 % o menos, o 0,01 % o menos.

D. Aminoácidos

Los aminoácidos han encontrado un uso versátil en las formulaciones de proteína como tampones, agentes de carga, estabilizadores y antioxidantes. Se emplean histidina y ácido glutámico para tamponar formulaciones de proteína en el intervalo de pH de 5,5 - 6,5 y 4,0 - 5,5, respectivamente. El grupo imidazol de la histidina tiene un pKa = 6,0 y el grupo carboxilo de la cadena lateral de ácido glutámico tiene un pKa de 4,3, que los hace adecuados para tamponar en sus intervalos respectivos de pH. El ácido glutámico se encuentra en algunas formulaciones (por ejemplo, Stemgen®). La histidina se encuentra comúnmente en formulaciones de proteína comercializadas (por ejemplo, Xolair®, Herceptin®, Recombinate®). Proporciona una buena alternativa al citrato, un tampón que se sabe que escuece tras la inyección. De forma interesante, también se ha informado que la histidina tiene un efecto estabilizante cuando se usa a altas concentraciones en presentaciones tanto líquidas como liofilizadas (Chen B, et al., Pharm Res., 20(12): 1952-60 (2003)). También se observó que la histidina (hasta 60 mM) reducía la viscosidad de una formulación de alta concentración de este anticuerpo. Sin embargo, en el mismo estudio, los autores observaron una elevada agregación y decoloración en formulaciones que contenían histidina durante estudios de congelación-descongelación del anticuerpo en recipientes de acero inoxidable. Los autores atribuyeron esto a un efecto de iones hierro lixiviados de la corrosión de recipientes de acero. Otra llamada a la precaución con la histidina es que experimenta foto-oxidación en presencia de iones metálicos (Tomita M, et al., Biochemistry, 8(12): 5149-60 (1969)). El uso de metionina como antioxidante en formulaciones parece prometedor; se ha observado que es eficaz contra varios estreses oxidativos (Lam XM, et al., J Pharm Sci., 86(11): 1250-5 (1997)).

Los aminoácidos glicina, prolina, serina y alanina estabilizan proteínas. La glicina también es un agente de carga comúnmente usado en formulaciones liofilizadas (por ejemplo, Neumega®, Genotropin®, Humatrope®). Se ha mostrado que la arginina es un agente eficaz en inhibir la agregación y se ha usado en tanto formulaciones líquidas como liofilizadas (por ejemplo, líquido Activase®, Avonex®, Enbrel®).

E. Antioxidantes

La oxidación de restos de proteína surge de varias fuentes diferentes. Más allá de la adición de antioxidantes específicos, la prevención del daño de proteínas oxidativas implica el cuidadoso control de varios factores durante todo el proceso de fabricación y almacenamiento del producto tal como oxígeno atmosférico, temperatura, exposición a luz y contaminación química. Los antioxidantes farmacéuticos más comúnmente usados son agentes reductores, secuestrantes de oxígeno/radicales libres o agentes quelantes. Los antioxidantes en formulaciones de proteína terapéutica deben ser solubles en agua y seguir siendo activos durante toda la estabilidad en almacén del producto. Agentes reductores y secuestrantes de oxígeno/radicales libres funcionan destruyendo las especies activas de oxígeno en solución. Agentes quelantes tales como EDTA puede ser eficaces uniendo contaminantes de metales traza que promueven la formación de radicales libres. Por ejemplo, se utilizó EDTA en la formulación líquida de factor de crecimiento de fibroblastos ácido para inhibir la oxidación catalizada por iones metálicos de restos de cisteína. Se ha usado EDTA en productos comercializados como Kineret® y Ontak®.

Sin embargo, los propios antioxidantes pueden inducir otros cambios covalentes o físicos a la proteína. Se ha informado de varios de tales casos en la bibliografía. Los agentes reductores (como el glutatión) pueden producir la rotura de los enlaces disulfuro intramoleculares, que puede conducir a la reorganización de disulfuros. En presencia de iones metálicos de transición, se ha mostrado que el ácido ascórbico y EDTA promueven la oxidación de metionina en varias proteínas y péptidos (Akers MJ, and Defelippis MR. Peptides and Proteins as Parenteral Solutions. En: Pharmaceutical Formulation Development of Peptides and Proteins. Sven Frokjaer, Lars Hovgaard, editors. Pharmaceutical Science. Taylor and Francis, UK (1999)); Fransson J.R., J. Pharm. Sci. 86(9): 4046-1050 (1997); Yin J, et al., Pharm Res., 21(12): 2377-83 (2004)). Se ha informado que el tiosulfato de sodio reduce los niveles de oxidación de metionina inducida por luz y temperatura en rhuMab HER2; sin embargo, también se informó de la formación de un aducto de tiosulfato-proteína en este estudio (Lam XM, Yang JY, et al., J Pharm Sci. 86(11): 1250-5 (1997)). La selección de un antioxidante apropiado se hace según los estreses y sensibilidades de la proteína específicos.

F. Iones metálicos

En general, no se desean iones de metales de transición en formulaciones de proteína debido a que pueden catalizar reacciones de degradación físicas y químicas en proteínas. Sin embargo, iones metálicos específicos están incluidos en formulaciones cuando son co-factores para proteínas y en formulaciones en suspensión de proteínas

donde forman complejos de coordinación (por ejemplo, suspensión de cinc de insulina). Recientemente, se ha propuesto el uso de iones magnesio (10 - 120 mM) para inhibir la isomerización de ácido aspártico a ácido isoaspártico (documento WO 2004/039337).

Dos ejemplos donde los iones metálicos confieren estabilidad o elevada actividad en proteínas son desoxirribonucleasa humana (rhADNsa, Pulmozyme®) y factor VIII. En el caso de rhADNsa, los iones $Ca^{+2}$ (hasta 100 mM) aumentaron la estabilidad de la enzima mediante un sitio de unión específica (Chen B, et al., J Pharm Sci., 88(4): 477-82 (1999)). En realidad, la eliminación de iones calcio de la solución con EGTA causó un aumento en la desamidación y agregación. Sin embargo, este efecto se observó solo con iones $Ca^{+2}$; se observó que otros cationes divalentes, $Mg^{+2}$, $Mn^{+2}$ y $Zn^{+2}$, desestabilizaron la rhADNsa. Se observaron efectos similares en factor VIII. Los iones $Ca^{+2}$ y $Sr^{+2}$ estabilizaron la proteína, mientras que otros como $Mg^{+2}$, $Mn^{+2}$ y $Zn^{+2}$, $Cu^{+2}$ y $Fe^{+2}$ desestabilizaron la enzima (Fatouros, A., et al., Int. J. Pharm., 155, 121-131 (1997). En un estudio separado con el factor VIII, se observó un aumento significativo en la velocidad de agregación en presencia de iones $Al^{+3}$ (Derrick TS, et al., J. Pharm. Sci., 93(10): 2549-57 (2004)). Los autores mencionan que otros excipientes como sales de tampón están frecuentemente contaminados con iones $Al^{+3}$ e ilustran la necesidad de usar excipientes de calidad apropiados en productos formulados.

G. Conservantes

Son necesarios conservantes cuando se desarrollan formulaciones parenterales multiuso que implican más de una extracción del mismo recipiente. Su función primaria es inhibir el crecimiento microbiano y garantizar la esterilidad del producto mediante la estabilidad en almacén o condiciones de uso del medicamento. Conservantes comúnmente usados incluyen fenol, alcohol bencílico, meta-cresol, alquilparabenos tales como metilparabeno o propilparabeno, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio. Otros ejemplos de compuestos con actividad de conservante antimicrobiano incluyen cloruro de octadecildimetilbencilamonio, cloruro de hexametonio. Otros tipos de conservantes incluyen alcoholes aromáticos tales como alcohol butílico, fenol, alcohol bencílico; catecol, resorcinol, ciclohexanol, 3-pentanol. Aunque los conservantes tienen una larga historia de uso, el desarrollo de formulaciones de proteína que incluyen conservantes puede ser exigente. Los conservantes casi siempre tienen un efecto desestabilizante (agregación) sobre las proteínas, y esto se ha convertido en un factor importante en limitar su uso en formulaciones de proteína multi-dosis (Roy S, et al., J Pharm Sci., 94(2): 382-96 (2005)).

Las presentaciones de pluma de inyección multi-uso incluyen formulaciones conservadas. Por ejemplo, están actualmente disponibles en el mercado formulaciones conservadas de hGH. Norditropin® (líquido, Novo Nordisk), Nutropin AQ® (líquido, Genentech) y Genotropin (liofilizado - cartucho de cámara doble, Pharmacia & Upjohn) contienen fenol mientras que Somatrope® (Eli Lilly) se formula con m-cresol.

Necesitan considerarse varios aspectos durante el desarrollo de formulaciones de formas de dosificación conservadas. Debe optimizarse la concentración de conservante eficaz en el medicamento. Esto requiere probar un conservante dado en la forma de dosificación con intervalos de concentración que confieren eficacia antimicrobiana sin comprometer la estabilidad de la proteína. Por ejemplo, se cribaron satisfactoriamente tres conservantes en el desarrollo de una formulación líquida para el receptor de interleucina-1 (tipo I), usando calorimetría diferencial de barrido (DSC). Los conservantes se ordenaron jerárquicamente basándose en su impacto sobre la estabilidad a concentraciones comúnmente usadas en productos comercializados (Remmele RL Jr., et al., Pharm Res., 15(2): 200-8 (1998)).

Algunos conservantes pueden producir reacciones del sitio de inyección, que es otro factor que necesita considerarse cuando se elige un conservante. En ensayos clínicos que se basan en la evaluación de conservantes y tampones en Norditropin, se observó que la percepción de dolor era más baja en formulaciones que contenían fenol y alcohol bencílico en comparación con una formulación que contenía m-cresol (Kappelgaard A.M., Horm Res. 62 Suppl 3:98-103 (2004)). De forma interesante, de entre los conservantes comúnmente usados, el alcohol bencílico posee propiedades anestésicas (Minogue SC, y Sun DA., Anesth Analg., 100(3): 683-6 (2005)).

IV. Kits

Como un aspecto adicional de la divulgación, los descritos en el presente documento son kits que comprenden una o más formulaciones descritas en el presente documento envasadas de un modo que facilita su uso para la administración a sujetos. Un kit tal puede incluir una formulación descrita en el presente documento (por ejemplo, una composición que comprende cualquiera de los anticuerpos descritos en su interior), envasada en un recipiente tal como un frasco sellado, recipiente, vial de un solo uno o multiuso, jeringa precargada o dispositivo de inyección precargado, opcionalmente con una etiqueta fijada al recipiente o incluida en el envase que describe el uso del compuesto o composición en la práctica del método. En un aspecto de la divulgación, el compuesto o composición se envasa en una forma de dosificación unitaria. El kit puede incluir además un dispositivo adecuado para administrar la composición según una vía de administración específica. Preferentemente, el kit contiene una etiqueta que describe el uso de un anticuerpo descrito en el presente documento o formulación descrita en el presente documento.

V. Dosificaciones

La pauta de dosificación implicada en un método de tratamiento de una afección descrita en el presente documento se determinará por el médico adjunto, considerando diversos factores que modifican la acción de los fármacos, por ejemplo la edad, afección, peso corporal, sexo y dieta del paciente, la gravedad de cualquier infección, tiempo de administración y otros factores clínicos. En diversos aspectos, la pauta diaria está en el intervalo de 0,1-50 mg de una preparación de anticuerpo por kilogramo de peso corporal (calculando la masa de la proteína sola, sin modificación química). En algunas realizaciones, la dosificación es aproximadamente 0,5 mg/kg a 20 mg/kg, o aproximadamente 0,5-10 mg/kg.

Las formulaciones se administran generalmente por vía parenteral, por ejemplo por vía intravenosa, por vía subcutánea, por vía intramuscular, mediante aerosol (administración intrapulmonar o por inhalación), o mediante depósito para liberación a largo plazo. En algunas realizaciones, la formulación se administra por vía intravenosa por un bolo inicial, seguido de una infusión continua para mantener los niveles circulantes terapéuticos de medicamento. En otras realizaciones, la formulación se administra como una dosis única. Aquellos expertos habituales en la materia optimizarán fácilmente las dosificaciones eficaces y las pautas de administración como se ha determinado por la buena práctica médica y el estado clínico del paciente individual. La frecuencia de dosificación dependerá de los parámetros farmacocinéticos de los agentes y la vía de administración. La formulación farmacéutica óptima se determinará por un experto en la materia dependiendo de la vía de administración y la dosificación deseada. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, PA 18042), páginas 1435-1712. Tales formulaciones pueden influir en el estado físico, estabilidad, velocidad de liberación *in vivo* y velocidad de eliminación *in vivo* de los agentes administrados. Dependiendo de la vía de administración, puede calcularse una dosis adecuada según el peso corporal, área de la superficie corporal o tamaño del órgano. El refinamiento adicional de los cálculos necesarios para determinar la dosificación apropiada para el tratamiento que implican cada una de las formulaciones anteriormente mencionadas se hace rutinariamente por aquellos expertos habituales en la materia sin excesiva experimentación, especialmente en vista de la información de dosificación y ensayos desvelados en el presente documento, además de los datos farmacocinéticos observados en los ensayos clínicos humanos tratados anteriormente. Dosificaciones apropiadas pueden determinarse mediante el uso de ensayos establecidos para determinar las dosificaciones del nivel en sangre conjuntamente con datos de respuesta a dosis apropiados. La pauta de dosificación final se determinará por el médico adjunto, considerando diversos factores que modifican la acción de fármacos, por ejemplo la actividad específica del fármaco, la gravedad del daño y la sensibilidad del paciente, la edad, afección, peso corporal, sexo y dieta del paciente, la gravedad de cualquiera infección, tiempo de administración y otros factores clínicos. A medida que se realicen estudios, surgirá información adicional referente a los niveles de dosificación apropiados y la duración del tratamiento para diversas enfermedades y afecciones.

VI. Usos terapéuticos de la formulación

Las formulaciones descritas en el presente documento son útiles para tratar o prevenir trastornos óseos relacionados, tales como trastornos óseos relacionados asociados a actividad anormal de osteoblastos u osteoclastos. En algunas realizaciones, la formulación se administra a un sujeto que padece un trastorno óseo relacionado seleccionado del grupo que consiste en acondroplasia, disostosis cleidocraneal, encondromatosis, displasia fibrosa, enfermedad de Gaucher, raquitismo hipofosfatémico, síndrome de Marfan, exostosis múltiple hereditaria, neurofibromatosis, osteogénesis imperfecta, osteopetrosis, osteopoiquilosis, lesiones escleróticas, pseudoartrosis, osteomielitis piogénica, enfermedad periodontal, pérdida ósea inducida por fármacos antiepilépticos, hiperparatiroidismo primario y secundario, síndromes de hiperparatiroidismo familiar, pérdida de peso inducida por ingravidez, osteoporosis en el hombre, pérdida ósea postmenopáusica, osteoartritis, osteodistrofia renal, trastornos infiltrativos del hueso, pérdida de hueso oral, osteonecrosis de la mandíbula, enfermedad de Paget juvenil, melorreostosis, enfermedades óseas metabólicas, mastocitosis, anemia/enfermedad de células falciformes, pérdida ósea relacionada con trasplante de órganos, pérdida ósea relacionada con trasplante de riñón, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, epilepsia, artritis juvenil, talasemia, mucopolisacaridosis, enfermedad de Fabry, síndrome de Turner, síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, lepra, enfermedad de Perthe, escoliosis idiopática del adolescente, enfermedad inflamatoria multisistémica infantil, síndrome de Winchester, enfermedad de Menkes, enfermedad de Wilson, enfermedad ósea isquémica (tal como enfermedad de Legg-Calve-Perthes y osteoporosis migratoria regional), estados anémicos, afecciones producidas por esteroides, pérdida ósea inducida por glucocorticoides, pérdida ósea inducida por heparina, trastornos de la médula ósea, escorbuto, desnutrición, deficiencia de calcio, osteoporosis, osteopenia, alcoholismo, enfermedad hepática crónica, estado posmenopáusico, afecciones inflamatorias crónicas, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, colitis inflamatoria, enfermedad de Crohn, oligomenorrea, amenorrea, embarazo, diabetes mellitus, hipertiroidismo, trastornos tiroideos, trastornos paratiroideos, enfermedad de Cushing, acromegalia, hipogonadismo, inmovilización o descuido, síndrome de distrofia simpática refleja, osteoporosis regional, osteomalacia, pérdida ósea asociada a sustitución de articulación, pérdida ósea asociada a VIH, pérdida ósea asociada a perdida de hormona de crecimiento, pérdida ósea asociada a fibrosis quística, pérdida ósea asociada a quimioterapia, pérdida ósea inducida por tumor, pérdida ósea relacionada con cáncer, pérdida ósea por ablación hormonal, mieloma múltiple, pérdida ósea inducida por fármacos, anorexia nerviosa, pérdida de hueso facial asociada a enfermedad, pérdida de hueso craneal asociada a enfermedad, pérdida de hueso de la mandíbula asociada a enfermedad, pérdida de hueso del

cráneo asociada a enfermedad, pérdida ósea asociada al envejecimiento, pérdida de hueso facial asociada al envejecimiento, pérdida de hueso craneal asociada al envejecimiento, pérdida de hueso de la mandíbula asociada al envejecimiento, pérdida de hueso craneal asociada al envejecimiento, y pérdida ósea asociada a viaje al espacio.

En algunas realizaciones, las formulaciones descritas en el presente documento son útiles para mejorar los resultados en procedimientos ortopédicos, procedimientos dentales, cirugía de implante, sustitución de articulación, injerto de hueso, cirugía cosmética ósea y reparación ósea tal como consolidación de fracturas, consolidación de pseudoartrosis, retraso de consolidación y reconstrucción facial. Una o más composiciones pueden administrarse antes, durante y/o después del procedimiento, sustitución, injerto, cirugía o reparación.

La formulación no necesita curar al sujeto del trastorno o proteger completamente contra la aparición de un trastorno óseo relacionado para lograr una respuesta biológica beneficiosa. La formulación puede usarse profilácticamente, que significa que protege, por completo o en parte, contra un trastorno óseo relacionado o síntoma del mismo. La formulación también puede usarse terapéuticamente para mejorar, por completo o en parte, un trastorno óseo relacionado o síntoma del mismo, o para proteger, por completo o en parte, contra la progresión adicional de un trastorno óseo relacionado o síntoma del mismo. De hecho, los materiales y métodos de la invención son particularmente útiles para aumentar la densidad mineral ósea y mantener la elevada densidad mineral ósea durante un periodo de tiempo.

Pueden llevarse a cabo una o más administraciones de una formulación descrita en el presente documento durante un periodo terapéutico de, por ejemplo, aproximadamente 1 mes a aproximadamente 12 meses (por ejemplo, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 5 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 7 meses, aproximadamente 8 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 10 meses o aproximadamente 11 meses). En algunas realizaciones, un sujeto se administra con una o más dosis de formulación para mantener la densidad mineral ósea. El término "mantener la densidad mineral ósea", como se usa en el presente documento, significa que el aumento de la densidad mineral ósea resultante de la dosis inicial de formulación no disminuye más de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 5 % durante el transcurso de aproximadamente 6 meses, aproximadamente 9 meses aproximadamente 1 año, aproximadamente 18 meses, aproximadamente 2 años, o durante el transcurso de la vida del paciente). Se apreciará que un paciente puede requerir fases de tratamiento alternas para aumentar la densidad ósea y mantener la densidad ósea.

Además, puede ser ventajoso administrar múltiples dosis de la formulación o espaciar la administración de dosis, dependiendo de la pauta terapéutica seleccionada para un sujeto particular. La formulación puede administrarse periódicamente durante un periodo de tiempo de un año o menos (por ejemplo, 9 meses o menos, 6 meses o menos, o 3 meses o menos). A este respecto, la formulación puede administrarse al ser humano una vez cada aproximadamente 7 días, o 2 semanas, o 3 semanas, o 1 mes, o 5 semanas, o 6 semanas, o 7 semanas, o 2 meses, o 9 semanas, o 10 semanas, o 11 semanas, o 3 meses, o 13 semanas, o 14 semanas, o 15 semanas, o 4 meses, o 17 semanas, o 18 semanas, o 19 semanas, o 5 meses, o 21 semanas, o 22 semanas, o 23 semanas, o 6 meses, o 12 meses.

VII. Terapia de combinación

El tratamiento de una patología combinando dos o más agentes que se dirigen al mismo patógeno o vía bioquímica produce algunas veces mayor eficacia y efectos secundarios reducidos con respecto al uso de la dosis terapéuticamente relevante de cada agente solo. En algunos casos, la eficacia de la combinación de fármacos es aditiva (la eficacia de la combinación es aproximadamente igual a la suma de los efectos de cada fármaco solo), pero en otros casos el efecto puede ser sinérgico (la eficacia de la combinación es mayor que la suma de los efectos de cada fármaco administrado solo). Como se usa en el presente documento, el término "terapia de combinación" significa que los dos compuestos pueden administrarse de una forma simultánea, por ejemplo simultáneamente, o en la que uno de los compuestos se administra primero, seguido del segundo agente, por ejemplo, secuencialmente. El resultado deseado puede ser tanto un alivio subjetivo de uno o más síntomas como una mejora objetivamente identificable en el receptor de la dosificación.

En algunas realizaciones, la formulación se administra junto con un terapéutico del tratamiento de referencia para el tratamiento de disminución de la densidad mineral ósea. Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento de referencia" se refiere a un tratamiento que es generalmente aceptado por los profesionales clínicos para un cierto tipo de paciente diagnosticado con un tipo de enfermedad. En algunas realizaciones, el terapéutico del tratamiento de referencia está seleccionado del grupo que consiste en un fármaco antirresortivo, un agente formador de hueso, un antagonista de los receptores de estrógeno (que incluyen, pero no se limitan a, raloxifeno, bazedoxifeno y lasofoxifeno) y un fármaco que tiene un efecto estimulante sobre osteoclastos. En algunas realizaciones, el fármaco antirresortivo incluye, pero no se limita a, un bisfosfonato (que incluye, pero no se limita a, alendronato, risedronato, ibandronato y zoledronato), un estrógeno o análogo de estrógeno, un modulador selectivo de los receptores de estrógeno (SERM) y una fuente de calcio, tibolona, calcitonina, un calcitriol y terapia de reemplazo hormonal. En algunas realizaciones, el agente formador de hueso incluye, pero no se limita a hormona paratiroidea (PTH) o un fragmento de péptido de la misma, proteína relacionada con PTH (PTHrp), proteína morfogenética ósea, osteogenina, NaF, un agonista de $PGE_2$, una estatina y un ligando de RANK (RANKL). En

algunas realizaciones, el fármaco que tiene un efecto estimulante sobre los osteoclastos incluye, pero no se limita a, vitamina D, o un derivado de vitamina D o mimético de la misma.

En algunas realizaciones, la formulación se administra a un sujeto cuando está contraindicado el tratamiento de un terapéutico del tratamiento de referencia descrito en el presente documento.

**Ejemplos**

Ejemplo 1 - El acetato de calcio redujo la viscosidad eficaz de las formulaciones de anticuerpo de esclerostina

Se dializaron 10 ml de un anticuerpo anti-esclerostina seleccionado (75,7 mg/ml) contra 2 litros de Na(OAc) 10 mM y 9 % de sacarosa a 4 ºC durante 2 horas. Se concentró un anticuerpo anti-esclerostina seleccionado (75,7 mg/ml) a aproximadamente 160 mg/ml y se diluyó con agua a aproximadamente 140 mg/ml y 120 mg/ml. Se determinó que la absorbancia de las muestras diluidas era 120, 142 y 157 mg/ml, respectivamente.

Se añadieron 10 µl de $Ca(OAc)_2$ 1,0 M a 1 ml de las muestras de 120 mg/ml, 140 mg/ml y 160 mg/ml. Se determinaron la viscosidad absoluta, pH y osmolaridad de las muestras (Véase la Tabla 2). La viscosidad absoluta de las muestras (500 µl) se midió usando el viscosímetro de cono y plato Brookfield LV-DVII con un husillo CPE-40 con temperatura del vaso de muestras coincidente regulada por un baño de circulación de agua constante a 25 ºC.

Tabla 2

| Muestra | Viscosidad (cP) | pH | Osmolaridad |
|---|---|---|---|
| 120 mg/ml (Control) | 18 | 5,3 | 375 |
| 120 mg/ml + $Ca(OAc)_2$ 10 mM | 8,4 | 5,4 | 398 |
| 142 mg/ml + $Ca(OAc)_2$ 10 mM | 17 | 5,4 | 450 |
| 157 mg/ml + $Ca(OAc)_2$ 10 mM | 36 | 5,4 | 610 |

Los resultados indicaron que $Ca(OAc)_2$ 10 mM añadido a una composición líquida del anticuerpo seleccionado redujo la viscosidad a aproximadamente la mitad. Este experimento se realiza para cada uno de los anticuerpos Ab-4, Ab-5, Ab-13, Ab-14, Ab-19, Ab-20 y Ab-23.

Ejemplo 2 - Ajuste de formulaciones

Se dializaron 10 ml de un anticuerpo anti-esclerostina seleccionado (75,7 mg/ml) contra 2 litros de Na(OAc) 10 mM, 6 % de sacarosa o 4 % de sacarosa a 4 ºC durante 2 horas. Entonces se concentró cada formulación de sacarosa usando Amicon a aproximadamente 140 mg/ml, luego se diluyó con agua de nuevo a las concentraciones diana (es decir, 120 mg/ml, 140 mg/ml y 160 mg/ml). Se determinó que los valores de absorbancia de las muestras eran 124 mg/ml (4 % de sacarosa), 119,5 mg/ml (6 % de sacarosa), 137,5 mg/ml (4 % de sacarosa) y 142 mg/ml (6 % de sacarosa), respectivamente.

Se añadieron 10 µl de $Ca(OAc)_2$ 1,0 M a 1 ml de las muestras. Se determinaron la viscosidad, osmolaridad y pH de las muestras (Véase la Tabla 3)

Tabla 3

| Muestra | mM | mg/ml | pH | Osmolaridad | Viscosidad (cP) |
|---|---|---|---|---|---|
| 120 mg/ml + CaOAC 10 mM + 4 % de sacarosa | 10 | 124 | 5,285 | 214 | 6,2 |
| 120 mg/ml + CaOAC 10 mM + 6 % de sacarosa | 10 | 119,5 | 5,25 | 282 | 5,7 |
| 140 mg/ml + CaOAC 10 mM + 4 % de sacarosa | 10 | 137,5 | 5,303 | 231 | 9,5 |
| 140 mg/ml + CaOAC 10 mM + 6 % de sacarosa | 10 | 142 | 5,307 | 294 | 11 |

El ensayo se repitió del siguiente modo: Se dializaron 10 ml de un anticuerpo anti-esclerostina seleccionado (75,7 mg/ml) contra 2 litros de Na(OAc) 10 mM, 6 % de sacarosa o 4 % de sacarosa a 4 ºC durante 2 horas. Entonces se concentró cada formulación de sacarosa usando filtro Amicon a aproximadamente 140 mg/ml, luego se diluyó con agua de nuevo a las concentraciones diana (es decir, 70 mg/ml, 100 mg/ml y 120 mg/ml). Se determinó que los valores de absorbancia de las muestras diluidas eran 71 mg/ml (4 % de sacarosa), 68,2 mg/ml (6 % de sacarosa), 99,4 mg/ml (4 % de sacarosa), 100,5 (6 % de sacarosa), 122 mg/ml (4 % de sacarosa) y 113 mg/ml (6 % de sacarosa), respectivamente.

Se determinaron el pH, osmolaridad y viscosidad de las muestras. Véase la Tabla 4.

Tabla 4

| Muestra | mM | mg/ml | pH | Osmolaridad | Viscosidad (cP) |
|---|---|---|---|---|---|
| 70 mg/ml + 4 % de sacarosa | 10 | 71 | 5,205 | 154 | 3,5 |
| 70 mg/ml + CaOAC 10 mM + 4 % de sacarosa | 10 | 71 | 5,233 | 183 | 2,2 |
| 70 mg/ml + 6 % de sacarosa | 10 | 68,2 | 5,201 | 231 | 3,4 |

| Muestra | mM | mg/ml | pH | Osmolaridad | Viscosidad (cP) |
|---|---|---|---|---|---|
| 70 mg/ml + CaOAC 10 mM + 6 % de sacarosa | 10 | 68,2 | 5,279 | 256 | 2,4 |
| 100 mg/ml + 4 % de sacarosa | 10 | 99,4 | 5,265 | 165 | 8,1 |
| 100 mg/ml + CaOAC 10 mM + 4 % de sacarosa | 10 | 99,4 | 5,288 | 191 | 4,1 |
| 100 mg/ml + 6 % de sacarosa | 10 | 100,5 | 5,273 | 241 | 8,4 |
| 100 mg/ml + CaOAC 10 mM + 6 % de sacarosa | 10 | 100,5 | 5,303 | 270 | 4,3 |
| 120 mg/ml + 4 % de sacarosa | 10 | 122 | 5,295 | 177 | 15,6 |
| 120 mg/ml + CaOAC 10 mM + 4 % de sacarosa | 10 | 122 | 5,306 | 202 | 6,9 |
| 120 mg/ml + 6 % de sacarosa | 10 | 113 | 5,3 | 249 | 15,4 |
| 120 mg/ml + CaOAC 10 mM + 6 % de sacarosa | 10 | 113 | 5,311 | 274 | 6,6 |

La reducción del pH del tampón $Ca(OAc)_2$ a 5,2 mantuvo todos los pH de formulación final entre 5,25 y 5,307. Las formulaciones al 4 % de sacarosa estuvieron por debajo del intervalo isotónico (250-350 mOsm/kg), pero las formulaciones al 6 % de sacarosa estuvieron cerca del medio del intervalo isotónico.

Para evaluar adicionalmente el efecto del 6 % de sacarosa con $Ca(OAc)_2$ 10 mM en la reducción de la viscosidad, el ensayo anterior se repitió con concentraciones adicionales de anticuerpo anti-esclerostina hasta 160 mg/ml.

Las muestras se prepararon como se ha descrito anteriormente con las siguientes concentraciones: 120 mg/ml, 140 mg/ml y 160 mg/ml. Se añadieron 10 µl de $Ca(OAc)_2$ 1,0 M, pH 5,2, a cada una de las muestras. Se determinaron el pH, osmolaridad y viscosidad de las muestras. Véase la Tabla 5.

Tabla 5

| Muestra | mM | mg/ml | pH | Osmolaridad | Viscosidad (cP) |
|---|---|---|---|---|---|
| 100 mg/ml + CaOAC 10 mM + 6 % de sacarosa | 10 | 107 | 5,285 | 271 | 4,3 |
| 100 mg/ml + CaOAC 10 mM + 6 % de sacarosa | 10 | 107 | 5,285 | 277 | 4,3 |
| 120 mg/ml + CaOAC 10 mM + 6 % de sacarosa | 10 | 120 | 5,311 | 279 | 6,1 |
| 120 mg/ml + CaOAC 10 mM + 6 % de sacarosa | 10 | 120 | 5,311 | 278 | 6 |
| 140 mg/ml + CaOAC 10 mM + 6 % de sacarosa | 10 | 145 | 5,329 | X | 12 |
| 140 mg/ml + CaOAC 10 mM + 6 % de sacarosa | 10 | 145 | 5,329 | 309 | 11,7 |
| 160 mg/ml + CaOAC 10 mM + 6 % de sacarosa | 10 | 168,7 | 5,343 | X | 18,8 |
| 160 mg/ml + CaOAC 10 mM + 6 % de sacarosa | 10 | 168,7 | 5,343 | X | 18,8 |

Los experimentos anteriormente descritos se realizan para cada uno de los anticuerpos Ab-4, Ab-5, Ab-13, Ab-14, Ab-19, Ab-20 y Ab-23.

Ejemplo 3 - Efecto del acetato de calcio en otras formulaciones de alta concentración de proteína.

El siguiente ejemplo determinó si el acetato de calcio reducía la viscosidad de formulaciones que contienen alta concentración de proteína distinta de un anticuerpo contra esclerostina.

Se determinó que los anticuerpos contra no esclerostina N.º 1-N.º 5 tenían una concentración de 131,6 mg/ml, 94 mg/ml, 113,2 mg/ml, 50 mg/ml y 106,3, respectivamente. El término "anticuerpo contra no esclerostina", como se usa en el presente documento, significa un anticuerpo distinto de un anticuerpo contra esclerostina descrito en el presente documento.

Se añadieron 10 µl de $Ca(OAc)_2$ 1,0 M a 1 ml de las 5 muestras tratadas anteriormente. Se determinaron la viscosidad, pH y osmolaridad de las muestras (Véase la Tabla 6).

Tabla 6

| Muestra | mg/ml | Viscosidad (cP) |
|---|---|---|
| Anticuerpo no esclerostina N.º 1 | 94 | 6,8 |
| Anticuerpo no esclerostina N.º 1 + $Ca(OAc)_2$ 10 mM | 94 | 5,10 |
| Anticuerpo no esclerostina N.º 2 | 135 | 9,8 |
| Anticuerpo no esclerostina N.º 2 + $Ca(OAc)_2$ 10 mM | 135 | 8,3 |
| Proteína N.º 1 | 50 | 3,3 |
| Proteína N.º 1 + $Ca(OAc)_2$ 10 mM | 50 | 3,2 |
| Proteína N.º 1 | 106,3 | 16,6 |
| Proteína N.º 1 + $Ca(OAc)_2$ 10 mM | 106,3 | 15,6 |

El acetato de calcio no redujo significativamente la viscosidad de ninguna de las muestras.

Ejemplo 4 - Efecto de sales no de calcio sobre la viscosidad de la formulación de anticuerpo anti-esclerostina de alta concentración.

Se realizó el siguiente experimento para determinar si sales no de calcio serían capaces de reducir la viscosidad de una formulación de anticuerpo anti-esclerostina.

Se concentró un anticuerpo anti-esclerostina seleccionado (el mismo que en los Ejemplos 1-2 anteriores) a ~130 mg/ml. Se añadieron 10 µl de tanto $(NH_4)_2SO_4$ 1,0 M como $MgSO_4$ 1,0 M a 1 ml de muestra de anticuerpo. Se determinó que la viscosidad del control era 30 cP. Se determinó que $MgSO_4$ redujo significativamente la viscosidad de la muestra ($MgSO_4$ + muestra = 16 cP). $(NH_4)_2SO_4$ no redujo significativamente la viscosidad de la muestra.

Ejemplo 5 - Efecto de otras sales de calcio sobre la viscosidad de la formulación de anticuerpo anti-esclerostina de alta concentración.

Se realizó el siguiente experimento para determinar si sales de calcio distintas de acetato de calcio serían capaces de reducir la viscosidad de una formulación de anticuerpo anti-esclerostina.

Se concentró un anticuerpo anti-esclerostina seleccionado (el mismo que en los Ejemplos 1-2 anteriores) a ~125 mg/ml. Se añadieron 10 µl de tanto $CaCl_2$ 25 mM como $MgCl_2$ 25 mM a 1 ml de muestra de anticuerpo. Se determinó que la viscosidad del control era 18,5 cP. Se determinó que $CaCl_2$ y $MgCl_2$ redujeron significativamente la viscosidad de la muestra ($CaCl_2$ + muestra = 9 cP y $MgCl_2$ + muestra = 8).

Ejemplo 6 - Efecto del acetato de calcio sobre otro anticuerpo anti-esclerostina.

Se realizó el siguiente experimento para determinar si el acetato de calcio sería capaz de reducir la viscosidad de una formulación de anticuerpo anti-esclerostina que comprende un anticuerpo anti-esclerostina diferente de aquél en los Ejemplos 1-2 anteriores.

Se concentró un anticuerpo anti-esclerostina seleccionado a ~131 mg/ml. Se añadieron 10 µl de $Ca(OAc)_2$ 1,0 M a 1 ml de muestra de anticuerpo. Se determinó que la viscosidad del control era 17,3 cP. Se determinó que $Ca(OAc)_2$ redujo ligeramente la viscosidad de la muestra (15,3 cP)

Se espera que numerosas modificaciones y variaciones en la práctica de la invención sean producidas por aquellos expertos en la materia tras la consideración de las realizaciones presentemente preferidas de la misma. Por consiguiente, las únicas limitaciones que deben imponerse al alcance de la invención son aquellas que aparecen en las reivindicaciones adjuntas.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Timothy Osslund

<120> Formulaciones de anticuerpo de alta concentración

<130> 31173/45219A

<140> US-61/334.986
<141> 14-05-2010

<160> 248

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-A y Ab-1 LCDR1

<400> 1

```
Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ala
1               5                   10
```

<210> 2
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-A y Ab-1 LCDR2

<400> 2

Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser
1 5

<210> 3
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-A y Ab-1 LCDR3

<400> 3

Gln Gly Ala Tyr Asn Asp Val Ile Tyr Ala
1 5 10

<210> 4
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-A y Ab-1 HCDR1

<400> 4

Ser Tyr Trp Met Asn
1 5

<210> 5
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-1 y Ab-2 HCDR2

<400> 5

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

<210> 6
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-A y Ab-1 HCDR3

<400> 6

Asn Trp Asn Leu
1

<210> 7
<211> 654
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Quimera de conejo ratón

<220>
<221> misc_feature
<223> Cadena ligera de Ab-A (sin señal)

<400> 7

gcgcaagtgc tgacccagac tccagcctcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaattgcc agtccagtca gagtgtttat gataacaact ggttagcctg gtttcagcag 120

aaaccagggc agcctcccaa gctcctgatt tatgatgcat ccgatctggc atctggggtc 180

ccatcgcggt tcagtggcag tggatctggg acacagttca ctctcaccat cagcggcgtg 240

cagtgtgccg atgctgccac ttactactgt caaggcgctt ataatgatgt tatttatgct 300

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgtacggatg ctgcaccaac tgtatccatc 360

ttcccaccat ccagtgagca gttaacatct ggaggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac 420

aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag tggaagattg atggcagtga acgacaaaat 480

ggcgtcctga acagttggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc 540

accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctatacctg tgaggccact 600

cacaagacat caacttcacc cattgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg ttag 654

<210> 8
<211> 217
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Quimera de conejo ratón

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Cadena ligera de Ab-A (sin señal)

<400> 8

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

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

Asn Trp Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
        35                  40                  45

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

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

Gln Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Ala Tyr Asn Asp
                85                  90                  95

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

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

        115                 120                 125

Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn
145                 150                 155                 160

Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
                165                 170                 175

Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His
            180                 185                 190

Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile
        195                 200                 205

Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210                 215
```

<210> 9
<211> 1302
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo humanizado

<220>
<221> misc_feature
<223> Cadena pesada de Ab-A (sin señal)

<400> 9

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattctc cctcagtagt tattggatga actgggtccg ccaggctcca 120

ggggaggggc tggaatggat cggaaccatt gattctggtg gtaggacgga ctacgcgagc 180

tgggcaaaag gccgattcac catctccaga acctcgacta cgatggatct gaaaatgacc 240

agtctgacga ccggggacac ggcccgttat ttctgtgcca gaaattggaa cttgtggggc 300

caaggcaccc tcgtcaccgt ctcgagcgct tctacaaagg gcccatctgt ctatccactg 360

gcccctggat ctgctgccca aactaactcc atggtgaccc tgggatgcct ggtcaagggc 420

tatttccctg agccagtgac agtgacctgg aactctggat ccctgtccag cggtgtgcac 480

accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc tacactctga gcagctcagt gactgtcccc 540

tccagcacct ggcccagcga gaccgtcacc tgcaacgttg cccacccggc cagcagcacc 600

aaggtggaca agaaaattgt gcccagggat tgtggttgta agccttgcat atgtacagtc 660

ccagaagtat catctgtctt catcttcccc ccaaagccca aggatgtgct caccattact 720

ctgactccta aggtcacgtg tgttgtggta gacatcagca aggatgatcc cgaggtccag 780

ttcagctggt ttgtagatga tgtggaggtg cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag 840

cagttcaaca gcactttccg ctcagtcagt gaacttccca tcatgcacca ggactggctc 900

aatggcaagg agttcaaatg cagggtcaac agtgcagctt tccctgcccc catcgagaaa 960

accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag gctccacagg tgtacaccat tccacctccc 1020

aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt ctgacctgca tgataacaga cttcttccct 1080

gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaat gggcagccag cggagaacta caagaacact 1140

cagcccatca tggacacaga tggctcttac ttcgtctaca gcaagctcaa tgtgcagaag 1200

agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac 1260

caccatactg agaagagcct ctcccactct cctggtaaat ga 1302

<210> 10
<211> 433
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo humanizado

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Cadena pesada de Ab-A (sin señal)

<400> 10

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

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

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

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

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Met Asp Leu Lys Met Thr
65                  70                  75                  80

Ser Leu Thr Thr Gly Asp Thr Ala Arg Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Trp
```

```
                85                  90                  95

Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
            100                 105                 110

Lys Gly Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr
        115                 120                 125

Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
    130                 135                 140

Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His
145                 150                 155                 160

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser
                165                 170                 175

Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn
            180                 185                 190

Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro
        195                 200                 205

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

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr
225                 230                 235                 240

Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp
                245                 250                 255

Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr
            260                 265                 270

Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser
        275                 280                 285

Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
    290                 295                 300

Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys
305                 310                 315                 320

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr
```

325 330 335

Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr
340 345 350

Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln
355 360 365

Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met
370 375 380

Asn Thr Asn Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys
385 390 395 400

Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
405 410 415

Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
420 425 430

Lys

<210> 11
<211> 390
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo humanizado

<220>
<221> misc_feature
<223> Variable ligera de Ab-1 (con señal)

<400> 11

atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

acatttgctc aagttctgac ccagagtcca agcagtctct ccgccagcgt aggcgatcgt 120

gtgactatta cctgtcaatc tagtcagagc gtgtatgata acaattggct ggcgtggtac 180

cagcaaaaac cgggcaaagc cccgaagctg ctcatctatg acgcgtccga tctggctagc 240

ggtgtgccaa gccgtttcag tggcagtggc agcggtactg actttaccct cacaatttcg 300

tctctccagc cggaagattt cgccacttac tattgtcaag gtgcttacaa cgatgtgatt 360

tatgccttcg gtcagggcac taaagtagaa 390

<210> 12
<211> 133
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo humanizado

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Variable ligera de Ab-1 (con señal)

<400> 12

```
Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1               5                  10                  15

Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser
            20                  25                  30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser
        35                  40                  45

Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
    50                  55                  60

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser
65                  70                  75                  80

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
                85                  90                  95

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
            100                 105                 110

Gln Gly Ala Tyr Asn Asp Val Ile Tyr Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys
        115                 120                 125

Val Glu Ile Lys Arg
    130
```

<210> 13
<211> 393
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo humanizado

<220>
<221> misc_feature
<223> Variable pesada de Ab-1 (con señal)

<400> 13

```
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccactgtgag       60

gtgcagctgt tggagtctgg aggcgggctt gtccagcctg gagggagcct gcgtctctct      120

tgtgcagcaa gcggcttcag cttatcctct tactggatga attgggtgcg gcaggcacct      180

gggaagggcc tggagtgggt gggcaccatt gattccggag gccgtacaga ctacgcgtct      240

tgggcaaagg gccgtttcac catttcccgc gacaactcca aaaataccat gtacctccag      300

atgaactctc tccgcgcaga ggacacagca cgttattact gtgcacgcaa ctggaatctg      360

tggggtcaag gtactcttgt aacagtctcg agc                                   393
```

<210> 14
<211> 131
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo humanizado

<400> 14

```
Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1               5                  10                  15

Val His Cys Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
            20                  25                  30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu
        35                  40                  45

Ser Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
    50                  55                  60

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

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
                85                  90                  95

Met Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Arg Tyr
            100                 105                 110

Tyr Cys Ala Arg Asn Trp Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
        115                 120                 125

Val Ser Ser

    130
```

<210> 15
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-B LCDR1

<400> 15

```
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Phe Val Asp
1               5                  10
```

<210> 16
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-B LCDR2

<400> 16

Arg Thr Ser Asn Leu Gly Phe
1 5

<210> 17
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> LCDR3

<400> 17

Gln Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Pro Thr
1 5

<210> 18
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-B HCDR1

<400> 18

Thr Ser Gly Met Gly Val Gly
1 5

<210> 19
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-B HCDR2

<400> 19

His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Val Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 20
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-B HCDR3

<400> 20

Glu Asp Phe Asp Tyr Asp Glu Glu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 21
<211> 642
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> misc_feature

<223> Cadena ligera de Ab-B (sin señal)

<400> 21

caaattgttc tcacccagtc tccaacaatc gtgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

ctaatctgca gtgccagttc aagtgtaagt ttcgtggact ggttccagca gaagccaggc 120

acttctccca aacgctggat ttacagaaca tccaacctgg gttttggagt ccctgctcgc 180

ttcagtggcg gtggatctgg gacctctcac tctctcacaa tcagccgaat ggaggctgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcaaagg agtacttacc cacccacgtt cggtgctggg 300

accaagctgg aactgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc 360

agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtcgtgtgct tcttgaacaa cttctacccc 420

aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac 480

agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg 540

accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca 600

acttcaccca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag 642

<210> 22
<211> 213
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Cadena ligera de Ab-B (sin señal)

<400> 22

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

Glu Lys Val Thr Leu Ile Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Phe Val
            20                  25                  30

Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
        35                  40                  45

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

Gly Ser Gly Thr Ser His Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu
65                  70                  75                  80

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

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
    130                 135                 140

Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
145                 150                 155                 160

Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
                165                 170                 175

Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
            180                 185                 190

Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe

            195                 200                 205

    Asn Arg Asn Glu Cys
        210
```

<210> 23
<211> 1350
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> misc_feature
<223> Cadena pesada de Ab-B (sin señal)

<400> 23

caggttactc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg 60

acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtagg ctggattcgt 120

cacccatcag ggaagaatct ggagtggctg gcacacattt ggtgggatga tgtcaagcgc 180

tataacccag tcctgaagag ccgactgact atctccaagg atacctccaa cagccaggta 240

ttcctcaaga tcgccaatgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaata 300

gaggactttg attacgacga ggagtattat gctatggact actggggtca aggaacctca 360

gtcatcgtct cctcagccaa aacgacaccc ccatctgtct atccactggc ccctggatct 420

gctgcccaaa ctaactccat ggtgaccctg ggatgcctgg tcaagggcta tttccctgag 480

ccagtgacag tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac cttcccagct 540

gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtcccctc cagcacctgg 600

cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc cacccggcca gcagcaccaa ggtggacaag 660

aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca 720

tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgctca ccattactct gactcctaag 780

gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctggttt 840

gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900

actttccgct cagtcagtga acttcccatc atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag 960

ttcaaatgca gggtcaacag tgcagctttc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020

accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg 1080

gccaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttccctga agacattact 1140

gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaacactca gcccatcatg 1200

gacacagatg gctcttactt cgtctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag 1260

gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag 1320

aagagcctct cccactctcc tggtaaatga 1350

<210> 24
<211> 449
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> MISC_FEATURE

<223> Cadena pesada de Ab-B (sin señal)

<400> 24

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
            20                  25                  30

Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg His Pro Ser Gly Lys Asn Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Val
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Asn Ser Gln Val
65                  70                  75                  80

Phe Leu Lys Ile Ala Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Ile Glu Asp Phe Asp Tyr Asp Glu Glu Tyr Tyr Ala Met
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Ile Val Ser Ser Ala Lys Thr
        115                 120                 125

Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr
    130                 135                 140

Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
145                 150                 155                 160

Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His
                165                 170                 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser
```

```
            180                 185                 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn
        195                 200                 205

Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro
    210                 215                 220

Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr
                245                 250                 255

Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr
        275                 280                 285

Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser
    290                 295                 300

Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

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

Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln
    370                 375                 380

Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met
385                 390                 395                 400

Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys
                405                 410                 415

Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
```

420 425 430

Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 25
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-C LCDR1

<400> 25

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn
1 5 10 15

<210> 26
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-C LCDR2

<400> 26

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 27
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-C LCDR3

<400> 27

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr
1 5

<210> 28
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-C HCDR1

<400> 28

Asp Cys Tyr Met Asn
1 5

<210> 29

<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-C HCDR2

<400> 29

Asp Ile Asn Pro Phe Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 30
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-C HCDR3

<400> 30

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

<210> 31
<211> 657
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> misc_feature
<223> Cadena ligera de Ab-C (sin señal)

<400> 31

gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttgactgtgt ctctaggcct gagggccacc 60

atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttatat gaactggtac 120

cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa tctagaatct 180

gggatcccag ccaggtttag tggcaatggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240

cctgtggagg aggaggatgc tgtaacctat tactgtcaac aaagtaatga ggatccgtgg 300

acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 360

atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 420

aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 480

aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 540

agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 600

actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag 657

<210> 32
<211> 218
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Cadena ligera de Ab-C (sin señal)

<400> 32

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

Leu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
            20                  25                  30

Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35                  40                  45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
    50                  55                  60

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

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

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
            100                 105                 110

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
        115                 120                 125

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
    130                 135                 140

Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln

145                 150                 155                 160

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
                165                 170                 175

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
            180                 185                 190

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
        195                 200                 205

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210                 215
```

<210> 33
<211> 1350
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> misc_feature
<223> Cadena pesada de Ab-C (sin señal)

<400> 33

gaggtccagc tgcaacaatc tggacctgag ctggtgaagc ctgggacttc agtgaagatg 60

tcctgtaagg cttctggata cacattcact gactgctaca tgaactgggt gaagcagagc 120

catgggaaga gccttgaatg gattggagat attaatcctt tcaacggtgg tactacctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcagctca acagcctgac atctgacgac tctgcagtct attactgtgc aagatcccat 300

tattacttcg atggtagagt cccttgggat gctatggact actggggtca aggaacctca 360

gtcaccgtct cctcagccaa aacgacaccc ccatctgtct atccactggc ccctggatct 420

gctgcccaaa ctaactccat ggtgaccctg ggatgcctgg tcaagggcta tttccctgag 480

ccagtgacag tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac cttcccagct 540

gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtcccctc cagcacctgg 600

cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc cacccggcca gcagcaccaa ggtggacaag 660

aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca 720

tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgctca ccattactct gactcctaag 780

gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctggttt 840

gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900

actttccgct cagtcagtga acttcccatc atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag 960

ttcaaatgca gggtcaacag tgcagctttc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020

accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg 1080

gccaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttccctga agacattact 1140

gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaacactca gcccatcatg 1200

gacacagatg gctcttactt catctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag 1260

gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag 1320

aagagcctct cccactctcc tggtaaatga 1350

<210> 34
<211> 449
<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Cadena pesada de Ab-C (sin señal)

<400> 34

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

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

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Ser His Tyr Tyr Phe Asp Gly Arg Val Pro Trp Asp Ala Met
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr
        115                 120                 125

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

```
    130                 135                 140

Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
145                 150                 155                 160

Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His
                165                 170                 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn
        195                 200                 205

Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro
    210                 215                 220

Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr
                245                 250                 255

Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr
        275                 280                 285

Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser
    290                 295                 300

Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

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

Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln
```

```
    370                 375                 380

Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met
385                 390                 395                 400

Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys
                405                 410                 415

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

Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 35
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-D LCDR1

<400> 35

```
Gln Ala Ser Gln Gly Thr Ser Ile Asn Leu Asn
1               5                   10
```

<210> 36
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-D LCDR2

<400> 36

```
Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp
1               5
```

<210> 37
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-D LCDR3

<400> 37

```
Leu Gln His Ser Tyr Leu Pro Tyr Thr
1               5
```

<210> 38
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-D HCDR1

<400> 38

Asp His Tyr Met Ser
1 5

<210> 39
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-D HCDR2

<400> 39

Asp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 40
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-D HCDR3

<400> 40

Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 41
<211> 645
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 41

```
gatgtccaga tgattcagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctttgggaga catagtcacc       60

atgacttgcc aggcaagtca gggcactagc attaatttaa actggtttca gcaaaaacca      120

gggaaggctc ctaagctcct gatctatggt tcaagcaact tggaagatgg ggtcccatca      180

aggttcagtg gcagtagata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctggaggat      240

gaagatctgg caacttattt ctgtctacaa catagttatc tcccgtacac gttcggaggg      300

gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca      360

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac      420

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg      480

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg      540

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca      600

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag                      645
```

<210> 42
<211> 214
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 42

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

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

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

Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

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

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

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
        115                 120                 125

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

    130                 135                 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145                 150                 155                 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
            180                 185                 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210
```

<210> 43
<211> 1332
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 43

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgacgc ctggggcttc agtgaagata 60

tcttgtaagg cttctggata cacattcact gaccactaca tgagctgggt gaagcagagt 120

catggaaaaa gccttgagtg gattggagat attaatccct attctggtga aactacctac 180

aaccagaagt tcaagggcac ggccacattg actgtagaca agtcttccag tatagcctac 240

atggagatcc gcggcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagatgat 300

tacgacgcct ctccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgcagcc 360

aaaacgacac ccccatctgt ctatccactg gcccctggat ctgctgccca aactaactcc 420

atggtgaccc tgggatgcct ggtcaagggc tatttccctg agccagtgac agtgacctgg 480

aactctggat ccctgtccag cggtgtgcac accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc 540

tacactctga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggcccagcga gaccgtcacc 600

tgcaacgttg cccacccggc cagcagcacc aaggtggaca agaaaattgt gcccagggat 660

tgtggttgta agccttgcat atgtacagtc ccagaagtat catctgtctt catcttcccc 720

ccaaagccca aggatgtgct caccattact ctgactccta aggtcacgtg tgttgtggta 780

gacatcagca aggatgatcc cgaggtccag ttcagctggt ttgtagatga tgtggaggtg 840

cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag cagttcaaca gcactttccg ctcagtcagt 900

gaacttccca tcatgcacca ggactggctc aatggcaagg agttcaaatg cagggtcaac 960

agtccagctt tccctgcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag 1020

gctccacagg tgtacaccat tccacctccc aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt 1080

ctgacctgca tgataacaga cttcttccct gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaat 1140

gggcagccag cggagaacta caagaacact cagcccatca tggacacaga tggctcttac 1200

ttcatctaca gcaagctcaa tgtgcagaag agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc 1260

tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac caccatactg agaagagcct ctcccactct 1320

cctggtaaat ga 1332

<210> 44
<211> 443
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 44

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

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

Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

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

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

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

Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp
```

```
145                 150                 155                 160

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

Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser
        195                 200                 205

Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys
    210                 215                 220

Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro
225                 230                 235                 240

Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr
                245                 250                 255

Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser
            260                 265                 270

Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg
        275                 280                 285

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile
    290                 295                 300

Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn
305                 310                 315                 320

Ser Pro Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
                325                 330                 335

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

Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe
        355                 360                 365

Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala
    370                 375                 380

Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr
```

```
385                 390                 395                 400

Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly
                405                 410                 415

Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His
            420                 425                 430

Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
        435                 440
```

<210> 45
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-2 LCDR1

<400> 45

```
Arg Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Tyr Met His
1               5                   10
```

<210> 46
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-2 LCDR2

<400> 46

```
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1               5
```

<210> 47
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-3 LCDR3

<400> 47

```
Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
1               5
```

<210> 48
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-2 HCDR1

<400> 48

Asp Tyr Phe Ile His
1 5

<210> 49
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-2 HCDR2

<400> 49

Arg Leu Asp Pro Glu Asp Gly Glu Ser Asp Tyr Ala Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 50
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-2 HCDR3

<400> 50

Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro Tyr
1 5 10

<210> 51
<211> 642
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> misc_feature
<223> Cadena ligera de Ab-2 (sin señal)

<400> 51

caaattgttc tctcccagtc tccagcaatc ctgtctacat ctccagggga gaaggtcaca 60

atgacttgca gggccagctc aagtgtatat tacatgcact ggtaccagca gaagccagga 120

tcctccccca aaccctggat ttatgccaca tccaacctgg cttctggagt ccctgttcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcaccagagt ggaggctgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtgacc cactcacgtt cggtgctggg 300

accaagctgg agctgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc 360

agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtcgtgtgct tcttgaacaa cttctacccc 420

aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac 480

agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg 540

accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca 600

acttcaccca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag 642

<210> 52
<211> 213
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Cadena ligera de Ab-2 (sin señal)

<400> 52

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met
            20                  25                  30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
        35                  40                  45

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

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
                85                  90                  95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
    130                 135                 140

Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
145                 150                 155                 160

Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
                165                 170                 175

Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
            180                 185                 190

Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
        195                 200                 205

Asn Arg Asn Glu Cys
    210
```

<210> 53
<211> 1338
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> misc_feature
<223> Cadena pesada de Ab-2 (sin señal)

<400> 53

gaggttcagg tgcagcagtc tgggccagaa cttgtgaagc caggggcctc agtcaagttg 60

tcctgcacag cttctggctt caacattaaa gactacttta tacactgggt gaagcagagg 120

cctgaacagg gcctggagtg gattggaagg cttgatcctg aggatggtga aagtgattat 180

gccccgaagt tccaggacaa ggccattatg acagcagaca catcatccaa cacagcctat 240

cttcagctca gaagcctgac atctgaggac actgccatct attattgtga gagagaggac 300

tacgatggta cctacacctt ttttccttac tggggccaag ggactctggt cactgtctct 360

gcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaact 420

aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggctatt tccctgagcc agtgacagtg 480

acctggaact ctggatccct gtccagcggt gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 540

gacctctaca ctctgagcag ctcagtgact gtcccctcca gcacctggcc cagcgagacc 600

gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc 660

agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcatc 720

ttcccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctcctaaggt cacgtgtgtt 780

gtggtagaca tcagcaagga tgatcccgag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg 840

gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccgg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca 900

gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg 960

gtcaacagtg cagctttccc tgcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1020

ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa 1080

gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag 1140

tggaatgggc agccagcgga gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc 1200

tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact 1260

ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc 1320

cactctcctg gtaaatga 1338

<210> 54
<211> 445
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Cadena pesada de Ab-2 (sin señal)

<400> 54

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

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

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

Gly Arg Leu Asp Pro Glu Asp Gly Glu Ser Asp Tyr Ala Pro Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Lys Ala Ile Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Glu Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
```

```
        115                 120                 125

Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
    130                 135                 140

Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

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

Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
        195                 200                 205

Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
    210                 215                 220

Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu
    290                 295                 300

Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
305                 310                 315                 320

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

Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
            340                 345                 350

Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
```

```
          355                 360                 365

Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
                405                 410                 415

Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
            420                 425                 430

His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 55
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-3 y Ab-15 LCDR1

<400> 55

```
Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn His Leu His
1               5                   10
```

<210> 56
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-3 y Ab-15 LCDR2

<400> 56

```
Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1               5
```

<210> 57
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-3 y Ab-15 LCDR3

<400> 57

Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 58
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-3 y Ab-15 HCDR1

<400> 58

Asp Phe Tyr Leu His
1 5

<210> 59
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-3 y Ab-15 HCDR2

<400> 59

Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 60
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-3 y Ab-15 HCDR3

<400> 60

Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10 15

<210> 61
<211> 648
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> misc_feature
<223> Cadena ligera de Ab-3

<400> 61

gaaattgtgc tcacccagtc tccagcactc atggctgcat ctccggggga gaaggtcacc 60

atcacctgca gtgtcagttc aactataagt tccaaccact tgcactggtt ccagcagaag 120

tcagacacct cccccaaacc ctggatttat ggcacatcca acctggcttc tggagtccct 180

gttcgcttca gtggcagtgg atctgggacc tcttattctc tcacaatcag cagcatggag 240

gctgaggatg ctgccactta ttactgtcaa cagtggagta gttacccact cacgttcggc 300

gctgggacca agctggagct gagacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 360

ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 420

taccccaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 480

ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc 540

acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 600

acatcaactt cacccattgt caagagcttc aacaggaatg agtgttag 648

<210> 62
<211> 215
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Cadena ligera de Ab-3 (sin señal)

<400> 62

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

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

His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Ser Asp Thr Ser Pro Lys Pro Trp
        35                  40                  45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65                  70                  75                  80

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

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg Arg Ala Asp Ala

            100                 105                 110

Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp
    130                 135                 140

Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val
145                 150                 155                 160

Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met
                165                 170                 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser
            180                 185                 190

Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys
        195                 200                 205

Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210                 215
```

<210> 63
<211> 1350
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> misc_feature
<223> Cadena pesada de Ab-3

<400> 63

gaggttcagc tgcagcagtc tggggctgaa cttgtgaggc caggggcctt agtcaagttg 60

tcctgcacag cttctgactt caacattaaa gacttctatc tacactggat gaggcagcgg 120

cctgaacagg gcctggactg gattggaagg attgatcctg agaatggtga tactttatat 180

gacccgaagt tccaggacaa ggccactctt acaacagaca catcctccaa cacagcctac 240

ctgcagctca gcggcctgac atctgagacc actgccgtct attactgttc tagagaggcg 300

gattatttcc acgatggtac ctcctactgg tacttcgatg tctggggcgc agggaccaca 360

atcaccgtct cctcagccaa aacgacaccc ccatctgtct atccactggc ccctggatct 420

gctgcccaaa ctaactccat ggtgaccctg ggatgcctgg tcaagggcta tttccctgag 480

ccagtgacag tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac cttcccagct 540

gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtcccctc cagcacctgg 600

cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc cacccggcca gcagcaccaa ggtggacaag 660

aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca 720

tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgctca ccattactct gactcctaag 780

gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctggttt 840

gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900

actttccgct cagtcagtga acttcccatc atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag 960

ttcaaatgca gggtcaacag tgcagctttc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020

accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg 1080

gccaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttccctga agacattact 1140

gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaacactca gcccatcatg 1200

gacacagatg gctcttactt catctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag 1260

gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag 1320

aagagcctct cccactctcc tggtaaatga 1350

<210> 64
<211> 449
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Cadena pesada de Ab-3 (sin señal)

<400> 64

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

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

Tyr Leu His Trp Met Arg Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Asp Trp Ile
        35                  40                  45

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

Gln Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Thr Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
```

```
                85                  90                  95

Ser Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe
            100                 105                 110

Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Ile Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr
        115                 120                 125

Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr
    130                 135                 140

Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
145                 150                 155                 160

Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His
                165                 170                 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn
        195                 200                 205

Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro
    210                 215                 220

Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr
                245                 250                 255

Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr
        275                 280                 285

Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser
    290                 295                 300

Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys
```

325 330 335

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

Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln
370 375 380

Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met
385 390 395 400

Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys
405 410 415

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

Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 65
<211> 324
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> misc_feature
<223> Variable ligera de Ab-15

<400> 65

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctctcagcat ccgtaggcga tagagttaca 60

ataacatgca gcgtatcatc aactatatca tcaaatcatc ttcattggtt ccaacagaaa 120

cccggcaaag cacctaaatc acttatatac ggcacatcaa atctcgcatc aggcgttcct 180

tcaagatttt caggctctgg ctcaggcacc gactttactc ttacaatatc ctccctccaa 240

cccgaagact tcgcaaccta ttactgtcaa caatggtcct catatccact cacatttggc 300

ggcggcacaa aagtagaaat taaa 324

<210> 66
<211> 108
<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Variable ligera de Ab-15

<400> 66

```
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 Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn
            20                  25                  30

His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu
        35                  40                  45

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

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

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

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 67
<211> 375
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> misc_feature
<223> Variable pesada de Ab-15

<400> 67

```
gaggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc   60

tcctgcaagg cttctgactt caacattaaa gacttctatc tacactgggt gcgacaggcc  120

cctggacaag ggcttgagtg gattggaagg attgatcctg agaatggtga tactttatat  180

gacccgaagt tccaggacaa ggtcaccatg accacagaca cgtccaccag cacagcctac  240

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaggcg  300

gattatttcc acgatggtac ctcctactgg tacttcgatg tctggggccg tggcaccctg  360

gtcaccgtct ctagt                                                   375
```

<210> 68
<211> 125
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Variable pesada de Ab-15

<400> 68

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe
            20                  25                  30

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

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

Gln Asp Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe
            100                 105                 110

Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 69
<211> 645
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo humanizado

<220>
<221> misc_feature
<223> Cadena ligera de Ab-15

<400> 69

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctctcagcat ccgtaggcga tagagttaca 60

ataacatgca gcgtatcatc aactatatca tcaaatcatc ttcattggtt ccaacagaaa 120

cccggcaaag cacctaaatc acttatatac ggcacatcaa atctcgcatc aggcgttcct 180

tcaagatttt caggctctgg ctcaggcacc gactttactc ttacaatatc ctccctccaa 240

cccgaagact tcgcaaccta ttactgtcaa caatggtcct catatccact cacatttggc 300

ggcggcacaa aagtagaaat taaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 70
<211> 215
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Cadena ligera de Ab-15

<400> 70

```
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 Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn
            20                  25                  30

His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu
        35                  40                  45

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

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

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

                85                  90                  95

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
        115                 120                 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
    130                 135                 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
            180                 185                 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
        195                 200                 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 71
<211> 1353
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo humanizado

<220>
<221> misc_feature
<223> Cadena pesada de Ab-15

<400> 71

gaggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctgactt caacattaaa gacttctatc tacactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gattggaagg attgatcctg agaatggtga tactttatat 180

gacccgaagt tccaggacaa ggtcaccatg accacagaca cgtccaccag cacagcctac 240

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaggcg 300

gattatttcc acgatggtac ctcctactgg tacttcgatg tctggggccg tggcaccctg 360

gtcaccgtct ctagtgcctc caccaagggc ccatcggtct tccccctggc gccctgctcc 420

aggagcacct ccgagagcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480

ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgct ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccagct 540

gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcaac 600

ttcggcaccc agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagacagttg agcgcaaatg ttgtgtcgag tgcccaccgt gcccagcacc acctgtggca 720

ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 780

cctgaggtca cgtgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accccgaggt ccagttcaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccacggga ggagcagttc 900

aacagcacgt tccgtgtggt cagcgtcctc accgttgtgc accaggactg gctgaacggc 960

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa ggcctcccag ccccccatcga gaaaaccatc 1020

tccaaaacca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 1080

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta ccccagcgac 1140

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacacctccc 1200

atgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1320

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1353

<210> 72
<211> 451
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Cadena pesada de Ab-15

<400> 72

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe
            20                  25                  30

Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
```

```
        35                  40                  45

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

Gln Asp Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe
            100                 105                 110

Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
        115                 120                 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
    130                 135                 140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145                 150                 155                 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
                165                 170                 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
            180                 185                 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys
        195                 200                 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu
    210                 215                 220

Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

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

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
```

```
          275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

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

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350

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

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

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

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 73
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-4 y Ab-5 LCDR1

<400> 73

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 74
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-4 y Ab-5 LCDR2

<400> 74

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
1 5

<210> 75
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-4 y Ab-5 LCDR3

<400> 75

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 76
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-4 y Ab-5 HCDR1

<400> 76

Asp Tyr Asn Met His
1 5

<210> 77
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-4 y Ab-5 HCDR2

<400> 77

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

Gly

<210> 78
<211> 14
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> HCDR3

<400> 78

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 79
<211> 645
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> misc_feature
<223> Cadena ligera de Ab-4

<400> 79

gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 60

atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttacaa cctggagcaa 240

gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

<210> 80
<211> 214
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Cadena ligera de Ab-4

<400> 80

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

```
1               5                   10                  15

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Glu Gln
65                  70                  75                  80

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

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

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
    130                 135                 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145                 150                 155                 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
            180                 185                 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210
```

<210> 81
<211> 1344
<212> ADN

<213> *Mus musculus*

<220>
<221> misc_feature
<223> Cadena pesada de Ab-4

<400> 81

gaggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120

caaggaaaga ccctagagtg gataggagaa attaatccta acagtggtgg tgctggctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300

tacgatgata tctacgacga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420

caaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480

acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540

cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600

gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660

gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720

ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780

tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gtttgtagat 840

gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc 900

cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960

tgcagggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaaa 1020

ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080

gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140

tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200

gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260

aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320

ctctcccact ctcctggtaa atga 1344

<210> 82
<211> 447
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> MISC_FEATURE

<223> Cadena pesada de Ab-4

<400> 82

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

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

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
            100                 105                 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
        115                 120                 125

Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
    130                 135                 140

Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
            180                 185                 190

Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
        195                 200                 205

His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
    210                 215                 220

Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
```

```
225                 230                 235                 240

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
                245                 250                 255

Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
        275                 280                 285

Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
    290                 295                 300

Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
305                 310                 315                 320

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

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

Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
        355                 360                 365

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
                405                 410                 415

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

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 83
<211> 321
<212> ADN

<213> *Mus musculus*

<220>
<221> misc_feature
<223> Variable ligera de Ab-5

<400> 83

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctctccgcat ccgtaggcga ccgcgtaacc       60

ataacatgta gagcatctca agatatttcc aactatttga attggtacca acaaaaaccc      120

ggcaaagcac ctaaactcct catttactat acatcaagac tcctctccgg cgttccatca      180

cgattctcag gctccggctc cggcacagat ttcacactca ctatttcctc cctccaacca      240

gaagattttg caacctatta ctgtcaacaa ggcgatacac tcccatacac attcggcggc      300

ggcacaaaag ttgaaattaa a                                                321
```

<210> 84
<211> 107
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Variable ligera de Ab-5

<400> 84

```
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 Asp Ile Ser Asn Tyr
            20                  25                  30

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Leu 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 Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
                85                  90                  95

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

<210> 85
<211> 369

<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> misc_feature
<223> Variable pesada de Ab-5

<400> 85

gaggtgcagc tggtgcagag cggcgccgag gtaaaaaaac caggagcaag cgttaaagtt 60

tcttgtaaag caagcggata tacatttaca gattacaaca tgcattgggt aagacaagcg 120

ccaggacaag gattggaatg gatgggcgaa attaacccta atagtggagg agcaggctac 180

aatcaaaaat tcaaagggag agttacaatg acaacagaca caagcacttc aacagcatat 240

atggaactgc gatcacttag aagcgacgat acagctgtat actattgcgc acgacttggg 300

tatgatgata tatatgatga ctggtatttc gatgtttggg gccagggaac aacagttacc 360

gtctctagt 369

<210> 86
<211> 123
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Variable pesada de Ab-5

<400> 86

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

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

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

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 87
<211> 642
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo humanizado

<220>
<221> misc_feature
<223> Cadena ligera de Ab-5

<400> 87

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctctccgcat ccgtaggcga ccgcgtaacc 60

ataacatgta gagcatctca agatatttcc aactatttga attggtacca acaaaaaccc 120

ggcaaagcac ctaaactcct catttactat acatcaagac tcctctccgg cgttccatca 180

cgattctcag gctccggctc cggcacagat ttcacactca ctatttcctc cctccaacca 240

gaagattttg caacctatta ctgtcaacaa ggcgatacac tcccatacac attcggcggc 300

ggcacaaaag ttgaaattaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 88
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo humanizado

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Cadena ligera de Ab-5

<400> 88

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 Asp Ile Ser Asn Tyr
            20                  25                  30

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Leu 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 Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly 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
    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

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
    210
```

<210> 89
<211> 1347
<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo humanizado

<220>
<221> misc_feature
<223> Cadena pesada de Ab-5

<400> 89

gaggtgcagc tggtgcagag cggcgccgag gtaaaaaaac caggagcaag cgttaaagtt 60

tcttgtaaag caagcggata tacatttaca gattacaaca tgcattgggt aagacaagcg 120

ccaggacaag gattggaatg gatgggcgaa attaacccta atagtggagg agcaggctac 180

aatcaaaaat tcaaagggag agttacaatg acaacagaca caagcacttc aacagcatat 240

atggaactgc gatcacttag aagcgacgat acagctgtat actattgcgc acgacttggg 300

tatgatgata tatatgatga ctggtatttc gatgtttggg gccagggaac aacagttacc 360

gtctctagtg cctccaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcgccctg ctccaggagc 420

acctccgaga gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgctctgacc agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag caacttcggc 600

acccagacct acacctgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaca 660

gttgagcgca aatgttgtgt cgagtgccca ccgtgcccag caccacctgt ggcaggaccg 720

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 780

gtcacgtgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccccg aggtccagtt caactggtac 840

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccac gggaggagca gttcaacagc 900

acgttccgtg tggtcagcgt cctcaccgtt gtgcaccagg actggctgaa cggcaaggag 960

tacaagtgca aggtctccaa caaaggcctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020

accaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 1080

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc 1140

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacacc tcccatgctg 1200

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1260

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1320

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1347

<210> 90
<211> 449
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo humanizado

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Cadena pesada de Ab-5

<400> 90

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

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

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

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
```

```
    210                 215                 220

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
225                 230                 235                 240

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

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

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys
```

<210> 91
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-6 LCDR1

<400> 91

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 92
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-6 LCDR2

<400> 92

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
1 5

<210> 93
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-6 LCDR3

<400> 93

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 94
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-6 HCDR1

<400> 94

Asp Tyr Asn Met His
1 5

<210> 95
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-6 HCDR2

<400> 95

```
Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1               5                   10                  15

Gly
```

<210> 96
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-6 HCDR3

<400> 96

```
Leu Val Tyr Asp Gly Ser Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1               5                   10
```

<210> 97
<211> 645
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> misc_feature
<223> Cadena ligera de Ab-6

<400> 97

```
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc       60

atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtttca gcagaaacca      120

gatggaactc ttaaactcct gatcttctac acatcaagat tacactcagg agttccatca      180

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa      240

gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcgggggg      300

gggaccaagc tggaaataag acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca      360

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac      420

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg      480

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg      540

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca      600

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag                      645
```

<210> 98
<211> 214
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Cadena ligera de Ab-6

<400> 98

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

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

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Leu Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65                  70                  75                  80

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

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

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
    130                 135                 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145                 150                 155                 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr

            180                 185                 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210
```

<210> 99
<211> 1344
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> misc_feature
<223> Cadena pesada de Ab-6

<400> 99

```
gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg       60
tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactgggt gaaacagaac      120
caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa attaatccta acagtggtgg tagtggctac      180
aaccaaaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcttccag cacagcctac      240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattggtc      300
tacgatggca gctacgagga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc      360
gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc      420
caaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg      480
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcggtgtgc acaccttccc agctgtcctg      540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc      600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt      660
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc      720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg      780
tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gtttgtagat      840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc      900
cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa      960
tgcagggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaaa     1020
ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag     1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag     1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca     1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga     1260
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc     1320
ctctcccact ctcctggtaa atga                                           1344
```

<210> 100
<211> 447

<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Cadena pesada de Ab-6

<400> 100

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

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

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

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

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
        115                 120                 125

Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
    130                 135                 140

Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
```

```
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
            180                 185                 190

Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
        195                 200                 205

His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
    210                 215                 220

Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
                245                 250                 255

Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
        275                 280                 285

Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
    290                 295                 300

Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
305                 310                 315                 320

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

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

Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
        355                 360                 365

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
```

405 410 415

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

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 101
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-7 LCDR1

<400> 101

Arg Ala Ser Gln Val Ile Thr Asn Tyr Leu Tyr
1 5 10

<210> 102
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-7 LCDR2

<400> 102

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
1 5

<210> 103
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-7 LCDR3

<400> 103

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 104
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-7 HCDR1

<400> 104

Asp Tyr Asn Met His
1 5

<210> 105
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-7 HCDR2

<400> 105

```
Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Gln Phe Lys
1               5                  10                  15

Gly
```

<210> 106
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-7 HCDR3

<400> 106

```
Leu Gly Tyr Val Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1               5                  10
```

<210> 107
<211> 642
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> misc_feature
<223> Cadena ligera de Ab-7

<400> 107

```
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc       60

atctgttgca gggcaagtca ggtcattacc aattatttat actggtatca gcagaaacca      120

gatggaactt ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca      180

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggaacag      240

gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg      300

gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca      360

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac      420

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg      480

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg      540

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca      600

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt                         642
```

<210> 108
<211> 214
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Cadena ligera de Ab-7

<400> 108

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

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

Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65                  70                  75                  80

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

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

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
    130                 135                 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu

145                 150                 155                 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
            180                 185                 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210
```

<210> 109
<211> 1341
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> misc_feature
<223> Cadena pesada de Ab-7

<400> 109

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactggat gaagcagaac 120

caaggaaaga gcctagaatg gataggagaa attaatccta acagtggtgg tgctggctac 180

aaccagcagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag gacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300

tacgttggta attacgagga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420

caaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480

acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540

cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600

gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660

gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720

ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780

tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gtttgtagat 840

gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc 900

cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960

tgcagggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaaa 1020

ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080

gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140

tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200

gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260

aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320

ctctcccact ctcctggtaa a 1341

<210> 110
<211> 447
<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Cadena pesada de Ab-7

<400> 110

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

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

Asn Met His Trp Met Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Gln Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Leu Gly Tyr Val Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
            100                 105                 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
        115                 120                 125

Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
```

```
    130                 135                 140

Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
            180                 185                 190

Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
        195                 200                 205

His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
    210                 215                 220

Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
                245                 250                 255

Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
        275                 280                 285

Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
    290                 295                 300

Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
305                 310                 315                 320

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

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

Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
        355                 360                 365

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
```

```
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
                405                 410                 415

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

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 111
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-8 LCDR1

<400> 111

```
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1               5                   10
```

<210> 112
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-8 LCDR2

<400> 112

```
Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
1               5
```

<210> 113
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-8 LCDR3

<400> 113

```
Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1               5
```

<210> 114
<211> 5

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-8 HCDR1

<400> 114

Asp Tyr Asn Met His
1 5

<210> 115
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-8 HCDR2

<400> 115

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

Gly

<210> 116
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-8 HCDR3

<400> 116

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 117
<211> 645
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> misc_feature
<223> Cadena ligera de Ab-8

<400> 117

```
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc       60

atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca      120

gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca      180

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttacaa cctggagcaa      240

gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg      300

gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca      360

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac      420

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg      480

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg      540

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca      600

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag                      645
```

<210> 118
<211> 214
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Cadena ligera de Ab-8

<400> 118

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Glu Gln
65                  70                  75                  80

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

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

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
    130                 135                 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145                 150                 155                 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
            180                 185                 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210
```

<210> 119
<211> 1344

<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> misc_feature
<223> Cadena pesada de Ab-8

<400> 119

gaggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120

caaggaaaga ccctagactg gataggagaa attaatccta acagtggtgg tgctggctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300

tacgatgata tctacgacga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420

caaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480

acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540

cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600

gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660

gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720

ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780

tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gtttgtagat 840

gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc 900

cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960

tgcagggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaaa 1020

ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080

gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140

tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200

gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260

aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320

ctctcccact ctcctggtaa atga 1344

<210> 120
<211> 447
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<220>

<221> MISC_FEATURE
<223> Cadena pesada de Ab-8

<400> 120

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

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

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu Asp Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
```

```
           100                 105                 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
        115                 120                 125

Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
    130                 135                 140

Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
            180                 185                 190

Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
        195                 200                 205

His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
    210                 215                 220

Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
                245                 250                 255

Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
        275                 280                 285

Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
    290                 295                 300

Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
305                 310                 315                 320

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

Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
```

```
                340                 345                 350

Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
        355                 360                 365

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
                405                 410                 415

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

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 121
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-9 LCDR1

<400> 121

```
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1               5                   10
```

<210> 122
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-9 LCDR2

<400> 122

```
Tyr Thr Ser Arg Leu Phe Ser
1               5
```

<210> 123
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-9 LCDR3

<400> 123

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 124
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-9 HCDR1

<400> 124

Asp Tyr Asn Met His
1 5

<210> 125
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-9 HCDR2

<400> 125

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

Gly

<210> 126
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-9 HCDR3

<400> 126

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 127
<211> 642
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 127

gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 60

atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tattttcagg agtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttacaa cctggagcaa 240

gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 300

gggaccaagg tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 642

<210> 128
<211> 214
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 128

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Glu Gln
65                  70                  75                  80

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

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

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
    130                 135                 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145                 150                 155                 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
            180                 185                 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210
```

<210> 129
<211> 1350

<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 129

gaggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctgggacttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagacc 120

caaggaaaga ccctagagtg gataggagaa attaatccta acagtggtgg tgctggctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aaaattgggc 300

tacgatgata tctacgacga ctggtatttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ccaaaacaac agccccatcg gtctatccac tggcccctgt gtgtggagat 420

acaactggct cctcggtgac tctaggatgc ctggtcaagg gttatttccc tgagccagtg 480

accttgacct ggaactctgg atccctgtcc agtgatgtgc acaccttccc agctctcctg 540

cagtctggcc tctacaccct cagcagctca gtgactgtaa ccacctggcc cagccagacc 600

atcacctgca atgtggccca cccggcaagc agcaccaaag tggacaagaa aattgagccc 660

agagggtccc caacacataa accctgtcct ccatgcccag ctcctaacct cttgggtgga 720

ccatccgtct tcatcttccc tccaaagatc aaggatgtac tcatgatctc cctgagcccc 780

atggtcacgt gtgtggtggt ggatgtgagc gaggatgacc cagatgtcca tgtcagctgg 840

ttcgtgaaca acgtggaagt acacacagct cagacacaaa cccatagaga ggattacaac 900

agtactatcc gggtggtcag tgccctcccc atccagcacc aggactggat gagtggcaag 960

gagttcaaat gcaaggtcaa caacaaagcc ctcccagcgc ccatcgagag aaccatctca 1020

aaacccaaag ggccagtaag agctccacag gtatatgtct tgcctccacc agaagaagag 1080

atgactaaga aacaggtcac tctgacctgc atgatcacag acttcatgcc tgaagacatt 1140

tacgtggagt ggaccaacaa cgggcaaaca gagctaaact acaagaacac tgaaccagtc 1200

ctggactctg atggttctta cttcatgtac agcaagctga gagtggaaaa gaagaactgg 1260

gtggaaagaa atagctactc ctgttcagtg gtccacgagg gtctgcacaa tcaccacacg 1320

actaagagct tctcccggac tccgggtaaa 1350

<210> 130
<211> 450
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 130

```
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Thr
1               5                  10                  15

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

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Gln Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Lys Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
            100                 105                 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser
    130                 135                 140

Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
```

```
145                 150                 155                 160

Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Asp Val His Thr Phe
                165                 170                 175

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

Val Thr Thr Trp Pro Ser Gln Thr Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro
        195                 200                 205

Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Ser Pro
    210                 215                 220

Thr His Lys Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp
            260                 265                 270

Asp Pro Asp Val His Val Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His
        275                 280                 285

Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Ile Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys
305                 310                 315                 320

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

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

Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp
    370                 375                 380

Thr Asn Asn Gly Gln Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val
```

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu
405 410 415

Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His
420 425 430

Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 131
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-10 LCDR1

<400> 131

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 132
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-10 LCDR2

<400> 132

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
1 5

<210> 133
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-10 LCDR3

<400> 133

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 134
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-10 HCDR1

<400> 134

Asp Tyr Asn Met His
1 5

<210> 135
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-10 HCDR2

<400> 135

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

Gly

<210> 136
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-10 HCDR3

<400> 136

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 137
<211> 645
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 137

```
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc       60

atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca      120

gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca      180

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttacaa cctggagcaa      240

gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg      300

gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacta      360

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac      420

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg      480

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg      540

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca      600

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag                      645
```

<210> 138
<211> 214
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 138

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Glu Gln
65                  70                  75                  80

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

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

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Leu Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
    130                 135                 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145                 150                 155                 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser

                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
            180                 185                 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210
```

<210> 139
<211> 1344
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 139

gaggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120

caaggaaaga ccctagaatg gataggagaa attaatccta acagtggtgg tgctggctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300

tacgatgata tctacgacga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420

caaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480

acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540

cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600

gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660

gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720

ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780

tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gtttgtagat 840

gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc 900

cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960

tgcagggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaaa 1020

ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080

gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140

tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200

gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260

aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320

ctctcccact ctcctggtaa atga 1344

<210> 140
<211> 447
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 140

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

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

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
            100                 105                 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
        115                 120                 125

Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
    130                 135                 140

Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
```

```
            180                 185                 190

Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
        195                 200                 205

His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
    210                 215                 220

Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
                245                 250                 255

Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
        275                 280                 285

Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
    290                 295                 300

Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
305                 310                 315                 320

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

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

Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
        355                 360                 365

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
                405                 410                 415

Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
```

420 425 430

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 141
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-11 y Ab-16 LCDR1

<400> 141

Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile His
1 5 10

<210> 142
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-11 y Ab-16 LCDR2

<400> 142

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 143
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-11 y Ab-16 LCDR3

<400> 143

Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
1 5

<210> 144
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-11 y Ab-16 HCDR1

<400> 144

Asp Tyr Tyr Ile His

1 5

<210> 145

<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-11 y Ab-16 HCDR2

<400> 145

Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe Pro
1 5 10 15

Gly

<210> 146
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-11 y Ab-16 HCDR3

<400> 146

Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr
1 5 10

<210> 147
<211> 642
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 147

caaattgttc tctcccagtc tccagcattc ctgtctgtat ctccagggga taaggtcaca 60

atgacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtttcagca gaagccagga 120

tcctccccca gatcctggat ttatgccaca tccaacctgg cttctggagt ccctggtcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcagagt ggaggctgag 240

gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtgacc cactcacgtt cggtgctggg 300

accaagctgg agctgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc 360

agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtcgtgtgct tcttgaacaa cttctacccc 420

aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac 480

agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg 540

accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca 600

acttcaccca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag 642

<210> 148
<211> 213
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 148

```
Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Asp Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile
            20                  25                  30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Arg Ser Trp Ile Tyr
        35                  40                  45

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

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
                85                  90                  95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
    130                 135                 140

Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
145                 150                 155                 160

Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
                165                 170                 175

Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
            180                 185                 190

Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe

            195                 200                 205

    Asn Arg Asn Glu Cys
        210
```

<210> 149
<211> 1338
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 149

gaagttcagc tgcaacagtc tggggcagac cttgtgcagc caggggcctc agtcaaggtg 60

tcctgcacag cttctggctt cgacattaag gactactata tacactggat gaaacagagg 120

cctgaccagg gcctggagtg gattggaagg gttgatcctg acaatggtga gactgaattt 180

gccccgaagt tcccgggcaa ggccactttt acaacagaca catcctccaa cacagcctac 240

ctacaactca gaggcctgac atctgaggac actgccatct attactgtgg gagagaagac 300

tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggt cactgtctct 360

gcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaact 420

aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggctatt tccctgagcc agtgacagtg 480

acctggaact ctggatccct gtccagcggt gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 540

gacctctaca ctctgagcag ctcagtgact gtcccctcca gcacctggcc cagcgagacc 600

gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc 660

agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcatc 720

ttcccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctcctaaggt cacgtgtgtt 780

gtggtagaca tcagcaagga tgatcccgag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg 840

gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccgg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca 900

gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg 960

gtcaacagtg cagctttccc tgcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1020

ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa 1080

gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag 1140

tggaatgggc agccagcgga gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc 1200

tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact 1260

ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc 1320

cactctcctg gtaaatga 1338

<210> 150
<211> 445
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 150

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

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

Tyr Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Asp Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe
    50                  55                  60

Pro Gly Lys Ala Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Gly Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
        115                 120                 125

Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
    130                 135                 140

Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

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

Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
        195                 200                 205

Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
    210                 215                 220
```

```
Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu
    290                 295                 300

Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
305                 310                 315                 320

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

Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
            340                 345                 350

Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
        355                 360                 365

Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
                405                 410                 415

Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
            420                 425                 430

His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 151
<211> 318

<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 151

gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtatcagca aaaaccaggg 120

aaagccccta agctcctgat ctatgccaca tccaacctgg cttctggggt cccatcaagg 180

ttcagcggca gtggatctgg gacagaattc actctcacaa tcagcagcct gcagcctgaa 240

gattttgcaa cttattactg tcagcagtgg agtagtgacc cactcacgtt cggcggaggg 300

accaaggtgg agatcaaa 318

<210> 152
<211> 106
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 152

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

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

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

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

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

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

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

<210> 153
<211> 363
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 153

```
gaggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc       60

tcctgcaagg cttctggatt cgacattaag gactactata tacactgggt gcgacaggcc      120

cctggacaag ggcttgagtg gatcggaagg gttgatcctg acaatggtga gactgaattt      180

gccccgaagt tcccgggcaa ggtcaccatg accacagaca cgtccatcag cacagcctac      240

atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaagac      300

tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggt caccgtctct      360

agt                                                                    363
```

<210> 154
<211> 121
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 154

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

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

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

Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe
    50                  55                  60

Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 155
<211> 639
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 155

gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtatcagca aaaaccaggg 120

aaagccccta agctcctgat ctatgccaca tccaacctgg cttctggggt cccatcaagg 180

ttcagcggca gtggatctgg gacagaattc actctcacaa tcagcagcct gcagcctgaa 240

gattttgcaa cttattactg tcagcagtgg agtagtgacc cactcacgtt cggcggaggg 300

accaaggtgg agatcaaacg tacggtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360

gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420

agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480

agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540

agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg 600

agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt 639

<210> 156
<211> 213
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 156

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

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

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

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

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

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

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

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

        115                 120                 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205

Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 157
<211> 1341
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 157

gaggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggatt cgacattaag gactactata tacactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatcggaagg gttgatcctg acaatggtga gactgaattt 180

gccccgaagt tcccgggcaa ggtcaccatg accacagaca cgtccatcag cacagcctac 240

atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaagac 300

tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggt caccgtctct 360

agtgcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc 420

gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 540

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcaactt cggcacccag 600

acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660

cgcaaatgtt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 158
<211> 447
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 158

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

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

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

Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe
    50                  55                  60

Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
```

```
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

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

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

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala 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

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

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

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

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

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

Ser Lys Thr 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
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met 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
            420                 425                 430

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

<210> 159
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-12 LCDR1

<400> 159

```
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1               5                   10
```

<210> 160
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-12 LCDR2

<400> 160

```
Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser
1               5
```

<210> 161
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-12 LCDR3

<400> 161

```
Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1               5
```

<210> 162
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-12 HCDR1

<400> 162

Asp Tyr Asn Met His
1 5

<210> 163
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-12 HCDR2

<400> 163

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 164
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-12 HCDR3

<400> 164

Leu Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 165
<211> 645
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 165

```
gatctccaga tgacacagac tacttcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc       60

atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca      120

gatggaactg ttaagctcct gatcttctac acatcaacat tacagtcagg agtcccatcg      180

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacaaat tattctctca ccattaccaa cctggagcaa      240

gatgatgctg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg      300

gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca      360

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac      420

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg      480

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg      540

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca      600

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag                      645
```

<210> 166
<211> 214
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 166

```
Asp Leu Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1               5                  10                  15

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asn Tyr Ser Leu Thr Ile Thr Asn Leu Glu Gln
65                  70                  75                  80

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

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

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
        115                 120                 125

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

    130                 135                 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145                 150                 155                 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
            180                 185                 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210
```

<210> 167
<211> 1344
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 167

```
gaggtccagt tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg       60
tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactggat gaagcagaac      120
caaggaaaga gcctagagtg gataggagag attaatccta acagtggtgg ttctggttac      180
aaccagaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac      240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc      300
tactatggta actacgagga ctggtatttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc      360
gtctcctctg ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc      420
caaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg      480
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcggtgtgc acaccttccc agctgtcctg      540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc      600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt      660
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc      720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg      780
tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gtttgtagat      840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc      900
cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa      960

tgcagggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaaa     1020
ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag     1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag     1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca     1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga     1260
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc     1320
ctctcccact ctcctggtaa atga                                           1344
```

<210> 168
<211> 447
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 168

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

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

Asn Met His Trp Met Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Leu Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
            100                 105                 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
        115                 120                 125

Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
    130                 135                 140

Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
```

```
145                 150                 155                 160

Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
            180                 185                 190

Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
        195                 200                 205

His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
    210                 215                 220

Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
                245                 250                 255

Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
        275                 280                 285

Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
    290                 295                 300

Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
305                 310                 315                 320

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

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

Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
        355                 360                 365

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
```

385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
405 410 415

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

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 169
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-13 y Ab-14 LCDR1

<400> 169

Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 170
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-13 y Ab-14 LCDR2

<400> 170

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 171
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-13 y Ab-14 LCDR3

<400> 171

Gln Gln Tyr Asp Phe Phe Pro Ser Thr
1 5

<210> 172
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-13 y Ab-14 HCDR1

<400> 172

Asp Tyr Tyr Met Asn
1 5

<210> 173
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-13 y Ab-14 HCDR2

<400> 173

Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 174
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-13 y Ab-14 HCDR3

<400> 174

Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp
1 5 10

<210> 175
<211> 645
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 175

```
cagattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc       60

atgacctgca gggccagctc aagtgtaact tccagttact tgaactggta ccagcagaag      120

ccaggatctt cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc aggagtccca      180

gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagtgtggag      240

gctgaggatg ctgccactta ttactgccag cagtatgatt ttttcccatc gacgttcggt      300

ggaggcacca agctggaaat caagcgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca      360

ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc      420

taccccaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc      480

ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc      540

acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag      600

acatcaactt cacccatcgt caagagcttc aacaggaatg agtgt                      645
```

<210> 176
<211> 215
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 176

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser
            20                  25                  30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu
65                  70                  75                  80

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

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

Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp
    130                 135                 140

Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val
145                 150                 155                 160

Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met

                165                 170                 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser
            180                 185                 190

Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys
        195                 200                 205

Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210                 215
```

<210> 177
<211> 1335
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 177

```
gaggtccagc tgcaacaatc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagatg       60
tcctgtaagg cttctggata cacattcact gactactaca tgaactgggt gaagcagagc      120
catggagaga gccttgagtg gattggagat attaatcctt acaacgatga tactacctac      180
aaccacaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccaa cacagcctac      240
atgcagctca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagagacg      300
gccgttatta ctacgaatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc      360
tcagccaaaa cgacacccca atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaact      420
aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggctatt tccctgagcc agtgacagtg      480
acctggaact ctggatccct gtccagcggt gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct      540
gacctctaca ctctgagcag ctcagtgact gtcccctcca gcacctggcc cagcgagacc      600
gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc      660
agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcatc      720
ttcccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctcctaaggt cacgtgtgtt      780
gtggtagaca tcagcaagga tgatcccgag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg      840
gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccgg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca      900
gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg      960
gtcaacagtg cagctttccc tgcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga     1020
ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa     1080
gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag     1140
tggaatgggc agccagcgga gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc     1200
tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact     1260
ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc     1320
cactctcctg gtaaa                                                      1335
```

<210> 178
<211> 445
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 178

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

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

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Glu Ser Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
        115                 120                 125

Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
    130                 135                 140

Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

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

Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
```

```
            180                 185                 190

Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
        195                 200                 205

Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
    210                 215                 220

Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu
    290                 295                 300

Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
305                 310                 315                 320

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

Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
            340                 345                 350

Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
        355                 360                 365

Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
                405                 410                 415

Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
```

```
                    420                 425                 430

His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435                 440                 445
```

<210> 179
<211> 324
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 179

```
gacatccagc tgacccagag ccccagcttc ctttccgcat ccgttggtga ccgagtaaca   60

atcacatgcc gcgcctcatc ttcagttaca tcttcttatc ttaattggta tcaacaaaaa  120

ccaggaaaag cacctaaact tcttatatac tctacatcta atctcgcatc aggagttccc  180

tctcgatttt caggatctgg atcaggcaca gaatttacac ttactatatc atcactccaa  240

ccagaagact tcgccactta ttactgccaa caatacgatt tttttccaag cacattcgga  300

ggaggtacaa aagtagaaat caag                                         324
```

<210> 180
<211> 108
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 180

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser
            20                  25                  30

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

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

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

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

Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 181

<211> 363
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 181

```
gaggtgcagc tggtgcagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggagcaag cgtaaaggtt       60

agttgcaaag catctggata cacatttacc gactactaca tgaattgggt acgacaagcc      120

cctggacaaa gacttgaatg gatgggagac attaaccctt ataacgacga cactacatac      180

aatcataaat ttaaaggaag agttacaatt acaagagata catccgcatc aaccgcctat      240

atggaacttt cctcattgag atctgaagac actgctgttt attactgtgc aagagaaact      300

gccgttatta ctactaacgc tatggattac tggggtcaag gaaccactgt taccgtctct      360

agt                                                                    363
```

<210> 182
<211> 121
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 182

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 183
<211> 363

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 183

gaggtgcagc tggtgcagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggagcaag cgtaaaggtt 60

agttgcaaag catctggata cacatttacc gactactaca tgaattgggt acgacaagcc 120

cctggacaaa gacttgaatg gatgggagac attaaccctt ataacgacga cactacatac 180

aatcataaat ttaaaggaag agttacaatt acaagagata catccgcatc aaccgcctat 240

atggaacttt cctcattgag atctgaagac actgctgttt attactgtgc aagagaaact 300

gccgttatta ctactaacgc tatggattac tggggtcaag gaaccactgt taccgtctct 360

agt 363

<210> 184
<211> 215
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 184

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser
            20                  25                  30

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

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

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

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

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
        115                 120                 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
    130                 135                 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
            180                 185                 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
        195                 200                 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 185
<211> 1341
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 185

gaggtgcagc tggtgcagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggagcaag cgtaaaggtt 60

agttgcaaag catctggata cacatttacc gactactaca tgaattgggt acgacaagcc 120

cctggacaaa gacttgaatg gatgggagac attaaccctt ataacgacga cactacatac 180

aatcataaat ttaaaggaag agttacaatt acaagagata catccgcatc aaccgcctat 240

atggaacttt cctcattgag atctgaagac actgctgttt attactgtgc aagagaaact 300

gccgttatta ctactaacgc tatggattac tggggtcaag gaaccactgt taccgtctct 360

agtgcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc 420

gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 540

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcaactt cggcacccag 600

acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660

cgcaaatgtt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 186
<211> 447
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 186

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
```

```
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

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

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

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala 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

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

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

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

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

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

Ser Lys Thr 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
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met 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
            420                 425                 430

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

<210> 187
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-17 y Ab-18 LCDR1

<400> 187

```
Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu His
1               5                   10
```

<210> 188
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-17 y Ab-18 LCDR2

<400> 188

```
Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1               5
```

<210> 189
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> LCDR3

<400> 189

```
Gln Gln Trp Thr Thr Thr Tyr Thr
1               5
```

<210> 190
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-17 y Ab-18 HCDR1

<400> 190

Asp Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 191
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-17 y Ab-18 HCDR2

<400> 191

Arg Ile Asp Pro Asp Asn Gly Glu Ser Thr Tyr Val Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 192
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 192

Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val Asp Tyr
1 5 10

<210> 193
<211> 390
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 193

atggattttc aggtgcagat tttcagcttc atgctaatca gtgtcacagt catattgtcc 60

agtggagaaa ttgtgctcac ccagtctcca gcactcatgg ctgcatctcc aggggagaag 120

gtcaccatca cctgcagtgt cagctcgagt ataagttcca gcaacttaca ctggtcccag 180

cagaagtcag gaacctcccc caaactctgg atttatggca catccaacct tgcttctgga 240

gtccctgttc gcttcagtgg cagtggatct gggacctctt attctctcac aatcagcagc 300

atggaggctg aagatgctgc cacttattac tgtcaacagt ggactactac gtatacgttc 360

ggatcgggga ccaagctgga gctgaaacgt 390

<210> 194
<211> 130
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 194

```
Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Met Leu Ile Ser Val Thr
1               5                  10                  15

Val Ile Leu Ser Ser Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu
            20                  25                  30

Met Ala Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu His Trp Ser Gln Gln Lys Ser Gly
    50                  55                  60

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

Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
                85                  90                  95

Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
            100                 105                 110

Gln Trp Thr Thr Thr Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Leu
        115                 120                 125

Lys Arg
    130
```

<210> 195
<211> 423
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 195

```
atgggatgga actggatcat cttcttcctg atggcagtgg ttacaggggt caattcagag       60

gtgcagttgc ggcagtctgg ggcagacctt gtgaagccag gggcctcagt caagttgtcc      120

tgcacagctt ctggcttcaa cattaaagac tactatatac actgggtgaa gcagaggcct      180

gaacagggcc tggagtggat tggaaggatt gatcctgata atggtgaaag tacatatgtc      240

ccgaagttcc agggcaaggc cactataaca gcagacacat catccaacac agcctaccta      300

caactcagaa gcctgacatc tgaggacact gccatctatt attgtgggag agaggggctc      360

gactatggtg actactatgc tgtggactac tggggtcaag gaacctcggt cacagtctcg      420

agc                                                                    423
```

<210> 196
<211> 141
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 196

```
Met Gly Trp Asn Trp Ile Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
1               5                  10                  15

Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Arg Gln Ser Gly Ala Asp Leu Val Lys
            20                  25                  30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile
        35                  40                  45

Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Asp Asn Gly Glu Ser Thr Tyr Val
65                  70                  75                  80

Pro Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn
                85                  90                  95

Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile
            100                 105                 110

Tyr Tyr Cys Gly Arg Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val
        115                 120                 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
    130                 135                 140
```

<210> 197
<211> 390
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 197

atggatatgc gcgtgccggc gcagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gccgggcgcg 60

cgctgcgata ttcagctgac ccagagcccg agctttctga gcgcgagcgt gggcgatcgc 120

gtgaccatta cctgcagcgt gagcagcagc attagcagca gcaacctgca ttggtatcag 180

cagaaaccgg gcaaagcgcc gaaactgctg atttatggca ccagcaacct ggcgagcggc 240

gtgccgagcc gctttagcgg cagcggcagc ggcaccgaat ttaccctgac cattagcagc 300

ctgcagccgg aagattttgc gacctattat tgccagcagt ggaccaccac ctataccttt 360

ggccagggca ccaaactgga aattaaacgt 390

<210> 198
<211> 130
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 198

```
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1               5                  10                  15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe
            20                  25                  30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
    50                  55                  60

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

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu
                85                  90                  95

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
            100                 105                 110

Gln Trp Thr Thr Thr Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
              115                 120                 125

      Lys Arg
          130
```

<210> 199
<211> 423
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 199

atggattgga cctggagcat tctgtttctg gtggcggcgc cgaccggcgc gcatagcgaa 60

gtgcagctgg tgcagagcgg cgcggaagtg aaaaaaccgg gcgcgagcgt gaaagtgagc 120

tgcaaagcga gcggctttaa cattaaagat tattatattc attgggtgcg ccaggcgccg 180

ggccagggcc tggaatggat gggccgcatt gatccggata acggcgaaag cacctatgtg 240

ccgaaatttc agggccgcgt gaccatgacc accgatacca gcaccagcac cgcgtatatg 300

gaactgcgca gcctgcgcag cgatgatacc gcggtgtatt attgcgcgcg cgaaggcctg 360

gattatggcg attattatgc ggtggattat tggggccagg gcaccctggt gaccgtctcg 420

agc 423

<210> 200
<211> 141
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 200

```
Met Asp Trp Thr Trp Ser Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Pro Thr Gly
1               5                  10                  15

Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
            20                  25                  30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile
        35                  40                  45

Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Asp Asn Gly Glu Ser Thr Tyr Val

65                  70                  75                  80

Pro Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
                85                  90                  95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
            100                 105                 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val
        115                 120                 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
    130                 135                 140
```

<210> 201
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-19, Ab-20 y Ab-23 LCDR1

<400> 201

```
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1               5                  10
```

<210> 202
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-19, Ab-20 y Ab-23 LCDR2

<400> 202

Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser
1 5

<210> 203
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-19, Ab-20 y Ab-23 LCDR3

<400> 203

Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
1 5

<210> 204
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-19, Ab-20 y Ab-23 HCDR1

<400> 204

Asp Tyr Ile Met His
1 5

<210> 205
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-19, Ab-20 y Ab-23 HCDR2

<400> 205

Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 206
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-19, Ab-20 y Ab-23 HCDR3

<400> 206

Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 207
<211> 107
<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 207

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

        35                  40                  45

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
                85                  90                  95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
            100                 105
```

<210> 208
<211> 120
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 208

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

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

Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 209
<211> 381
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 209

```
atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt       60

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcaac      120

atcagctgca gggcaagtca ggacattagc agttatttaa actggtatca gcagaaacca      180

gatggaactg ttaaactcct gatctactcc acatcaagat taaactcagg agtcccatca      240

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ctattagcaa cctggcacaa      300

gaagatattg ccacttactt ttgccaacag gatattaagc atccgacgtt cggtggaggc      360

accaagttgg agctgaaacg t                                                381
```

<210> 210
<211> 127
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 210

```
Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
1               5                  10                  15

Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
            20                  25                  30

Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Asn Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
        35                  40                  45

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val
    50                  55                  60

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser
65                  70                  75                  80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
                85                  90                  95

Asn Leu Ala Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ile
            100                 105                 110

Lys His Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
        115                 120                 125
```

<210> 211
<211> 417
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 211

```
atggaatgga tctggatatt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccactctgag       60

gtccagctgc agcagtctgg acctgagctg gtaaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc      120

tgcaaggctt ctgggttcac attcactgac tacattatgc actgggtgaa gcagaagcct      180

gggcagggcc ttgagtggat tggatatatt aatccttaca atgatgatac tgaatacaat      240

gagaagttca aaggcaaggc cacactgact tcagacaaat cctccagcac agcctacatg      300

gatctcagca gtctgacctc tgagggctct gcggtctatt actgtgcaag atcgatttat      360

tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcacagt ctcgagc         417
```

<210> 212
<211> 139
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 212

```
Met Glu Trp Ile Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
1               5                  10                  15

Val His Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
            20                  25                  30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe
        35                  40                  45

Thr Asp Tyr Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn
65                  70                  75                  80

Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser
                85                  90                  95

Thr Ala Tyr Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Gly Ser Ala Val
            100                 105                 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
        115                 120                 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
    130                 135
```

<210> 213
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 213

```
atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt       60

gatatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggtga ccgtgtcacc      120

atcacttgcc gcgcaagtca ggatattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca      180

gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccgtt tgaatagtgg ggtcccatca      240

cgcttcagtg gcagtggctc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      300

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cggtcaaggc      360

accaaggtgg agatcaaacg t                                                381
```

<210> 214
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 214

```
Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
1               5                  10                  15

Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
            20                  25                  30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp
        35                  40                  45

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
    50                  55                  60

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser
65                  70                  75                  80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
                85                  90                  95

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

            100                 105                 110

  Lys His Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
        115                 120                 125
```

<210> 215
<211> 417
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 215

```
atggaatgga tctggatatt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccactctgag       60

gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg ggtcctcggt gaaggtctcc      120

tgcaaggctt ctggttttac cttcaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggccccct      180

ggtcaagggc ttgagtggat gggctatatc aacccttata atgatgacac cgaatacaac      240

gagaagttca agggccgtgt cacgattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg      300

gagctgagca gcctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat      360

tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcacagt ctcgagc         417
```

<210> 216
<211> 139
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 216

```
Met Glu Trp Ile Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
1               5                  10                  15

Val His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
            20                  25                  30

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe
        35                  40                  45

Thr Asp Tyr Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn
65                  70                  75                  80

Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
                85                  90                  95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
            100                 105                 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
        115                 120                 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
    130                 135
```

<210> 217
<211> 318

<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 217

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggtga ccgtgtcacc       60

atcacttgcc gcgcaagtca ggatattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca      120

gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccgtt tgaatagtgg ggtcccatca      180

cgcttcagtg gcagtggctc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cggtcaaggc      300

accaaggtgg agatcaaa                                                    318
```

<210> 218
<211> 106
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 218

```
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 Asp Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn 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 Asp Ile Lys His Pro Thr

                85                  90                  95

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

<210> 219
<211> 360
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 219

```
gaggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc       60

tcctgcaagg cttctggttt taccttcacc gactatatta tgcactgggt gcgtcaggcc      120

cctggtcaag ggcttgagtg gatgggctat atcaaccctt ataatgatga caccgaatac      180

aacgagaagt tcaagggccg tgtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac      240

atggagctga gcagcctgcg ctctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgttcgatt      300

tattactacg atgccccgtt tgcttactgg ggccaaggga ctctggtcac cgtctctagt      360
```

<210> 220
<211> 120
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 220

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 221
<211> 639
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 221

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggtga ccgtgtcacc       60

atcacttgcc gcgcaagtca ggatattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca      120

gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccgtt tgaatagtgg ggtcccatca      180

cgcttcagtg gcagtggctc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cggtcaaggc      300

accaaggtgg agatcaaacg tacggtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct      360

gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc      420

agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag      480

agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg      540

agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg      600

agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt                              639
```

<210> 222
<211> 213
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 222

```
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 Asp Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn 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 Asp Ile Lys His Pro Thr
```

```
                85                  90                  95

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

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205

Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 223
<211> 1338
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 223

```
gaggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc       60
tcctgcaagg cttctggttt taccttcacc gactatatta tgcactgggt gcgtcaggcc      120
cctggtcaag ggcttgagtg gatgggctat atcaaccctt ataatgatga caccgaatac      180
aacgagaagt tcaagggccg tgtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac      240
atggagctga gcagcctgcg ctctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgttcgatt      300
tattactacg atgccccgtt tgcttactgg ggccaaggga ctctggtcac cgtctctagt      360
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag      420
agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg      480
tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca      540
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg cacccagacc      600

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc      660
aaatgttgtg tcgagtgccc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc      720
ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacgtgc      780
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc      840
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt      900
gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc      960
aaggtctcca acaaaggcct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg     1020
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac     1080
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg     1140
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac     1200
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac     1260
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc     1320
tccctgtctc cgggtaaa                                                  1338
```

<210> 224
<211> 446
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 224

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
```

```
            100                 105                 110

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

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

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

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

Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
        195                 200                 205

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

Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala 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

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

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

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

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

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

Lys Thr 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

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 Met Leu Asp Ser Asp
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

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

<210> 225
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-21 y Ab-22 LCDR1

<400> 225

```
Lys Ala Ser Gln Asp Val Phe Thr Ala Val Ala
1               5                   10
```

<210> 226
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-21 y Ab-22 LCDR2

<400> 226

```
Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
1               5
```

<210> 227
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-21 y Ab-22 LCDR3

<400> 227

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 228
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-21 y Ab-22 HCDR1

<400> 228

Asp Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 229
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-21 y Ab-22 HCDR2

<400> 229

Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 230
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ab-21 y Ab-22 HCDR3

<400> 230

Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr
1 5 10

<210> 231
<211> 381
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 231

```
atgaagtcac agacccaggt ctttgtatac atgttgctgt ggttgtctgg tgttgaagga       60

gacattgtga tgacccagtc tcacaaattc atgtccacgt cagtaggaga cagggtcacc      120

atcacctgca aggccagtca ggatgtcttt actgctgtag cctggtatca acagaaacca      180

ggacaatctc ctaaactact gatttactgg gcatccaccc ggcacactgg agtccctgat      240

cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagcaa tgtgcagtct      300

gaagacttgg cagattattt ctgtcaacaa tatagcagct atcctctcac gttcggtgct      360

gggaccaagt tggagctgaa a                                                381
```

<210> 232
<211> 128
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 232

```
Met Lys Ser Gln Thr Gln Val Phe Val Tyr Met Leu Leu Trp Leu Ser
1               5                  10                  15

Gly Val Glu Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser
            20                  25                  30

Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp
        35                  40                  45

Val Phe Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
    50                  55                  60

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

Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
                85                  90                  95

Asn Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser
            100                 105                 110

Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
        115                 120                 125
```

<210> 233
<211> 411
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 233

```
atgggatgga actggatcat cttcttcctg atggcagtgg ttacaggggt caattcagag       60

gttcagctgc agcagtctgg ggctgagctt gtgaggccag gggccttagt caagttgtcc      120

tgcaaagctt ctggcttcaa tattaaagac tactatatgc actgggtgaa gcagaggcct      180

gaacagggcc tggagtggat tggaaggatt gatcctgaga atggtgatat tatatatgac      240

ccgaagttcc agggcaaggc cagtataaca acagacacat cctccaacac agcctacctg      300

cagctcagca gcctgacgtc tgaggacact gccgtctatt actgtgctta cgatgctggt      360

gaccccgcct ggtttactta ctggggccaa gggactctgg tcaccgtctc g               411
```

<210> 234
<211> 138
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 234

```
Met Gly Trp Asn Trp Ile Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
1               5                  10                  15

Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg
            20                  25                  30

Pro Gly Ala Leu Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile
        35                  40                  45

Lys Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp
65                  70                  75                  80

Pro Lys Phe Gln Gly Lys Ala Ser Ile Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn
                85                  90                  95

Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
            100                 105                 110

Tyr Tyr Cys Ala Tyr Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr Trp
        115                 120                 125

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
    130                 135
```

<210> 235
<211> 324
<212> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 235

```
gatatccaga tgacccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc       60

attacctgca aagcgagcca ggatgtgttt accgcggtgg cgtggtatca gcagaaaccg      120

ggcaaagcgc cgaaactgct gatttattgg gcgagcaccc gccataccgg cgtgccgagt      180

cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat tttaccctga ccattagcag cctgcagccg      240

gaagattttg cgacctatta ttgccagcag tatagcagct atccgctgac ctttggcggc      300

ggcaccaaag tggaaattaa acgt                                             324
```

<210> 236
<211> 108
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 236

```
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 Lys Ala Ser Gln Asp Val Phe Thr Ala
            20                  25                  30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr 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 Tyr Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 237
<211> 357
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 237

```
gaagtgcagc tggtgcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg       60

agctgcaaag cgagcggctt taacattaaa gattattata tgcattgggt gcgccaggcg      120

ccgggccagg gcctggaatg gatcggccgc attgatccgg aaaacggcga tattatttat      180

gatccgaaat ttcagggccg cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat      240

atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat accgcggtgt attattgcgc gtatgatgcg      300

ggcgatccgg cgtggtttac ctattggggc cagggcaccc tggtgaccgt ctcgagc         357
```

<210> 238
<211> 119
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 238

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

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

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

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 239
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 239

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

1 5 10 15

<210> 240
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 240

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 241
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 241

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Phe Thr
1 5

<210> 242
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 242

Thr Tyr Trp Met Asn
1 5

<210> 243
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 243

Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 244
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 244

Ser Gly Glu Trp Gly Ser Met Asp Tyr
1 5

<210> 245
<211> 657
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 245

gacattgtgt tgacccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60

atcgcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggta ctagttatat gaattggtac 120

caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa tctagaatct 180

gagatcccag ccaggtttag tggcactggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240

cctgtggagg aggaggatat cacaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgttc 300

acgttcggag gggggaccaa gttggaaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 360

atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 420

aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 480

aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 540

agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 600

actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag 657

<210> 246
<211> 218
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 246

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

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

Gly Thr Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

```
        35                  40                  45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Glu Ile Pro Ala
    50                  55                  60

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

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ile Thr Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
                85                  90                  95

Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
            100                 105                 110

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
        115                 120                 125

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
    130                 135                 140

Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
145                 150                 155                 160

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
                165                 170                 175

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
            180                 185                 190

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
        195                 200                 205

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210                 215
```

<210> 247
<211> 442
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 247

```
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1               5                   10                  15

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

```
Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Leu Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met His Leu Ser Gly Pro Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Glu Trp Gly Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn
145                 150                 155                 160

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

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

Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro
    210                 215                 220

Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
225                 230                 235                 240

Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys
                245                 250                 255

Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp
            260                 265                 270
```

```
Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu
        275                 280                 285

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met
    290                 295                 300

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser
305                 310                 315                 320

Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
                325                 330                 335

Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln
            340                 345                 350

Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe
        355                 360                 365

Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu
    370                 375                 380

Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe
385                 390                 395                 400

Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn
                405                 410                 415

Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
            420                 425                 430

Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
        435                 440
```

<210> 248
<211> 1329
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 248

caggtccaac tacagcagcc tgggactgag ctggtgaggc ctggaacttc agtgaagttg 60

tcctgtaagg cttctggcta catcttcacc acctactgga tgaactgggt gaaacagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggcatg attcatcctt ccgcaagtga aattaggttg 180

gatcagaaat tcaaggacaa ggccacattg actcttgaca aatcctccag cacagcctat 240

atgcacctca gcggcccgac atctgtggat tctgcggtct attactgtgc aagatcaggg 300

gaatgggggt ctatggacta ctggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctcagccaaa 360

acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgcccaaac taactccatg 420

gtgaccctgg gatgcctggt caagggctat ttccctgagc cagtgacagt gacctggaac 480

tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttcccagctg tcctgcagtc tgacctctac 540

actctgagca gctcagtgac tgtcccctcc agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc 600

aacgttgccc acccggccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt 660

ggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca gaagtatcat ctgtcttcat cttccccca 720

aagcccaagg atgtgctcac cattactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac 780

atcagcaagg atgatcccga ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac 840

acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag ttcaacagca ctttccgctc agtcagtgaa 900

cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt 960

gcagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct 1020

ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg 1080

acctgcatga taacagactt cttccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg 1140

cagccagcgg agaactacaa gaacactcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc 1200

atctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaaatac tttcacctgc 1260

tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctcct 1320

ggtaaatga 1329

**REIVINDICACIONES**

1. Una formulación líquida estéril que tiene una viscosidad absoluta de 10 cP o menos que comprende: (a) una inmunoglobulina anti-esclerostina a una concentración de al menos 70 mg/ml; y (b) acetato de calcio a una concentración que oscila de 1 mM a 20 mM, donde la inmunoglobulina anti-esclerostina comprende secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 86 y SEQ ID NO: 84.

2. La formulación de la reivindicación 1, donde la formulación comprende una concentración total de acetato entre 10 mM y 90 mM.

3. La formulación de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde la formulación comprende una concentración total de acetato entre 30 mM y 90 mM o entre 30 mM y 75 mM.

4. La formulación de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, donde la concentración de sal de calcio es al menos 5 mM y no superior a 15 mM, y la concentración de acetato es al menos 50 mM.

5. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde la inmunoglobulina está a una concentración de 70 mg/ml a 200 mg/ml.

6. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que tiene una osmolalidad total inferior a 350 mOsm/l.

7. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde la inmunoglobulina está presente a una concentración de al menos 120 mg/ml.

8. La formulación de la reivindicación 7, donde la inmunoglobulina está presente a una concentración de 140 mg/ml.

9. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde la inmunoglobulina está presente a una concentración de 90 mg/ml.

10. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde la viscosidad absoluta de formulación es 8 cP o menos.

11. La formulación de la reivindicación 10, donde la viscosidad absoluta de formulación es 6 cP o menos.

12. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde la formulación comprende además un poliol en una cantidad que oscila del 4 % en peso/volumen al 6 % en peso/volumen.

13. La formulación de la reivindicación 12, donde el poliol es sacarosa.

14. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde la formulación tiene un pH que oscila de 4,5 a 6.

15. La formulación de la reivindicación 14, donde la formulación tiene un pH que oscila de 5 a 5,5.

16. Un método de reducción de la viscosidad de una formulación de proteína, comprendiendo el método añadir acetato de calcio a una concentración de entre 1 mM y 20 mM, a una formulación de inmunoglobulina anti-esclerostina,
donde la formulación comprende una inmunoglobulina a una concentración de 70 mg/ml a 200 mg/ml, donde la inmunoglobulina anti-esclerostina comprende secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 86 y SEQ ID NO: 84, y donde la viscosidad de formulación con el acetato de calcio se reduce en comparación con la viscosidad de la formulación de anticuerpo sin el acetato de calcio.

17. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, donde la inmunoglobulina tiene cadenas pesadas de SEQ ID NO: 90 y cadenas ligeras de SEQ ID NO: 88.

18. La formulación de la reivindicación 17, que comprende además un tensioactivo.

19. La formulación de la reivindicación 18, donde la concentración del tensioactivo es del 0,004 % en peso/volumen al 0,2 % en peso/volumen.

20. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y 17, donde el acetato de calcio reduce la viscosidad absoluta de formulación al menos el 10 % en comparación con la viscosidad de la formulación de anticuerpo sin el acetato de calcio.

21. La formulación de la reivindicación 19, donde el tensioactivo es polisorbato 20.

22. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y 17-21 para su uso en un método de mejora del resultado de un procedimiento ortopédico, un procedimiento dental, cirugía de implante, sustitución de articulación, injerto de hueso, cirugía cosmética ósea o reparación ósea, o para su uso en un método de tratamiento de osteoporosis u osteopenia.

23. La formulación para su uso en el método de la reivindicación 22, donde la reparación ósea es consolidación de fracturas, consolidación de pseudoartrosis, retraso de consolidación o reconstrucción facial.