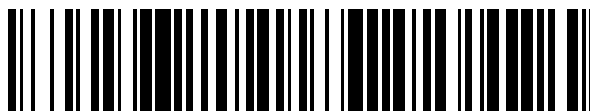


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 395**

51 Int. Cl.:

C07K 16/00 (2006.01)

A61K 47/50 (2007.01)

C07K 16/30 (2006.01)

C07K 16/36 (2006.01)

C07K 16/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.08.2008 E 12172879 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 2532676**

54 Título: **Anticuerpo regulado por proteasa**

30 Prioridad:

15.08.2007 US 955913 P

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

02.08.2017

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**BING, LIU;
LIGHT, DAVID;
ZHUOZHI, WANG y
SCHNEIDER, DOUG**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 628 395 T3

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

DESCRIPCIÓN

Anticuerpo regulado por proteasa

La presente solicitud reivindica beneficio para la Solicitud Provisional de Estados Unidos con número de serie: 60/955.912, presentada el 15 de agosto de 2007, y la Solicitud Provisional de Estados Unidos con número de serie: 60/955.913, presentada el miércoles, 15 de agosto de 2007.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a anticuerpos monoespecíficos que se pueden utilizar para el diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades. Además, estos anticuerpos se pueden modificar mediante escisión de proteasa. El control o la regulación de la proteasa se puede proporcionar mediante un sitio de proteasa localizado en, por ejemplo, un enlazador. Estos anticuerpos regulados por proteasa también se pueden utilizar para el diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades.

Antecedentes de la invención

La escisión específica mediante proteasas de sitios definidos en proteínas efectoras biológicamente importantes es un procedimiento bien conocido en el control natural de los procesos fisiológicos celulares y extracelulares. Los ejemplos incluyen la activación de la proteasa y la inhibición de la cascada de coagulación (Butenas, y col., *Biochemistry* 67:3-12, 2002; Esmon, Chest, 124:26S-32S, 2003), la activación de la proteasa de receptores activables por proteasa (Coughlin, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 18:514-518, 1998), la liberación de la proteasa de citocinas asociadas a la membrana (Amour, y col., *FEBS Lett.* 435:39-44, 1998), el procesamiento de la proteasa de prohormonas en vesículas secretoras (Moore, y col., *Arch. Physiol. Biochem.* 110:16-25, 2002), y el procesamiento de la proteasa de proproteínas durante la secreción (Scamuffa, y col., *FASEB J.* 20:1954-1963, 2006). Las proteasas se expresan o localizan a menudo de una manera específica de tejidos o específica de tumores y los ejemplos incluyen la corina, serina proteasa de membrana en el tejido cardíaco (Yan y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:8525-8529, 2000), el antígeno específico de la calicreína, serina proteasa de la próstata (PSA) en tejido prostático, cáncer de próstata y líquido seminal (Veveer-Lowe, y col., *Semin. Thromb. Hemost.* 33:87-99, 2007), la hepsina, serina proteasa de membrana en tejido hepático y tumores (Xuan, y col., *Cancer Res.* 66:3611-3619, 2006), la proteasa del factor X de coagulación expresado en el hígado y secretado en la sangre (Miao y col., *J. Biol. Chem.* 267:7395-7401, 1992) y las proteasas digestivas expresadas en el páncreas y liberadas al duodeno (Belorgey y col., *Biochem. J.* 313:555-560, 1996). La escisión específica de secuencias de aminoácido mediante proteasas humanas incluye trombina (Chang, *Eur. J. Biochem.* 151:217-224, 1985), factor Xa (Nagai y col., *Methods Enzymol.* 153:461-481, 1987), furina (Brennan y col., *FEBS Lett.* 347:80-84, 1994), convertasas de prohormona de tipo subtilisina (Lipkind y col., *J. Biol. Chem.* 270:13277-13284, 1995) y las metaloproteinasas de matriz (Minod y col., *J. Biol. Chem.* 281:38302-38313, 2006). Los genes que codifican proteasas específicas pueden estar incrementados en el tejido tumoral, y la Tabla 2 indica proteasas que están asociadas con tejido canceroso.

La escisión de la proteasa se usa ampliamente en estudios *in vitro* para eliminar proteína de manera específica o marcadores peptídicos de proteínas recombinantes o para procesar proteínas recombinantes híbridas. Por ejemplo, la proteasa 3C del rinovirus humano, la trombina o el factor Xa se han usado para eliminar marcadores de la glutatión S-transferasa (GST) (Dian y col., *Life Sciences News - Amersham Biosciences* 10:1-5, 2002) y el factor Xa se han usado para procesar proteínas híbridas (Nagai y col., 1987). Las proteasas son a menudo marcadores para fármacos como un medio para regular los procesos biológicos; y los ejemplos incluyen el factor Xa (Phillips y col., *J. Med. Chem.* 41:3557-3562, 1998), trombina (Riester y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:8597-8602, 2005), urocinasa (Killeen y col., *Br. J. Cancer* 96:262-268, 2007) y factor VIIa (Kohrt, y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15:4752-4756, 2005). Finalmente, las proteínas desarrolladas como fármacos biológicos se pueden modificar para prevenir la escisión mediante proteasas y para mejorar su estabilidad *in vitro* o *in vivo* (Light y col., *Eur. J. Biochem.* 262:522-533, 1999; Saenko, y col., *Haemophilia* 12:42-51, 2006).

La activación de proteasa de profármacos, en la que los anticuerpos pueden estar implicados como vehículos del profármaco pero no como el propio fármaco, se han descrito anteriormente. Denny y col. (*Eur. J. Med. Chem.* 36:577-595, 2001) describen, por ejemplo, la activación de conjugados fármaco/péptido mediante proteasas secretadas específicas de tumor.

Los sitios específicos de escisión de proteasas se han incorporado en enlazadores que enlazan una molécula de toxina a un anticuerpo dirigido para permitir la liberación específica de proteasa de la toxina mediante proteasas intracelulares (Trail y col., *Cancer Immunol. Immunother.* 52:328-337, 2003). Además, los anticuerpos dirigidos se han creado en muchos formatos. Por ejemplo, se han desarrollado anticuerpos biespecíficos para permitir la unión a dos antígenos diferentes o dos epítopos diferentes de un antígeno mediante una única molécula de anticuerpo (Segal y col., *Curr. Opin. Immunol.* 11:558-562, 1999; Tomlinson, y col., *Methods Enzymol.* 326:461-479, 2000; Wu, y col., *Nat Biotechnol.* 25:1290-1297, 2007). Se han generado otras moléculas biespecíficas con la capacidad de bloquear dos receptores (Lu y col., *J. Biol. Chem.* 279:2856-2865, 2004) y de reclutar células inmunitarias para atacar células cancerosas y tejido tumoral (Loffler y col., *Leukemia* 17:900-909, 2003; Lum, y col., *Exp. Hematol.* 34:1-6, 2006). Además, se han descrito anticuerpos biespecíficos y multiespecíficos que comprenden un dominio

variable funcional adicional de anticuerpo en el extremo N-terminal de otro dominio variable de anticuerpo (WO2007/024715).

La presente invención se refiere a un nuevo formato de anticuerpo, por ejemplo, anticuerpos monoespecíficos. Los anticuerpos de la presente invención se pueden construir mediante unión en tándem de dos dominios de la región variable (V_H) de la cadena pesada (H) y dos dominios de la región variable (V_L) de la cadena ligera (L). La cadena pesada y la cadena ligera pueden formar una molécula de tipo Fab o de tipo IgG a través del enlace disulfuro entre las regiones constantes (C).

Los anticuerpos de la presente invención se pueden modificar mediante escisión con proteasa. Los anticuerpos regulados por proteasa pueden ser, por ejemplo, anticuerpos monoespecíficos o anticuerpos con actividad de unión secuencial tras la digestión con proteasa en cualquiera de los dos, por ejemplo, formato de tipo Fab o formato de tipo IgG. El control o la regulación de la proteasa se puede proporcionar mediante un sitio de proteasa localizado en, por ejemplo, un enlazador. Estos anticuerpos regulados por proteasa se pueden utilizar para el diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades, y proporcionan un nivel adicional de control para los fármacos biológicos para aplicaciones terapéuticas o de diagnóstico.

15 **Descripción de las figuras**

Figura 1. Dibujo esquemático de un anticuerpo monoespecífico regulado por proteasa, "profármaco", que solo se puede unir al antígeno después de la activación por proteasa para eliminar los dominios bloqueantes del anticuerpo ("Tipo 4").

Figura 2. Medida de la actividad de unión a antígeno de los anticuerpos de tipo Fab regulados por proteasa H2L1, H2L2 y H2L8 (Tipo 3), y H3L1, H3L4 y H5L4 (Tipo 4) en ausencia y presencia de enterocinasa. Los anticuerpos parentales 3E10 y 19G9 y el Fab humano policlonal se usaron como controles.

Figura 3. Transferencias de Western de anticuerpos de tipo Fab regulados por proteasa H2L2 y H2L8 (Tipo 3) y H3L4 (Tipo 4) en ausencia y presencia de enterocinasa. Los anticuerpos se detectaron con anticuerpo anti-Myc. Carril 1 y 2: H2L2 sin o con digestión con enterocinasa, respectivamente. Carril 3 y 4: H2L8 sin o con digestión con enterocinasa, respectivamente. Carril 5 y 6: H3L4 sin o con digestión con enterocinasa, respectivamente.

25 **Descripción de la invención**

Debe entenderse que la presente invención no está limitada a la metodología particular, protocolos, líneas celulares, especies o géneros de animales, construcciones y reactivos descritos y que, como tal, pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en el presente documento tiene como objeto describir solo realizaciones particulares y no pretende limitar el alcance de la presente invención que se limitará únicamente mediante las reivindicaciones adjuntas.

Cabe destacar que, tal como se usa en el presente documento, y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", y "el" o "la" incluyen referencias al plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un anticuerpo" es una referencia a uno o más anticuerpos e incluye equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la materia, etcétera.

Salvo que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen en mismo significado que entiende comúnmente el experto en la materia a la que pertenece la presente invención. Aunque cualquiera de los procedimientos, dispositivos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento se pueden usar en la práctica o el ensayo de la invención, los procedimientos preferidos, dispositivos y materiales se describen a continuación.

Las publicaciones tratadas anteriormente y en todo el texto se proporcionan únicamente para su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Ninguna parte del presente documento debe interpretarse como una admisión de que los inventores no tienen derecho a anticipar tal revelación en virtud de la invención anterior.

Por conveniencia, el significado de ciertos términos y frases empleados en la solicitud, ejemplos y reivindicaciones adjuntas se proporcionan a continuación.

"Anticuerpo", tal como se usa en el presente documento incluye moléculas de inmunoglobulina intactas (por ejemplo, IgG 1, IgG2a, IgG2b, IgG3, IgM, IgD, IgE, IgA), así como porciones de los mismos, tales como Fab, $F(ab')_2$, scFv, Fv, y diacuerpos que son capaces de unirse específicamente a un epítipo de una proteína. El término anticuerpo también se extiende a otros armazones de proteína que son capaces de orientar inserciones de la región que determina la complementariedad del anticuerpo (CDR) en la misma conformación de unión activa que la encontrada en los anticuerpos naturales, de manera que la unión del antígeno diana observada con estas proteínas químicas se mantiene en relación con la actividad de unión del anticuerpo natural del que derivan las CDR.

"Fragmentos de anticuerpo" comprende una porción de un anticuerpo de longitud completa, generalmente la de unión a antígeno o el dominio variable del mismo. Ejemplos de fragmentos de anticuerpo incluyen los fragmentos

Fab, Fab', F(ab')₂ y Fv; diacuerpos; anticuerpos lineales; moléculas de anticuerpo de cadena sencilla; anticuerpos monoespecíficos; anticuerpos biespecíficos; y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpo.

5 La expresión "enfermedades autoinmunitarias" incluye, pero sin limitación, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus, diabetes mellitus de tipo I, enfermedad de Crohn, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, glomerulonefritis, enfermedad inflamatoria del intestino, miocarditis, psoriasis, tiroiditis, colitis ulcerosa y enfermedad de Graves.

10 Las expresiones "muestra biológica" o "muestra de paciente" tal como se usan en el presente documento, se refieren a una muestra obtenida de un organismo de componentes (por ejemplo, células) de un organismo. La muestra puede ser de cualquier tejido o fluido biológico. La muestra puede ser una "muestra clínica" que es una muestra derivada de un paciente. Tales muestras incluyen, pero sin limitación, esputo, sangre, suero, plasma, células sanguíneas (por ejemplo, glóbulos blancos), muestras de tejido, muestras de biopsia, orina, líquido peritoneal y líquido pleural, saliva, semen, exudado del pecho, líquido cefalorraquídeo, lágrimas, mucosa, linfa, citosoles, ascitis, líquido amniótico, lavados de vejiga, y lavados bronquioalveolares o células de los mismos, entre otras muestras de 15 fluidos corporales. Las muestras de paciente pueden ser recientes o congeladas y pueden estar tratadas con heparina, citrato o EDTA. Las muestras biológicas también pueden incluir secciones de tejido tales como secciones congeladas tomadas para fines histológicos.

20 El término "cáncer" incluye, pero sin limitación, tumores sólidos, tales como cánceres de mama, del tracto respiratorio, de cerebro, de órganos reproductores, del tracto digestivo, del tracto urinario, de ojos, de hígado, de piel, de cabeza y cuello, de tiroides, de paratiroides, y sus metástasis a distancia. El término también incluye linfomas, sarcomas y leucemias.

El término "conjugado" se refiere a un anticuerpo enlazado químicamente a un resto químico, tal como un agente terapéutico o citotóxico.

25 La expresión "enfermedades infecciosas" incluye, pero sin limitación, VIH/SIDA, infecciones respiratorias inferiores, enfermedades diarreicas, tuberculosis, malaria, sarampión, tosferina, tétanos, meningitis, sífilis, hepatitis B y enfermedades tropicales.

El término "enlazador" se refiere a un péptido (o polipéptido) que comprende dos o más restos de aminoácidos unidos mediante enlaces peptídicos usados para enlazar uno o más dominios de anticuerpos. El enlazador puede contener uno o más sitios de escisión con proteasa.

30 El término "proteasa" se refiere a cualquier enzima, incluyendo las endopeptidasas y exopeptidasas, que catalizan la descomposición hidrolítica de las proteínas en péptidos o aminoácidos.

35 La presente invención se dirige al diseño y producción de anticuerpos monoespecíficos, anticuerpos biespecíficos y anticuerpos multiespecíficos. Por ejemplo, los anticuerpos biespecíficos y los anticuerpos multiespecíficos pueden comprender la unión en tándem de V_{HA}-V_{HB}-V_{HC}...C_H en un polipéptido y V_{LA}-V_{LB}-V_{LC}...C_L en otro polipéptido. Como alternativa, los dominios V_H y V_L se pueden intercambiar de un polipéptido a otro para crear polipéptidos tales como V_{HA}-V_{LB}-V_{HC}...C_H y V_{LA}-V_{HB}-V_{LC}...C_L. Los dos polipéptidos pueden formar inmunómeros en el formato Fab o en la mitad del formato de tipo IgG o dos de cada polipéptido pueden formar un homodímero del formato de tipo IgG que contiene los cuatro polipéptidos. Estos anticuerpos biespecíficos o multiespecíficos o fragmentos de anticuerpo de los mismos se pueden unir de manera simultánea a diferentes antígenos o diferentes epítopos del mismo antígeno.

40 Como ejemplo, un anticuerpo biespecífico recombinante de tipo IgG se puede construir mediante la unión en tándem de dos dominios V_H diferentes de una cadena pesada y dos dominios V_L diferentes de una cadena ligera. La construcción se ejemplifica como sigue:

cadena pesada = NH₂-V_{H1}-V_{H2}-C_{H1}-C_{H2}-C_{H3}-COOH
cadena ligera = NH₂-V_{L1}-V_{L2}-C_L.

45 Otro anticuerpo biespecífico puede comprender lo siguiente:

cadena pesada = NH₂-V_{L1}-V_{H2}-C_{H1}-C_{H2}-C_{H3}-COOH
cadena ligera = NH₂-V_{H1}-V_{L2}-C_L-COOH.

50 La presente invención también se refiere a anticuerpos regulados por proteasa. Los anticuerpos regulados por proteasa pueden ser, por ejemplo, anticuerpos monoespecíficos, anticuerpos biespecíficos, anticuerpos multiespecíficos o anticuerpos con actividad de unión secuencial tras la digestión con proteasa en cualquiera de los dos, por ejemplo, formato de tipo Fab o formato de tipo IgG. El control o la regulación de la proteasa se puede proporcionar mediante un sitio de proteasa selectivo localizado en, por ejemplo, un enlazador. Estos anticuerpos regulados por proteasa se pueden utilizar para el diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades que incluyen pero no se limitan a cáncer, enfermedad infecciosa y enfermedades autoinmunitarias, y proporcionan un nivel de 55 control adicional para fármacos biológicos para aplicaciones terapéuticas o de diagnóstico.

Los anticuerpos regulados por proteasa pueden comprender un dominio variable (V_H) de cadena pesada (H)-enlazador-dominio constante (CH) de la cadena pesada en un polipéptido y un dominio variable (V_L) de una cadena ligera (L)-enlazador-dominio constante de cadena ligera (CL) en otro polipéptido. Los dos polipéptidos pueden formar dímeros, por ejemplo, en un formato de tipo Fab, un formato mitad del tipo de IgG o un formato de tipo IgG (por ejemplo, dos de cada polipéptido que forman un homodímero que contiene los cuatro polipéptidos). Los anticuerpos biespecíficos y regulados por proteasa secuencial o los fragmentos de anticuerpo pueden (1) unirse de manera simultánea a dos antígenos diferentes o diferentes epítomos del mismo antígeno, (2) unirse de manera secuencial a dos antígenos diferentes o epítomos diferentes en el mismo antígeno de manera que puede ser dependiente de la longitud, la secuencia adyacente y el diseño del enlazador o (3) un aglutinante activado por proteasa mono-específica que está en forma latente o de profármaco antes de la digestión con proteasa y que se activa mediante la escisión con proteasa. La Figura 5 ilustra un anticuerpo regulado por proteasa que se puede unir de manera secuencial a cada antígeno de una manera dependiente de proteasa. Esto es, antes de la escisión del enlazador con proteasa, el anticuerpo regulado por proteasa se une a un primer antígeno y después de la escisión con proteasa, el anticuerpo se une a un segundo antígeno ("Tipo 3"). Los dominios V_H/V_L del extremo N-terminal del anticuerpo se unen a un antígeno, pero bloquean las regiones CDR de aguas abajo de los dominios V_H/V_L a partir de la unión a un segundo antígeno. La escisión con proteasa del enlazador permite la eliminación del extremo N-terminal del anticuerpo, y la eliminación de los dominios del anticuerpo en N-terminal entonces permite la unión a un segundo antígeno. Esto permite una mayor selectividad celular y/o de tejido al requerir la unión secuencial.

En un ejemplo adicional, un anticuerpo regulado por proteasa puede no unirse a un antígeno antes de la digestión con proteasa, pero se puede unir a un antígeno después de la digestión con proteasa ("Tipo 4"). Un ejemplo de este anticuerpo se ilustra en la Figura 1. Este anticuerpo mono-específico regulado por proteasa también contiene un enlazador de escisión por proteasa que permite la eliminación del N-terminal no funcional del anticuerpo que después lleva a la unión a un antígeno mediante los dominios funcionales del anticuerpo que quedan, por tanto, expuestos. Los anticuerpos regulados por proteasa de tipo 4 se pueden crear mediante tres estrategias. En la primera estrategia, la secuencia del enlazador escindible mediante proteasa se modifica de manera que previene que los dominios V_H y V_L del N-terminal de un anticuerpo de Tipo III (V_{H1} y V_{L1}) se unan al primer antígeno. Los ejemplos de estos enlazadores se muestran en las secuencias en la Tabla 5. En la segunda estrategia, los enlazadores utilizados en los anticuerpos de tipo III mostrados en las Tablas 3 y 4 se combinan ahora con los dominios heterodiméricos V_H y V_L del N-terminal que se han mutado para destruir su función de unión a antígeno. Los ejemplos de esta estrategia se muestran en las secuencias en la Tabla 6 en la que la CDR3 de la V_{H1} y la CDR3 de la V_{L1} se reemplazan mediante una secuencia de polialanina de longitud similar a la de la respectiva CDR. En la tercera estrategia, los enlazadores utilizados en los anticuerpos de Tipo III mostrado en las Tablas 3 y 4 se combinan con dominios homodiméricos de N-terminal derivados de las regiones constantes de los anticuerpos. Por ejemplo, los dominios V_{H1} y V_{L1} completos de un anticuerpo de tipo III se reemplazan ambos por el mismo dominio constante que es capaz de la heterodimerización, por ejemplo, el dominio CH3 de IgG o el dominio CH4 de IgE.

El enlazador de péptido (o polipéptido) del anticuerpo regulado por proteasa puede comprender dos o más restos de aminoácidos y puede contener uno o más sitios de escisión por proteasa. Los enlazadores pueden alterar la conformación del anticuerpo, la estabilidad y las actividades de unión a antígeno. La longitud de los enlazadores puede variar, por ejemplo, desde 0 a aproximadamente 100 restos de aminoácidos. Los siguientes son ejemplos de enlazadores:

- Enlazador 1: SDDDDK (SEQ ID NO: 1)
- Enlazador 2: GGGGSDDDDK (SEQ ID NO: 2)
- Enlazador 3: GGGGSDDDDKGGGS (SEQ ID NO: 3)
- Enlazador 4: GGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 4)
- Enlazador 5: IHPVLSGLSRIVNGEDAVPG (SEQ ID NO: 5)
- Enlazador 6: VAAPFDDDDKIVGGYICEEN (SEQ ID NO: 6)
- Enlazador 7: ELLESYIDGRIVEGSDAEIG (SEQ ID NO: 7)
- Enlazador 8: STQSFNDFTRVGGEDAKPG (SEQ ID NO: 8)
- Enlazador 9: PERGDNNLTRIVGGQECKDG (SEQ ID NO: 9)
- Enlazador 10: EDQEDQVDPRLIDGKMTRRG (SEQ ID NO: 10)
- Enlazador 11: KRNASKPQGRIVGGKVCPCG (SEQ ID NO: 11)
- Enlazador 12: SVCTTKTSTRIVGGTNSSWG (SEQ ID NO: 12)
- Enlazador 13: SRIVG (SEQ ID NO: 13)
- Enlazador 14: GSLVSGSCSQIINGEDCSPH (SEQ ID NO: 14)
- Enlazador 15: SRIIN (SEQ ID NO: 15)
- Enlazador 16: NKL VH (SEQ ID NO: 16)
- Enlazador 17: DKIID (SEQ ID NO: 17)
- Enlazador 18: FNVLG (SEQ ID NO: 18)
- Enlazador 19: TRAI G (SEQ ID NO: 19)
- Enlazador 20: TRLDP (SEQ ID NO: 20)
- Enlazador 21: TRIIK (SEQ ID NO: 21)
- Enlazador 22: SGSNQ (SEQ ID NO: 22)
- Enlazador 23: SKVLN (SEQ ID NO: 23)

Enlazador 24: NKIIG (SEQ ID NO: 24)
 Enlazador 25: DKLLE (SEQ ID NO: 25)

La Tabla 1 ilustra el sitio de escisión de varias proteasas.

TABLA 1

Sitio de escisión ↓	Enzima de escisión / Autoescisión
Asp-Asp-Asp-Asp-Lys ↓ (DDDDK) (SEQ ID NO: 26)	Enterocinasa
Ile-Glu/Asp-Gly-Arg ↓ (IE/DGR) (SEQ ID NO: 27)	Proteasa de factor Xa
Leu-Val-Pro-Arg ↓ Gly-Ser (LVPR GS) (SEQ ID NO: 28)	Trombina
Glu-Asn-Leu-Tyr-Phe-Gln ↓ Gly (ENLYFQ G) (SEQ ID NO: 29)	Proteasa de TEV
Leu-Glu-Val-Leu-Phe-Gln ↓ Gly-Pro (LEVLFG GP) (SEQ ID NO: 30)	Proteasa 3C del rinovirus humano
Ser-Ser-Val-Phe-Ala-Gln ↓ Ser-Ile-Pro (SSVFAQ SIP) (SEQ ID NO: 31)	PCSK9 (NARC-1)
Lys-Gln-Leu-Arg ↓ Val-Val-Asn-Gly (KQLR VVNG) (SEQ ID NO: 32)	Hepsina
Secuencias específicas codificadas por inteína	Inteína 1 e inteína 2
Secuencias de señal	Peptidasas de señal

5 Los sitios de escisión de proteasas adicionales que se pueden incorporar en un enlazador se describen en la Tabla 2.

TABLA 2

PROTEASAS ASOCIADAS A TUMORES (Extracelulares o intracelulares)
Dominio 9 de la metalopeptidasa ADAM (meltrina gamma)
Dominio 10 de la metalopeptidasa ADAM
Dominio 17 de la metalopeptidasa ADAM (TNFalfa, enzima convertidora)
Dominio 28 de la metalopeptidasa ADAM
Tipo ADAM, decisina 1
Metalopeptidasa ADAM, trombospondina tipo 1 motivo 1
Metalopeptidasa ADAM, trombospondina tipo 1 motivo 5, agrecanasa-2
ADAMTS tipo 3
ADAMTS tipo 4
enzima 1 de escisión de APP en sitio beta
Bleomicina hidrolasa
Proteína morfogenética del hueso 1
Componente 1 del complemento, subcomponente r
Componente 1 del complemento, subcomponente s
Calpaina 2, (m/II) subunidad grande
Caspasa 1, peptidasa de cisteína relacionada con apoptosis (convertasa IL-1β)
Caspasa 2, peptidasa de cisteína relacionada con apoptosis
Caspasa 3, peptidasa de cisteína relacionada con apoptosis
Caspasa 4, peptidasa de cisteína relacionada con apoptosis
Caspasa 6, peptidasa de cisteína relacionada con apoptosis

(continuación)

PROTEASAS ASOCIADAS A TUMORES (Extracelulares o intracelulares)
Caspasa 7, peptidasa de cisteína relacionada con apoptosis
Caspasa 9, peptidasa de cisteína relacionada con apoptosis
Factor D del complemento (adipsina)
Regulador de apoptosis de tipo CASP8 y FADD
Catepsina B
Catepsina F
Catepsina H
Catepsina K
Catepsina L
Catepsina L2
Catepsina O
Catepsina S
Cilindromatosis (síndrome del tumor en turbante)
Homólogo 1 de cuerpos de polo fusiformes extra (S. cerevisiae)
Granzima A (granzima 1, serina esterasa 3 asociada con CTL)
Histocompatibilidad (menor) 13
Hepsina (proteasa transmembrana, serina 1)
Serina peptidasa 1 de HtrA
Peptidasa 11 relacionada con calicreína
Legumaina
Peptidasa 1 de Lon, mitocondrial
Translocación del gen 1 del linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa
Peptidasa de factor de transcripción unido a membrana, sitio 1
Metalopeptidasa 1 de matriz (colagenasa intersticial)
Metalopeptidasa 12 de matriz (elastasa de macrófago)
Metalopeptidasa 14 de matriz (insertada en membrana)
Metalopeptidasa 9 de matriz (gelatinasa B, colagenasa de tipo IV de 92 kDa)
Dipeptidasa ácida de tipo 1 enlazada en alfa N-acetilada
Peptidasa aspártica de napsina A
Proteína A del plasma asociada al embarazo, pappalisina 1
Proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 5
Activador de plasminógeno, tejido
Activador de plasminógeno, urocinasa
Peptidasa beta (procesamiento mitocondrial)
Proteasa, serina, 3 (mesotripsina)
Proteasa, serina, 8 (prostasina)
Protosoma (prosoma, macropaina) subunidad, tipo alfa, 1

(continuación)

PROTEASAS ASOCIADAS A TUMORES (Extracelulares o intracelulares)
Protosoma (prosome, macropainina) subunidad, tipo alfa, 6
Protosoma (prosome, macropainina) subunidad, tipo beta, 4
Protosoma (prosome, macropainina) subunidad, tipo beta, 9
Protosoma (prosome, macropainina) subunidad, tipo beta, 10
SUMO1/peptidasa 1 específica de sentrina
Supresión de tumorigenicidad 14 (carcinoma de colon)
Antígeno de nefritis tubulointersticial
Familia 1 de la torsina, miembro A (torsina A)
Tripeptidil peptidasa I
Tripeptidil peptidasa II
Triptasa alfa/beta 1
Triptasa alfa/beta 1
Peptidasa 4 específica de ubiquitina (proto-oncogen)
Peptidasa 10 específica de ubiquitina
Peptidasa 11 específica de ubiquitina
Peptidasa 14 específica de ubiquitina (ARNt-guanina transtsglicosilasa)
Peptidasa 15 específica de ubiquitina
Peptidasa 16 específica de ubiquitina
Peptidasa 18 específica de ubiquitina
Peptidasa 25 específica de ubiquitina
YME de tipo 1 (<i>S. cerevisiae</i>)
Metalopeptidasa de cinc (homólogo de STE24, levadura)

5 Los anticuerpos regulado por proteasa de la presente invención se pueden unir a uno o más antígenos. Estos antígenos se pueden seleccionar del grupo que consiste en citocinas, receptores de superficie celular, enzimas y receptores. Estos antígenos incluyen, pero sin limitación, CD3, CD4, CD8, CD20, CD25, CD28, CD33, CD52, IL-2, IL-7, IL-8, TNF-alfa, TGF-beta, INF-beta, INF-gamma, GMCF, GCSF, VEGF, C5, EpCAM, receptor EGF, receptor CD2, receptor IL 2, receptor IgE, integrina y MHC de clase II.

10 Los anticuerpos de la presente invención pueden utilizarse para el diagnóstico y la terapia de diversas enfermedades. Por ejemplo, los anticuerpos dirigidos contra células inmunológicas humanas y los antígenos asociados al tumor se pueden usar para la terapia de cáncer. Estos anticuerpos también se pueden dirigir contra antígenos asociados a tumores y agentes tóxicos o enzimas para su uso como un terapéutico del cáncer. Los anticuerpos de la presente invención también se pueden utilizar para el tratamiento de hemofilia y trombosis así como para el trasplante de células madre. Estos anticuerpos se pueden usar para la estimulación selectiva y la expansión del subconjunto de linfocitos. Además, estos anticuerpos se pueden usar para la detección de antígenos relacionados con la enfermedad.

15 Para la inmunoterapia del cáncer, los anticuerpos biespecíficos se pueden usar para reclutar al sistema inmunitario para el ataque de células tumorales. Las células diana o inmunológicas incluyen, pero sin limitación, CD3, CD8 y receptor Fc. Los antígenos asociados a tumor incluyen, pero sin limitación, Her2, receptor EGF, CD20, CA-125 y antígeno carcinoembrionario (CEA). Los anticuerpos o fragmentos de anticuerpo de la invención o composiciones que incluyen los anticuerpos o fragmentos, pueden incluir un agente citotóxico que se conjuga con el anticuerpo o fragmento. En un aspecto, el agente citotóxico es monometilauristatina-E (MMAE), sin embargo, también se
20 proporcionan otros agentes citotóxicos, que pueden incluir, por ejemplo, análogos funcionales de MMAE (por ejemplo, monometilauristatina-F) y otros agentes citotóxicos, por ejemplo, aplidin, azaribina, anastrozol, azacitidina, bleomicina, bortezomib, briostatina-1, busulfán, calicheamicina, camptotecina, 10-hidroxycamptotecina, carmustina, celebrex, clorambucilo, cisplatino, irinotecán (CPT-11), SN-38, carboplatino, cladribina, ciclofosfamida, citarabina,

dacarbazina, docetaxel, dactinomomicina, daunomicina glucurónido, daunorrubicina, dexametasona, dietilestilbestrol, doxorubicina, doxorubicina glucurónido, epirubicina glucurónido, etinil estradiol, estramustina, etopósido, etopósido glucurónido, fosfato de etopósido, floxuridina (FUdR), 3',5'-O-dioleoil-FudR (FUdR-dO), fludarabina, flutamida, fluorouracilo, fluoximesterona, gemcitabina, caproato de hidroxiprogesterona, hidroxIUrea, Idarrubicina, ifosfamida, L-asparaginasa, leucovorina, lomustina, mecloretamina, acetato de medroprogesterona, acetato de megestrol, melfalano, mercaptopurina, 6-mercaptopurina, metotrexato, mitoxantrona, mitramicina, mitomicina, mitotano, fenilbutirato, prednisona, procarbazona, paclitaxel, pentostatina, PSI-341, semustina streptozocina, tamoxifeno, taxanos, taxol, propionato de testosterona, talidomida, tioguanina, tiotepa, tenipósido, topotecán, mostaza de uracilo, velcade, vinblastina, vinorelbina, vincristina, ricina, abrina, ribonucleasa, onconasa, rapLR1, DNasa I, enterotoxina A estafilocócica, proteína antivírica de hierba carmín, gelonina, toxina de difteria, exotoxina de Pseudomonas y endotoxina de Pseudomonas, o combinaciones de los mismos. Cualquiera de los agentes citotóxicos también puede incluir análogos funcionales del mismo.

Tecnología de anticuerpos

Está disponible un número de tecnologías para producir anticuerpos. Por ejemplo, la tecnología de fago-anticuerpo se puede usar para generar anticuerpos (Knappik y col., J. Mol. Biol. 296:57-86, 2000). Otra estrategia para obtener anticuerpos es seleccionar una biblioteca de ADN de linfocitos B tal como se describe por Dower, y col., (WO 91/17271) y McCafferty, y col., (WO 92/01047). En estos procedimientos, se producen bibliotecas de fagos en las que los miembros presentan diferentes anticuerpos en sus superficies externas. Los anticuerpos normalmente se presentan como fragmentos Fv o Fab. Los anticuerpos que presenta el fago se seleccionan mediante enriquecimiento por afinidad para la unión a una proteína seleccionada. Los anticuerpos también se pueden producir usando la metodología trioma (Oestberg y col., Hybridoma 2:361-367, 1983; Patente de EE.UU. n.º 4.634.664; Patente de EE.UU. n.º 4.634.666).

Los anticuerpos también se pueden purificar a partir de cualquier célula que expresa los anticuerpos, incluyendo células hospedadoras que se han transfectado con construcciones de expresión que codifican anticuerpos. Las células hospedadoras se pueden cultivar en condiciones en las que se expresan los anticuerpos. El anticuerpo purificado se puede separar de otros componentes celulares que se pueden asociar con el anticuerpo en la célula, tales como ciertas proteínas, hidratos de carbono o lípidos usando procedimientos bien conocidos en la materia. Tales procedimientos incluyen, pero sin limitación, cromatografía de exclusión por tamaños, fraccionamiento de sulfato de amonio, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de afinidad y electroforesis en gel preparativo. La pureza de las preparaciones se puede evaluar mediante cualquier medio conocido en la materia, tal como electroforesis en gel de poliacrilamida con SDS. Una preparación de anticuerpos purificados puede contener más de un tipo de anticuerpo.

Como alternativa, los anticuerpos se pueden producir usando procedimientos químicos para sintetizar su secuencia de aminoácidos, tal como mediante síntesis directa de péptidos usando técnicas en fase sólida (véase, por ejemplo, Merrifield, J. Am. Chem. Soc. 85:2149-2154, 1963; Roberge, y col., Science 269:202-204, 1995). La síntesis de proteínas se puede realizar usando técnicas de manual o mediante automatización. La síntesis automatizada se puede lograr, por ejemplo, usando el sintetizador de péptidos Applied Biosystems 431A (Perkin Elmer). Opcionalmente, los fragmentos de anticuerpos se pueden sintetizar por separado y combinar usando procedimientos químicos para producir una molécula de longitud completa.

Los anticuerpos de la presente invención se pueden generar a partir de anticuerpos parentales. Los anticuerpos parentales se pueden seleccionar a partir de diversos anticuerpos capaces de unirse a dianas específicas y bien conocidas en la materia, tales como, pero sin limitación, pero sin limitarse a anticuerpo anti-TNF, anticuerpo anti-IL-12; anticuerpo anti-IL-18, anti-C5, anti-CD147, anti-gp120, anti-CD11a, anti-CD18, anti-VEGF, anti-CD40L, anti-ICAM-1, anti-CD2, anti-EGFR, anti-TGF-beta 2, anti-E-selectina, anti-Her2/neu, anti-CD14, anti-ICAM-3, anti-CD80, anti-CD4, anti-CD3, anti-CD23, anti-beta2-integrina, anti-CD52, anti-CD22, anti-CD20, anti-CD25, anti-CD33, anti-HLA, anti-IL-1alfa, anti-IL-1, anti-receptor de IL-1, anti-receptor de IL-2, anti-IL-4, anti-receptor de IL4, anti-IL5, anti-receptor de IL-5, anti-IL-6, anti-IL-8, anti-IL-9, anti-IL-13, anti-receptor de IL-13, anti-IL-17 y anti-IL-23. Los anticuerpos parentales también se pueden seleccionar de diversos anticuerpos terapéuticos que incluyen, pero sin limitación, rituximab, trastuzumab, pertuzumab, cetuximab, alemtuzumab, muromonab, ibritumomab, ozogamicina, gemtuzumab, alefacept, abciximab, basiliximab, palivizumab, infliximab, adalimumab, etanercept, natalizumab, bevacizumab, omalizumab, efalizumab, clenoliximab, labetuzumab, epratuzumab y visilizumab.

Las moléculas recién sintetizadas se pueden purificar de manera sustancial mediante cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento (véase, por ejemplo, Creighton, Proteins: Structures and Molecular Principles, WH Freeman and Co., Nueva York, N.Y., 1983). La composición de un polipéptido sintético se puede confirmar mediante análisis de aminoácidos o secuenciación (por ejemplo, usando la degradación de Edman).

La presente invención también se refiere a anticuerpos biespecíficos o bifuncionales que tienen un sitio de unión que se une específicamente a un primer antígeno y un segundo sitio de unión que se une específicamente a un segundo antígeno. Esto da como resultado una valencia multifuncional, es decir, una capacidad para unirse a al menos dos epítopos diferentes de manera simultánea.

Polinucleótidos que codifican anticuerpos

La presente invención también se refiere a polinucleótidos que codifican anticuerpos. Estos polinucleótidos se pueden usar, por ejemplo, para producir cantidades de anticuerpos para uso terapéutico o de diagnóstico.

5 Los polinucleótidos de la presente invención también se pueden aislar de las células hospedadoras, liberar de otros componentes celulares tales como componentes de membrana, proteínas y lípidos. Los polinucleótidos se pueden aislar usando técnicas convencionales de purificación de ácidos nucleicos, o se pueden sintetizar usando una técnica de amplificación tal como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o usando un sintetizador automático. Los procedimientos para aislar polinucleótidos son rutinarios y conocidos en la materia. Cualquiera de estas técnicas para obtener un polinucleótido se puede usar para obtener polinucleótidos aislados que codifican los anticuerpos de la invención. Por ejemplo, las enzimas de restricción y las sondas se pueden usar para aislar polinucleótidos que codifican anticuerpos.

15 Las moléculas de ADNc que codifican anticuerpos se pueden preparar con técnicas convencionales de biología molecular, usando ARNm como un molde. A continuación, las moléculas de ADNc se pueden replicar usando técnicas de biología molecular conocidas en la materia y desveladas en manuales tales como Sambrook, y col., (Molecular Cloning: A Laboratory Manual, (Segunda edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Cold Spring Harbor, N.Y.; 1989) Vol. 1-3). Una técnica de amplificación, tal como PCR, se puede usar para obtener copias adicionales de los polinucleótidos. Como alternativa, las técnicas de síntesis química se pueden usar para sintetizar polinucleótidos que codifican los anticuerpos de la invención.

20 Para expresar un polinucleótido que codifica un anticuerpo, el polinucleótido se puede insertar en un vector de expresión que contiene los elementos necesarios para la transcripción y traducción de la secuencia codificante insertada. Los procedimientos que son bien conocidos por los expertos en la materia se pueden usar para construir vectores de expresión que contienen secuencias que codifican anticuerpos y los elementos de control transcripcional y de traducción apropiados. Estos procedimientos incluyen técnicas *in vitro* de ADN recombinante, técnicas sintéticas y recombinación genética *in vivo*. Tales técnicas se describen, por ejemplo, en Sambrook, y col. (1989) y en Ausubel, y col., (Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Nueva York, N.Y., 1995).

25 Se pueden utilizar una variedad de sistemas vector de expresión/hospedador que contengan y expresen secuencias que codifiquen anticuerpos. Estos incluyen, pero sin limitación, microorganismos, tales como bacterias transformadas con bacteriófago recombinante, plásmido o vectores de expresión de ADN del cósmido; levaduras transformadas con vectores de expresión de levaduras; sistema de células de insectos infectadas con vectores de expresión de virus (por ejemplo, bacilovirus); sistema de células de plantas transformadas con vectores de expresión de virus (por ejemplo, virus del mosaico de la coliflor, CaMV; virus del mosaico del tabaco, TMV); o vectores de expresión bacteriano (por ejemplo, plásmidos Ti o pBR322) o sistemas de células animales.

30 Los elementos de control o secuencias reguladoras son aquellas regiones no traducidas del vector -- potenciadores, promotores, regiones no traducidas en 5' y 3' -- que interactúan con las proteínas del hospedador celular para llevar a cabo la transcripción y la traducción. Tales elementos pueden variar en la fuerza y especificidad. Dependiendo del sistema de vector y del hospedador utilizado, cualquier número de elementos de transcripción y traducción adecuados, incluyendo promotores constitutivos e inducibles, se pueden usar. Por ejemplo, cuando se clona en sistemas bacterianos, se pueden usar promotores inducibles. El promotor de la polihedrina del baculovirus se puede usar en células de insecto. Los promotores o potenciadores derivados de los genomas de células de plantas (por ejemplo, genes de choque térmico, de la RUBISCO y de proteína de almacenamiento) o de virus de plantas (por ejemplo, promotores víricos o secuencias líder) se pueden clonar en el vector. En sistemas de células de mamífero, se pueden usar promotores de los genes de mamífero o de virus de mamífero. Si es necesario generar una línea celular que contiene múltiples copias de una secuencia de nucleótidos que codifica un anticuerpo, los vectores basados en SV40 o EBV se pueden usar con un marcador seleccionable apropiado.

35 40 45 50 Los textos generales que describen técnicas adicionales de biología molecular útiles en el presente documento, incluyendo la preparación de anticuerpos incluyen Berger y Kimmel (Guide to Molecular Cloning Techniques, Methods in Enzymology, Vol. 152, Academic Press, Inc.); Sambrook, y col., (Molecular Cloning: A Laboratory Manual, (Segunda edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Cold Spring Harbor, N.Y.; 1989) Vol. 1-3); Current Protocols in Molecular Biology, (F. M. Ausubel y col. [Eds.], Current Protocols, a joint venture between Green Publishing Associates, Inc. y John Wiley & Sons, Inc. (supplemented through 2000)); Harlow y col., (Monoclonal Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1988), Paul [Ed.]); Fundamental Immunology, (Lippincott Williams & Wilkins (1998)); y Harlow, y col., (Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1998)).

Ensayos

55 La afinidad (K_d) de un anticuerpo que se une a un antígeno se puede evaluar usando cualquier procedimiento conocido en la materia, que incluye, por ejemplo, inmunoensayos tales como el ensayo inmunoespecífico ligado a enzimas (ELISA), los análisis de interacción biomolecular (BIA) (véase, por ejemplo, Sjolander y Urbaniczky, Anal. Chem. 63:2338-2345, 1991; Szabo, y col., Curr. Opin. Struct. Biol. 5:699-705, 1995) y análisis mediante clasificación

de células activadas por fluorescencia (FACS) para la cuantificación de anticuerpo que se une a células que expresan un antígeno. BIA es una tecnología para analizar interacciones bioespecíficas en tiempo real, sin marcar ninguno de los interactuantes (por ejemplo, BIAcore™). Los cambios en el fenómeno óptico de resonancia de plasmón superficial (SPR) se puede usar como una indicación de reacciones en tiempo real entre las moléculas biológicas.

La presente invención también se refiere al uso de inmunoensayos cuantitativos para medir niveles de proteínas en muestras de pacientes. Muchos formatos se pueden adaptar para su uso con los procedimientos de la presente invención. Por ejemplo, la detección y cuantificación de una proteína en muestras de paciente se puede realizar, mediante ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas, radioinmunoensayos, ensayos de tipo sándwich con anticuerpos duales, ensayos de aglutinación, inmunoensayos fluorescentes, microscopía inmunoeléctrica y de barrido, entre otros ensayos comúnmente conocidos en la materia. La cuantificación de una proteína en tales ensayos se puede adaptar mediante procedimientos convencionales conocidos en la materia. Se pueden detectar y cuantificar cambios seriados en los niveles de proteína en circulación mediante un ensayo de tipo sándwich en el que el anticuerpo de captura se ha inmovilizado usando técnicas convencionales en la superficie del soporte.

Los soportes adecuados incluyen, por ejemplo, soportes de polímeros sintéticos, tales como polipropileno, poliestireno, poliestireno sustituido, poliacrilamidas (tales como poliamidas y cloruro de polivinilo), perlas de vidrio, agarosa y microcelulosa.

Los anticuerpos útiles para identificar proteínas se pueden marcar mediante cualquier manera convencional. Un ejemplo de un marcador es peroxidasa de rábano picante, y un ejemplo de un procedimiento de marcar anticuerpos es usando complejos biotina-estreptavidina.

Según sea apropiado, los anticuerpos usados en los inmunoensayos de la presente invención que se usan como trazadores se pueden marcar de cualquier manera, directa o indirectamente, lo que da como resultado una señal que es visible o que se puede hacer visible. Las sustancias de marcador detectable incluyen radionucleidos, tales como ^3H , ^{125}I y ^{131}I ; fluorescentes, tales como, isotiocianato de fluoresceína y otros fluorocromos, ficobiliproteínas, ficoeritrina, quelatos de tierras raras, rojo Texas, dansil y rodamina; reactivos colorimétricos (cromógenos); materiales opaco-electrónicos, tales como oro coloidal; bioluminiscentes; quimioluminiscentes; colorantes; enzimas, tales como, peroxidasa de rábano picante, fosfatasas alcalinas, glucosa oxidasa, glucosa-6-fosfato dehidrogenasa, acetilcolinesterasa, α - \square -, beta-galactosidasa, entre otros; coenzimas; sustratos de enzima; cofactores de enzima; inhibidores de enzima; subunidades de enzima; iones metálicos; radicales libres; o cualquier otra sustancia inmunológicamente activa o inerte que proporcione un medio para detectar o medir la presencia o cantidad de inmunocomplejo formado. Ejemplos de combinaciones de sustrato de enzima son peroxidasa de rábano picante, y tetrametil bencidina (TMB), y fosfatasas alcalinas y paranitrofenil fosfato (pNPP).

Otros sistemas de detección y cuantificación de acuerdo con la presente invención producen señales luminiscentes, bioluminiscentes (BL) o quimioluminiscentes (CL). En ensayos quimioluminiscentes (CL) o bioluminiscentes (BL), la intensidad o la emisión de luz total se mide y se relaciona con la concentración del analito desconocido. La luz se puede medir cuantitativamente usando un luminómetro (tubo fotomultiplicador como el detector) o dispositivo de carga acoplada, o cualitativamente por medio de una película fotográfica o de rayos X. Las principales ventajas de usar tales ensayos son su simplicidad y su sensibilidad analítica, permitiendo la detección y/o cuantificación de cantidades muy pequeñas del analito.

Los marcadores luminiscentes ejemplares son ésteres de acridinio, carboxamidas de sulfonilo de acridinio, luminol, umbeliferona, derivados del isoluminol, fotoproteínas, tales como aequorina, y luciferasas de luciérnagas, bacterias marinas, Vargulla y Renilla. El luminol se puede usar de manera opcional con una molécula potenciadora tal como 4-iodofenol o ácido 4-hidroxi-cinnámico. Normalmente, una señal CL se genera mediante el tratamiento con un oxidante en condiciones básicas.

Los sistemas de detección luminiscente adicionales son aquellos en los que la señal (marcador detectable) se produce mediante una reacción enzimática sobre un sustrato. Se han desarrollado esquemas de detección CL y BL para ensayar fosfatasas alcalinas (AP), glucosa oxidasa, glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, peroxidasa de rábano picante (HRP) y marcadores de xantine oxidasa, entre otros. AP y HRP son dos marcadores enzimáticos que se pueden cuantificar mediante un intervalo de reacciones CL y BL. Por ejemplo, AP se puede usar con un sustrato, tal como un sustrato de adamantil 1,2-dioxetano aril fosfato (por ejemplo AMPPD o CSPD; Kricka, L.J., "Chemiluminescence and Bioluminescence, Analysis by," Molecular Biology and Biotechnology: A Comprehensive Desk Reference (ed. R.A. Meyers) (VCH Publishers; N.Y., N.Y.; 1995)); por ejemplo, sal disódica de 4-metoxi-4-(3-fosfatofenil) espiro [1,2-dioxetano-3,2'-adamantano], con o sin una molécula potenciadora tal como diocloruro de 1-(trioctilfosfonio metil)-4-(tributilfosfonio metil) benceno. HRP se puede usar con sustratos, tales como, 2',3',6'-trifluorofenil-metoxi-10-metilacridan-9-carboxilato.

Las reacciones CL y BL se pueden adaptar para el análisis no solo de enzimas, sino también de otros sustratos, cofactores, inhibidores, iones metálicos y similares. Por ejemplo, las reacciones con luminol, luciferasa de luciérnagas y luciferasas de bacterias marinas son reacciones indicativas de la producción o consumo de peróxido, ATP y NADPH, respectivamente. Se pueden acoplar a otras reacciones que impliquen oxidadas, quinasas y

deshidrogenasas, y se pueden usar para medir cualquier componente de la reacción acoplada (enzima, sustrato, cofactor).

5 El marcador detectable se puede enlazar directa o indirectamente a un anticuerpo usado en un ensayo de la presente invención. Ejemplos de un enlace indirecto del marcador detectable es el uso de un par de unión entre un anticuerpo y un marcador o el uso de un sistema de amplificación de señal.

10 Los ejemplos de pares de unión que se pueden usar para enlazar anticuerpos a marcadores detectables son biotina/avidina, estreptavidina o anti-biotina; avidina/anti-avidina; tiroxina/globulina que se une a tiroxina; antígeno/anticuerpo; anticuerpo/anti-anticuerpo; hidrato de carbono/lectinas; hapteno/anticuerpo de anti-hapteno; colorantes y moléculas hidrofóbicas/sitios de unión a proteínas hidrofóbicas; inhibidor de enzima, coenzima o

15 Se conocen en la materia diversos medios para unir marcadores directa o indirectamente a los anticuerpos. Por ejemplo, los marcadores se pueden unir tanto de manera covalente como de manera no covalente. Los procedimientos ejemplares de conjugación de anticuerpos se describen en Avarmeas, y col., Scan. J. Immunol. 8(Suppl. 7): 7, 1978; Bayer, y col., Meth. Enzymol. 62:308, 1979; Chandler, y col., J. Immunol. Meth. 53:187, 1982; Ekeke y Abuknesha, J. Steroid Biochem. 11:1579, 1979; Engvall y Perlmann, J. Immunol. 109:129, 1972; Geoghegan, y col., Immunol. Comm. 7:1, 1978; y Wilson y Nakane, Immunofluorescence and Related Techniques, Elsevier/North Holland Biomedical Press; Amsterdam (1978).

20 Dependiendo de la naturaleza del marcador, se pueden emplear diversas técnicas para detectar y cuantificar el marcador. Para los fluorescentes, están disponibles un gran número de fluorómetros. Para los quimioluminiscentes, están disponibles los luminómetros o películas. Con enzimas, un fluorescente, quimioluminiscente o producto coloreado se puede determinar o medir de manera fluorométrica, de manera luminométrica, de manera espectrofotométrica o de manera visual.

25 Diversos tipos de compuestos quimioluminiscentes que tienen un sistema de anillos heterocíclicos de tipo acridinio, benzacridinio o acridano son otros ejemplos de marcadores. Los ejemplos de ésteres de acridinio incluyen aquellos compuestos que tienen anillos heterocíclicos o sistemas de anillos que contienen el heteroátomo en un estado de oxidación positivo incluyendo sistemas de anillos tales como acridinio, benz[a]acridinio, benz[b]acridinio, benz[c]acridinio, un catión de bencimidazol, quinolinio, isoquinolinio, quinolizinio, un quinolinio cíclico sustituido, fenantridinio y quinoxalino.

30 El trazador se puede preparar mediante la unión al anticuerpo seleccionado tanto directa como indirectamente de un grupo funcional presente en el éster de acridinio o de benzacridinio, tal como es bien conocido por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, Weeks, y col., Clin. Chem. 29(8):1474-1479, 1983). Ejemplos de compuestos son ésteres de acridinio y benzacridinio con un grupo saliente de anillo arilo y el grupo funcional reactivo presente en cualquiera de las posiciones para o meta del anillo arilo. (véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. n.º 4.745.181 y el documento WO 94/21823).

Procedimientos de uso

Tal como se usa en el presente documento, se definen diversos términos a continuación.

40 El término "tratamiento" incluye cualquier procedimiento, acción, aplicación, terapia o similar, en la que a un sujeto (o paciente), incluyendo un ser humano, se le proporciona asistencia médica con el objeto de mejorar la afección del sujeto, directa o indirectamente, o de ralentizar la progresión de una enfermedad o trastorno en el sujeto.

45 La expresión "terapia combinada" o "coterapia" significa la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una enfermedad, afección y/o trastorno. Tal administración abarca la coadministración de dos o más agentes terapéuticos en una manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una proporción fijada de principios activos o en múltiples cápsulas separadas para cada agente inhibidor. Además, tal administración abarca el uso de cada tipo de agente terapéutico de una manera secuencial.

50 Los anticuerpos de la invención se pueden administrar en combinación con los siguientes agentes: agente citotóxico, inhibidores de la angiogénesis, agente antiirreumático, relajante muscular, narcótico, fármaco antiinflamatorios no esteroideo, analgésico, anestésico, sedante, anestésico local, bloqueante neuromuscular, agente antimicrobiano, inmunoglobulinas, antidepresivos, medicación para el asma, citocina y antagonista de citocina.

55 Por ejemplo, lo anticuerpos de la invención se pueden administrar en combinación con diversos agentes anticancerígenos que incluyen, pero sin limitación, bleomicina, docetaxel, doxorubicina, edatrexato, erlotinib, etopósido, finasterida, flutamida, gemcitabina, genitnib, acetato de goserelina, granisetron, imatinib, irinotecán, ondansetrón, paclitaxel, pegaspargasa, hidrocioruro de pilocarpina, porfimer sódico, interleucina-2, rituximab, topotecán, trastuzumab, triapina, vincristina y tartrato de vinerlbina, o anticuerpos terapéuticos o fragmentos de los mismos, o agente antiangiogénico, tales como, por ejemplo, angiostatina, bevacizumab, sorafenib, baculostatina,

canstatina, maspina, anticuerpos o péptidos anti-VEGF, anticuerpos o péptidos de factor de crecimiento antiplacentario, anticuerpos anti-Flk-1, anticuerpos o péptidos anti-Fit-1, péptidos de laminina, péptidos de fibronectina, inhibidores de activador de plasminógeno, inhibidores de metaloproteinasa tisular, interferones, Interleucina 12, IP-10, Gro- β , trombospondina, 2-metoxioestradiol, proteína relacionada con proliferina, carboxiamidotriazol, CMIOI, marimastat, polisulfato de pentosano, angiopoyetina 2, interferón-alfa, herbimicina A, PNU145156E, fragmento de prolactina de 16K, linomida, talidomida, pentoxifilina, genisteina, TNP-470, endostatina, paclitaxel, accutina, cidofovir, vincristina, bleomicina, AGM-1470, factor plaquetario 4 o minociclina.

La frase "terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de cada agente administrado que logrará la meta de mejora en una enfermedad, afección y/o severidad de trastorno, mientras se evitan o minimizan los efectos secundarios adversos asociados con el tratamiento terapéutico dado.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa que el objeto en cuestión es apropiado para su uso en un producto farmacéutico.

Los anticuerpos de la presente invención pretenden ser de valor como agentes terapéuticos. Por consiguiente, una realización de la presente invención incluye un procedimiento para el tratamiento de diversas afecciones en un paciente (incluyendo mamíferos) que comprende la administración a dicho paciente de una composición que contiene una cantidad de un anticuerpo de la invención que es eficaz en el tratamiento de la afección diana.

Los anticuerpos de la presente invención se pueden usar para el tratamiento o la prevención de diversas enfermedades que incluyen, pero sin limitación, cáncer, enfermedades infecciosas y enfermedades autoinmunitarias.

Los anticuerpos de la presente invención o las composiciones que incluyen los anticuerpos pueden incluir un agente citotóxico (por ejemplo, monometilauristatina-E) que se conjuga con el anticuerpo.

Los anticuerpos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La terapia de combinación incluye la administración de una única formulación de dosificación farmacéutica que contiene un anticuerpo de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos, así como la administración del anticuerpo de la presente invención y cada uno de los agentes terapéuticos adicionales en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un anticuerpo de la presente invención y un agente terapéutico se pueden administrar al paciente juntos en una única composición de dosificación oral o cada agente se puede administrar en formulaciones de dosificación oral separadas.

Cuando se usan formulaciones de dosificación separadas, el anticuerpo de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se pueden administrar esencialmente al mismo tiempo (por ejemplo, de manera concurrente) o en tiempos escalonados separados (por ejemplo, de manera secuencial).

Para evaluar la capacidad de un anticuerpo particular para ser útil de manera terapéutica para tratar cáncer, como un ejemplo, el anticuerpo se puede ensayar *in vivo* en un modelo de tumor de xenoinjerto de ratón. Un ejemplo de un modelo terapéutico se detalla en el Ejemplo 8.

Composiciones Farmacéuticas

Los anticuerpos descritos en el presente documento pueden proporcionarse en una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser no pirogénico. Las composiciones se pueden administrar solas o en combinación con al menos un otro agente, tal como un compuesto estabilizante, que se puede administrar en cualquier vehículo estéril biocompatible farmacéutico que incluye, pero sin limitación, solución salina, solución salina tamponada, dextrosa y agua. Se puede emplear una variedad de vehículos acuosos que incluyen, pero no se limitan a solución salina, glicina o similares. Estas soluciones son estériles y generalmente libres de materia particulada. Estas soluciones se pueden esterilizar mediante técnicas de esterilización convencionales bien conocidas (por ejemplo filtración). Las composiciones pueden contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables como se requieren para aproximar las condiciones fisiológicas tales como el ajuste de pH y los agentes de tamponamiento y similares. La concentración de anticuerpo de la invención en tal formulación farmacéutica puede variar ampliamente y se puede seleccionar basándose principalmente en los volúmenes de fluido, viscosidades, etc., de acuerdo con el modo particular de administración seleccionado. Si se desea, se puede incluir más de un tipo de anticuerpo en una composición farmacéutica.

Las composiciones se pueden administrar solas a un paciente o en combinación con otros agentes, fármacos u hormonas. Además de los principios activos, estas composiciones farmacéuticas pueden contener vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados que comprenden excipientes y agentes auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar mediante cualquier número de rutas que incluyen, pero sin limitación, oral, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intramedular, intratecal, intraventricular, transdérmica, subcutánea, intraperitoneal, intranasal, parenteral, tópica, sublingual o medios rectales.

Formulaciones adecuadas para la administración subcutánea, intravenosa, intramuscular y similares; vehículos farmacéuticos adecuados; y técnicas para la formulación y administración se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la materia (véase, por ejemplo, *Pharmaceutical Sciences*, de Remington, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 20ª edición, 2000).

5 Procedimientos de diagnóstico

La presente invención también proporciona procedimientos de diagnóstico con los que se puede detectar un antígeno particular en una muestra de paciente o muestra biológica. Tales procedimientos de diagnóstico se pueden usar, por ejemplo, para diagnosticar trastornos en los que un antígeno particular es elevado o reducido. Tales trastornos incluyen, pero sin limitación, cáncer, enfermedades infecciosas y enfermedades autoinmunitarias. Como ejemplo, cuando se usan para diagnóstico, la detección de una cantidad del complejo anticuerpo-antígeno en una muestra de un paciente que es mayor que una muestra del complejo en una muestra normal identifica al paciente como probable de tener el trastorno.

La muestra de paciente se puede poner en contacto con un anticuerpo de la invención y la muestra del paciente se puede ensayar después para la presencia de un complejo antígeno-anticuerpo. Tal como se describe anteriormente, el anticuerpo puede comprender un marcador detectable, tal como un marcador fluorescente, radioisotópico, quimioluminiscente o enzimático, tal como peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina o luciferasa.

Opcionalmente, el anticuerpo se puede unir a un soporte sólido, que se puede acomodar a automatización del ensayo. Los soportes sólidos adecuados incluyen, pero sin limitación, portaobjetos de cristal o de plástico, placas de cultivo de tejido, pocillos de microtitulación, tubos, placas de silicio o partículas tales como perlas (incluyendo pero sin limitación, perlas de látex, poliestireno o vidrio). Cualquier procedimiento conocido en la materia se puede usar para unir el anticuerpo al soporte sólido, incluyendo el uso de enlaces covalentes y no covalentes, la absorción pasiva o pares de restos de unión unidos al anticuerpo y al soporte sólido. La unión del antígeno y el anticuerpo se puede lograr en cualquier recipiente adecuado para contener los reactivos. Los ejemplos de tales recipientes incluyen placas de microtitulación, tubos de ensayo y tubos de microcentrifugación.

25 Determinación de una dosis terapéuticamente eficaz

La determinación de una dosis terapéuticamente eficaz es bien conocida en la capacidad de los expertos en la materia. Una dosis terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad de un anticuerpo que se puede usar para tratar de manera eficaz una enfermedad (por ejemplo, un cáncer) en comparación con la eficacia que es evidente en la ausencia de la dosis terapéuticamente eficaz.

La dosis terapéuticamente eficaz se puede estimar inicialmente en modelos animales (por ejemplo, ratas, ratones, conejos, perros o cerdos). El modelo animal también se puede usar para determinar el intervalo de concentración apropiado y la ruta de administración. Tal información se puede usar después para determinar dosis útiles y rutas para la administración en seres humanos.

La eficacia terapéutica y la toxicidad (por ejemplo, DE_{50} - la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población y DL_{50} - la dosis letal para el 50 % de la población) de un anticuerpo se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o en animales experimentales. La proporción de efectos tóxicos frente a efectos terapéuticos de la dosis es el índice terapéutico y se puede expresar como la proporción, DL_{50}/DE_{50} . Los datos obtenidos de estudios animales se pueden usar en la formación de un intervalo de dosificación para uso humano. La dosificación contenida en tales composiciones puede estar en un intervalo de concentraciones en circulación que incluyen la DE_{50} con poca o nada de toxicidad. Las dosificaciones varían en este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada, de la sensibilidad del paciente y de la ruta de administración.

La dosificación exacta se puede determinar por el experto, a la luz de los factores relacionados con el paciente que requiere el tratamiento. La dosificación y la administración se pueden ajustar para proporcionar niveles suficientes del anticuerpo o para mantener el efecto deseado. Los factores que se pueden tener en cuenta incluyen la gravedad del estado de la enfermedad, la salud general del sujeto, la edad, el peso y el género del sujeto, la dieta, el tiempo y la frecuencia de administración, la(s) combinación(es) de fármacos, las sensibilidades de reacción y la tolerancia/respuesta a la terapia. Las dosificaciones eficaces *in vivo* de un anticuerpo están en el intervalo de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 500 µg/kg de peso corporal del paciente.

El modo de administración de composiciones farmacéuticas que contienen el anticuerpo de la presente invención puede ser cualquier ruta adecuada que suministre el anticuerpo al hospedador. Como ejemplo, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser útiles para la administración parenteral (por ejemplo, administración subcutánea, intramuscular, intravenosa o intranasal).

La descripción anterior describe de manera general la presente invención. Se puede obtener un entendimiento más completo mediante la referencia a los siguientes ejemplos específicos, que se proporcionan solo con fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Ejemplos

Con el fin de que la presente invención se entienda mejor, se exponen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos se dan solo con fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención de ningún modo. Todas las publicaciones mencionadas en el presente documento se incorporan como referencia en su integridad.

5 *Ejemplo 1: Construcción, expresión y purificación de anticuerpo de tipo Fab*

Los anticuerpos 3E10 y 19G9 reconocen el factor tisular (TF) y el antígeno RG1 asociado a tumor, respectivamente. Estos dos anticuerpos se usaron para construir anticuerpos regulados por proteasa que contienen el enlazador del sitio de proteasa DDDDK (SEQ ID NO: 26) localizado entre los dominios de unión a antígeno y el dominio de la región constante. Específicamente, estos anticuerpos contenían V_L-DDDDK-CL en la cadena ligera y V_H-DDDDK-CH1-Myc-His6 en la cadena pesada, donde el enlazador es escindible mediante enterocinasa y Myc y His6 son marcadores para la detección y la purificación. Las secuencias de ADN para los dos anticuerpos se clonaron en vectores de expresión bacterianos usando tecnologías convencionales de biología molecular y las construcciones se confirmaron mediante secuenciación de ADN. Los ejemplos de plásmidos se muestran en las Figuras 8 y 9. El plásmido que contiene cualquiera de 3E10 o 19G9 se expresó y purificó a partir de la cepa bacteriana TG1. Brevemente, una única colonia de bacterias de la cepa TG1 que contiene el plásmido de expresión de anticuerpo se seleccionó y se cultivó durante toda la noche en 8 ml de medio 2xYT en presencia de 34 µg/ml de cloranfenicol y glucosa al 1 %. Un volumen de cultivo (7 ml) se transfirió a 250 ml de medio 2xYT recién preparado que contiene 34 µg/ml de cloranfenicol y glucosa al 0,1 %. Tras 3 horas de incubación, se añadió IPTG 0,5 mM para inducir la expresión de Fab. El cultivo se incubó durante toda la noche a 25 °C. Después de la incubación, el cultivo se centrifugó para sedimentar las células bacterianas y el sedimento se resuspendió en un tampón de lisis Bug Buster® (Novagen, Madison, WI). Tras la centrifugación, el sobrenadante de la lisis bacteriana se filtró y los fragmentos de Fab se purificaron por afinidad a través de una columna Ni-NTA (Qiagen, Valencia, CA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Otros ejemplos de anticuerpos regulados por proteasa también se construyeron usando regiones variables unidas en tándem de 3E10 y 19G9. Estos anticuerpos contenían, por ejemplo, V_L3E10-DDDDK-V_L19G9-CL en la cadena ligera y V_H3E10-DDDDK-V_H19G9-CH1-Myc-His6 en la cadena pesada, donde el enlazador es escindible mediante enterocinasa y Myc y His6 son marcadores para la detección y la purificación. También se construyó una biblioteca de anticuerpos usando las regiones marco (FR), por ejemplo, FR4 de 3E10 y FR1 de 19G9 bien intacta o truncada. Varios tipos de anticuerpos regulados por proteasa se seleccionaron de esta biblioteca. La clonación, expresión y purificación se realizaron como se describe anteriormente.

30 *Ejemplo 2: Clonación y expresión de anticuerpos de tipo IgG*

El vector de expresión pIE_SRGamma_fa contiene ADNc que codifica las regiones constantes de la IgG 1 humana (haplotipo fa) y las cadenas kappa, respectivamente. Se realizó una PCR de solapamiento para enlazar las regiones variables de anticuerpo 3E10 anti-TF y anticuerpo 19G9 anti-RG1. El péptido señal natural de 19G9 se usó para la secreción de los anticuerpos regulados por proteasa. Cuatro ejemplos de enlazadores de péptidos localizados entre las regiones variables de 3E10 y 19G9 son el Enlazador 1: SDDDDK (SEQ ID NO: 1), Enlazador 2: GGGSDDDDK (SEQ ID NO: 2), Enlazador 3: GGGSDDDDKGGGGS (SEQ ID NO: 3), y Enlazador 4: GGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 4). Los cebadores para la amplificación de la región variable de la cadena ligera de los sitios introducidos Hind III y Bsiw I en los extremos 5' y 3' del fragmento de PCR, respectivamente. Los genes de V_L resultantes de la amplificación con PCR se clonaron en el sitio HindIII/Bsiw del pIE_SRGamma1_fa para crear pIE-3E10V_L-enlazador-19G9V_L. Se usó la misma estrategia para clonar en marco fusiones de V_H de 3E10 y 19G9 (incluyendo los enlazadores 1-4) en pIE-3E10V_L-enlazador-19G9V_L. Brevemente, las parejas de cebadores de las regiones variables de 3E10 y 19G9 contenían sitios NotI/ApaI. Los productos de PCR se digirieron con NotI/ApaI y se insertaron aguas arriba de la región CH de pIE-3E10V_H-enlazador-19G9V_H asegurando que las regiones de V_H estaban en marco con la región CH en los respectivos derivados de pIE. Las construcciones finales se verificaron mediante análisis de secuenciación de ADN.

La transfección y la expresión transitoria de los anticuerpos regulados por proteasa se realizaron usando células de mamífero. Aproximadamente 4 x 10⁸ células CHO-S suplementadas con medio CHO-SF se prepararon para la transfección. La transfección se llevó a cabo usando Lipofectamine™ 2000 (Invitrogen, Carlsbad, CA) y 1 mg de plásmido de ADN siguiendo las instrucciones del fabricante. Las células se cultivaron durante tres días tras la transfección, y los medios de cultivo se recolectaron y se filtraron para el aislamiento y purificación de anticuerpos.

Los ejemplos de anticuerpos regulados por proteasas se describen en las Tablas 3-6.

TABLA 3: ANTICUERPOS REGULADOS POR PROTEASA (Tipo 3)	
Anticuerpos regulados por proteasa de tipo Fab	
H1L5	
Cadena ligera	Cadena pesada
<p>DIVLTQPHSVSASPGKTVTISCTRSSGSVA SYYVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNHRPSGVP DRFSGSIDTSSNSASLTI SGLKTEDEADYY CQSYDSNNLVVFGGGTKLTVLGDDDDKLTQ SPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAW YQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSSSL TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 65)</p>	<p>QVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFST DAWMSWVRQAPGKELEWVSSISGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARVLSLTDYYWYGMDVWGQGLT VSASDDDDKEVQLVQSGGGLVQPGGSLR CAGSGFTFSSYVMHWLRQAPGKGLEWVSVI GTGGVTHYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARWGYGSGSYENDAF DIWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKCEF (SEQ ID NO: 66)</p>
H2L1	
Cadena ligera	Cadena pesada
<p>DIVLTQPHSVSASPGKTVTISCTRSSGSVA SYYVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNHRPSGVP DRFSGSIDTSSNSASLTI SGLKTEDEADYY CQSYDSNNLVVFGGGTKLTVLGASDDDDKE IVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSS SYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPD RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ YSSSLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLT SKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO: 67)</p>	<p>QVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFST DAWMSWVRQAPGKELEWVSSISGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARVLSLTDYYWYGMDVWGQGLT VDDDDKEVQLVQSGGGLVQPGGSLRSCAG SGFTFSSYVMHWLRQAPGKGLEWVSVIGTG GVTHYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMS LRAEDTAVYYCARWGYGSGSYENDAFDI WGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKEPKCEF (SEQ ID NO: 68)</p>
H2L2	
Cadena ligera	Cadena pesada
<p>DIVLTQPHSVSASPGKTVTISCTRSSGSVA SYYVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNHRPSGVP DRFSGSIDTSSNSASLTI SGLKTEDEADYY CQSYDSNNLVVFGGGTKLTVLGDDDDKEIV LTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRF SSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYS SSLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSK ADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C (SEQ ID NO: 69)</p>	<p>QVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFST DAWMSWVRQAPGKELEWVSSISGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARVLSLTDYYWYGMDVWGQGLT VDDDDKEVQLVQSGGGLVQPGGSLRSCAG SGFTFSSYVMHWLRQAPGKGLEWVSVIGTG GVTHYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMS LRAEDTAVYYCARWGYGSGSYENDAFDI WGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKEPKCEF (SEQ ID NO: 70)</p>

(continuación)

TABLA 3: ANTICUERPOS REGULADOS POR PROTEASA (Tipo 3)	
Anticuerpos regulados por proteasa de tipo Fab	
H2L4	
Cadena ligera	Cadena pesada
DIVLTQPHSVSASPGKTVTISCTRSSGSVA SYVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNHRPSGVP DRFSGSIDTSSNSASLTISGLKTEDEADYY CQSYDSNNLVVFGGGTKLTVLGASASDDDD KLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQY SSSLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNMFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDQSKDSTYLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC (SEQ ID NO: 71)	QVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFSFT DAWMSWVRQAPGKELEWVSSISGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARVLSLTDYYWYGMDVWGQGLVLT VDDDDKEVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAG SGFTFSSYVMHWRQAPGKLEWVSVIGTG GVTHYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARWGYGSGSYENDAFDIW GQGTMTVTSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKCEF (SEQ ID NO: 72)
H2L5	
Cadena ligera	Cadena pesada
DIVLTQPHSVSASPGKTVTISCTRSSGSVA SYVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNHRPSGVP DRFSGSIDTSSNSASLTISGLKTEDEADYY CQSYDSNNLVVFGGGTKLTVLGDDDDKLTQ SPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAW YQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSSSL TFGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNMFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDQSKDSTYLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 73)	QVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFSFT DAWMSWVRQAPGKELEWVSSISGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARVLSLTDYYWYGMDVWGQGLVLT VDDDDKEVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAG SGFTFSSYVMHWRQAPGKLEWVSVIGTG GVTHYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARWGYGSGSYENDAFDIW GQGTMTVTSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKCEF (SEQ ID NO: 74)
H2L7	
Cadena ligera	Cadena pesada
DIVLTQPHSVSASPGKTVTISCTRSSGSVA SYVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNHRPSGVP DRFSGSIDTSSNSASLTISGLKTEDEADYY CQSYDSNNLVVFGGGTKLTVLGASDDDDKS PGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWY QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSG SGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSSSL FGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNMFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDQSKDSTYLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 75)	QVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFSFT DAWMSWVRQAPGKELEWVSSISGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARVLSLTDYYWYGMDVWGQGLVLT VDDDDKEVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAG SGFTFSSYVMHWRQAPGKLEWVSVIGTG GVTHYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARWGYGSGSYENDAFDIW GQGTMTVTSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKCEF (SEQ ID NO: 76)
H2L8	
Cadena ligera	Cadena pesada

(continuación)

TABLA 3: ANTICUERPOS REGULADOS POR PROTEASA (Tipo 3)	
Anticuerpos regulados por proteasa de tipo Fab	
<p>DIVLTQPHSVSASPGKTVTISCTRSSGSVA SYYVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNHRPSGVP DRFSGSIDTSSNSASLTISGLKTEDEADYY CQSYDSNNLVVFGGGTKLTVLGDDDDKSPG TLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSSSLTFG GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 77)</p>	<p>QVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFST DAWMSWVRQAPGKELEWVSSI SGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARVLSLTDYYWYGMDVWGQGLVLT VDDDDKEVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAG SGFTFSSYVMHWLRQAPGKGLEWVSVIGTG GVTHYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMN LRAEDTAVYYCARWGYGSGSYENDAFDIW GQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEPKCEF (SEQ ID NO: 78)</p>

TABLA 4: ANTICUERPOS REGULADOS POR PROTEASA (Tipo 3)	
Anticuerpos regulados por proteasa de tipo IgG	
3E10-Enlazador1a-19G9	
Cadena ligera	Cadena pesada
<p>NFMLTQPHSVSASPGKTVTISCTRSSGSVA SYYVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNHRPSGVP DRFSGSIDTSSNSASLTISGLKTEDEADYY CQSYDSNNLVVFGGGTKLTVSDDDDKEIVL TQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRF SGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSS SLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 79)</p>	<p>QVNLRESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFST DAWMSWVRQAPGKELEWVSSI SGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARVLSLTDYYWYGMDVWGQGLVLT VDDDDKEVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAG SGFTFSSYVMHWLRQAPGKGLEWVSVIGTG GVTHYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMN LRAEDTAVYYCARWGYGSGSYENDAFDIW GQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 80)</p>

(continuación)

TABLA 4: ANTICUERPOS REGULADOS POR PROTEASA (Tipo 3)	
Anticuerpos regulados por proteasa de tipo IgG	
3E10-Enlazador1b-19G9	
Cadena ligera	Cadena pesada
<p>NFMLTQPHSVSASPGKTVTISCTRSSGSVA SYYVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNHRPSGVP DRFSGSIDTSSNSASLTISGLKTEDEADYY CQSYDSNNLVVFGGGTKLTVSDDDDKLTQS PGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSG SGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSSSLT FGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 81)</p>	<p>QVNLRESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFSFT DAWMSWVRQAPGKELEWVSSISGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARVLSLTDYYWYGMDVWGQTLVT VDDDDKQSGGGLVQPGGSLRLSCAGSGFTF SSVVMHWLRQAPGKGLEWVSVIGTGGVTHY ADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARWGYGSGSYENDAFDIWGQTM VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHPKPSNTKVDKRVKPKCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO: 82)</p>
3E10-Enlazador1c-19G9	
Cadena ligera	Cadena pesada
<p>NFMLTQPHSVSASPGKTVTISCTRSSGSVA SYYVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNHRPSGVP DRFSGSIDTSSNSASLTISGLKTEDEADYY CQSYDSNNLVVFGGGTKLTVLGASDDDDKLT TQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSS SLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 83)</p>	<p>QVNLRESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFSFT DAWMSWVRQAPGKELEWVSSISGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARVLSLTDYYWYGMDVWGQTLVT VSASDDDDKQSGGGLVQPGGSLRLSCAGSG FTFSSVVMHWLRQAPGKGLEWVSVIGTGGV THYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARWGYGSGSYENDAFDIWGQ GTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO: 84)</p>

TABLA 5: ANTICUERPOS REGULADOS POR PROTEASA (Tipo 4)	
H3L1	
Cadena ligera	Cadena pesada
DIVLTQPHSVSASPGKTVTISCTRSSGSVA SYVVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNHRPSGVP DRFSGSIDTSSNSASLTISGLKTEDEADYY CQSYDSNNLVVFGGGTKLTVLGASDDDDKE IVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSS SYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPD RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ YSSSLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSDKDSTYLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO: 85)	QVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFST DAWMSWVRQAPGKELEWVSSISGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARVLSLTDYYWYGMDVWGQGLVLT VSASDDDDKQSGGGLVQPGGSLRLSCAGSG FTFSSYVMHWLRQAPGKGLEWVSVIGTGGV THYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARWGYGSGSYENDAFDIWGQ GTMVTVSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKEPKCEF (SEQ ID NO: 86)
H3L2	
Cadena ligera	Cadena pesada
DIVLTQPHSVSASPGKTVTISCTRSSGSVA SYVVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNHRPSGVP DRFSGSIDTSSNSASLTISGLKTEDEADYY CQSYDSNNLVVFGGGTKLTVLGDDDDKEIV LTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRF SSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYS SSLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSDKDSTYLSSTLTLTK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C (SEQ ID NO: 87)	QVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFST DAWMSWVRQAPGKELEWVSSISGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARVLSLTDYYWYGMDVWGQGLVLT VSASDDDDKQSGGGLVQPGGSLRLSCAGSG FTFSSYVMHWLRQAPGKGLEWVSVIGTGGV THYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARWGYGSGSYENDAFDIWGQ GTMVTVSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKEPKCEF (SEQ ID NO:88)
H3L4	
Cadena ligera	Cadena pesada
DIVLTQPHSVSASPGKTVTISCTRSSGSVA SYVVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNHRPSGVP DRFSGSIDTSSNSASLTISGLKTEDEADYY CQSYDSNNLVVFGGGTKLTVLGASDDDDKL TQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSS SLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSDKDSTYLSSTLTLTKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 89)	QVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFST DAWMSWVRQAPGKELEWVSSISGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARVLSLTDYYWYGMDVWGQGLVLT VSASDDDDKQSGGGLVQPGGSLRLSCAGSG FTFSSYVMHWLRQAPGKGLEWVSVIGTGGV THYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARWGYGSGSYENDAFDIWGQ GTMVTVSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKEPKCEF (SEQ ID NO: 90)

(continuación)

H3L5	
Cadena ligera	Cadena pesada
<p>DIVLTQPHSVSASPGKTVTISCTRSSGSVA SYYVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNHRPSGVP DRFSGSIDTSSNSASLTI SGLKTEDEADYY CQSYDSNNLVVFGGGTKLTVLGDDDDKLTQ SPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAW YQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSSSL TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYE EKHKVIYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 91)</p>	<p>QVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFSFT DAWMSWVRQAPGKLEWVSSI SGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARVLSLTDYYWYGMVWVWQGT VSASDDDDKQSGGGLVQPGGSLRLSCAGSG FTFSSYVMHWLRQAPGKLEWVSVIGTGGV THYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARWGYGSGSYENDAFDIWGQ GTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKEPKCEF (SEQ ID NO: 92)</p>
H3L7	
Cadena ligera	Cadena pesada
<p>DIVLTQPHSVSASPGKTVTISCTRSSGSVA SYYVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNHRPSGVP DRFSGSIDTSSNSASLTI SGLKTEDEADYY CQSYDSNNLVVFGGGTKLTVLGASDDDDKS PGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSG SGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSSSLT FGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYE KHKVIYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 93)</p>	<p>QVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFSFT DAWMSWVRQAPGKLEWVSSI SGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARVLSLTDYYWYGMVWVWQGT VSASDDDDKQSGGGLVQPGGSLRLSCAGSG FTFSSYVMHWLRQAPGKLEWVSVIGTGGV THYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARWGYGSGSYENDAFDIWGQ GTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKEPKCEF (SEQ ID NO:94)</p>
H1L2	
Cadena ligera	Cadena pesada
<p>DIVLTQPHSVSASPGKTVTISCTRSSGSVA SYYVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNHRPSGVP DRFSGSIDTSSNSASLTI SGLKTEDEADYY CQSYDSNNLVVFGGGTKLTVLGDDDDKEIV LTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRF SSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYS SSLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYE ADYKHKVIYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C (SEQ ID NO: 95)</p>	<p>QVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFSFT DAWMSWVRQAPGKLEWVSSI SGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARVLSLTDYYWYGMVWVWQGT VSASDDDDKEVQLVQSGGGLVQPGGSLRLS CAGSGFTFSSYVMHWLRQAPGKLEWVSVI GTGGVTHYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARWGYGSGSYENDAF DIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKCEF (SEQ ID NO: 96)</p>

(continuación)

H5L1	
Cadena ligera	Cadena pesada
DIVLTQPHSVSASPGKTVTISCTRSSGSVA SYYVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNHRPSGVP DRFSGSIDTSSNSASLTISGLKTEDEADYY CQSYDSNNLVVFGGGTKLTVLGASDDDDKE IVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSS SYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPD RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ YSSSLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO: 97)	QVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFSFT DAWMSWVRQAPGKLEWVSSIISGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARVLSLTDYYWYGMDVWGQGLVLT VSASDDDDKLVQPGGSLRLSCAGSGFTFSS YVMHWLRQAPGKLEWVSVIGTGGVTHYAD SVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCARWGYGSGSYENDAFDIWGQGMVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTRKVDKKEPKCEF (SEQ ID NO: 98)
H5L4	
Cadena ligera	Cadena pesada
DIVLTQPHSVSASPGKTVTISCTRSSGSVA SYYVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNHRPSGVP DRFSGSIDTSSNSASLTISGLKTEDEADYY CQSYDSNNLVVFGGGTKLTVLGASDDDDKL TQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSS SLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 99)	QVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFSFT DAWMSWVRQAPGKLEWVSSIISGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARVLSLTDYYWYGMDVWGQGLVLT VSASDDDDKLVQPGGSLRLSCAGSGFTFSS YVMHWLRQAPGKLEWVSVIGTGGVTHYAD SVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCARWGYGSGSYENDAFDIWGQGMVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTRKVDKKEPKCEF (SEQ ID NO: 100)
H5L7	
Cadena ligera	Cadena pesada
DIVLTQPHSVSASPGKTVTISCTRSSGSVA SYYVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNHRPSGVP DRFSGSIDTSSNSASLTISGLKTEDEADYY CQSYDSNNLVVFGGGTKLTVLGASDDDDKS PGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSG SGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSSSLT FGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDYSLSSLTLLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 101)	QVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFSFT DAWMSWVRQAPGKLEWVSSIISGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARVLSLTDYYWYGMDVWGQGLVLT VSASDDDDKLVQPGGSLRLSCAGSGFTFSS YVMHWLRQAPGKLEWVSVIGTGGVTHYAD SVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCARWGYGSGSYENDAFDIWGQGMVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTRKVDKKEPKCEF (SEQ ID NO: 102)

(continuación)

H5L8	
Cadena ligera	Cadena pesada
DIVLTQPHSVSASPGKTVTISCTRSSGSVA SYVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNHRPSGVP DRFSGSIDTSSNSASLTISGLKTEDEADYY CQSYDSNNLVVFGGGTKLTVLGDDDDKSPG TSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSSSLTFG GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKSDSTYLSSTLTLSKADYEKH KVIYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 103)	QVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFSFT DAWMSWVRQAPGKELEWVSSISGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARVLSLTDYYWYGMDVWGQGLVLT VSASDDDDKLVQPGGSLRLSCAGSGFTFSS YVMHWRQAPGKLEWVSVIGTGGVTHYAD SVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCARWGYGSGSYENDAFDIWGQTMVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKVKVEPKCEF (SEQ ID NO: 104)
H6L1	
Cadena ligera	Cadena pesada
DIVLTQPHSVSASPGKTVTISCTRSSGSVA SYVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNHRPSGVP DRFSGSIDTSSNSASLTISGLKTEDEADYY CQSYDSNNLVVFGGGTKLTVLGASDDDDKE IVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSS SYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPD RFGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ YSSSLTFGGGTVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKSDSTYLSSTLT SKADYEKHKVIYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO: 105)	QVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFSFT DAWMSWVRQAPGKELEWVSSISGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARVLSLTDYYWYGMDVWGQGLVLT VDDDDKLVQPGGSLRLSCAGSGFTFSSYVM HWLRQAPGKLEWVSVIGTGGVTHYADSVK GRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYY CARWGYGSGSYENDAFDIWGQTMVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKVKVEPKCEF (SEQ ID NO: 106)

TABLA 6: ANTICUERPOS REGULADOS POR PROTEASA (Tipo 4)	
H1L5a	
Cadena pesada	Cadena pesada
QVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFSFT DAWMSWVRQAPGKELEWVSSISGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARAAAAAAAAAAAAAAAAWGQGLVLT VSASDDDDKEVQLVQSGGGLVQPGGSLRLS CAGSGFTFSSYVMHWRQAPGKLEWVSVI GTGGVTHYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARWGYGSGSYENDAF DIWGQTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKVKVEPKCEF (SEQ ID NO: 107)	QVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFSFT DAWMSWVRQAPGKELEWVSSISGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARAAAAAAAAAAAAAAAAWGQGLVLT VSASDDDDKEVQLVQSGGGLVQPGGSLRLS CAGSGFTFSSYVMHWRQAPGKLEWVSVI GTGGVTHYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARWGYGSGSYENDAF DIWGQTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKVKVEPKCEF (SEQ ID NO: 108)

(continuación)

H2L1a	
Cadena pesada	Cadena pesada
<p>QVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFSFT DAWMSWVRQAPGKELEWVSSISGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARAAAAAAAAAAAAAAAAWGQGLVT VDDDDKEVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAG SGFTFSSYVMHWLRQAPGKGLEWVSVIGTG GVTHYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARWGYGSGSYENDAFDIW GQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEPKCEF (SEQ ID NO: 109)</p>	<p>QVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFSFT DAWMSWVRQAPGKELEWVSSISGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARAAAAAAAAAAAAAAAAWGQGLVT VDDDDKEVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAG SGFTFSSYVMHWLRQAPGKGLEWVSVIGTG GVTHYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARWGYGSGSYENDAFDIW GQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEPKCEF (SEQ ID NO: 110)</p>
H2L2a	
Cadena pesada	Cadena pesada
<p>QVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFSFT DAWMSWVRQAPGKELEWVSSISGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARAAAAAAAAAAAAAAAAWGQGLVT VDDDDKEVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAG SGFTFSSYVMHWLRQAPGKGLEWVSVIGTG GVTHYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARWGYGSGSYENDAFDIW GQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEPKCEF (SEQ ID NO: 111)</p>	<p>QVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFSFT DAWMSWVRQAPGKELEWVSSISGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARAAAAAAAAAAAAAAAAWGQGLVT VDDDDKEVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAG SGFTFSSYVMHWLRQAPGKGLEWVSVIGTG GVTHYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARWGYGSGSYENDAFDIW GQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEPKCEF (SEQ ID NO: 112)</p>
H2L4a	
Cadena pesada	Cadena pesada
<p>QVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFSFT DAWMSWVRQAPGKELEWVSSISGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARAAAAAAAAAAAAAAAAWGQGLVT VDDDDKEVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAG SGFTFSSYVMHWLRQAPGKGLEWVSVIGTG GVTHYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARWGYGSGSYENDAFDIW GQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEPKCEF (SEQ ID NO: 113)</p>	<p>QVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFSFT DAWMSWVRQAPGKELEWVSSISGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARAAAAAAAAAAAAAAAAWGQGLVT VDDDDKEVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAG SGFTFSSYVMHWLRQAPGKGLEWVSVIGTG GVTHYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARWGYGSGSYENDAFDIW GQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEPKCEF (SEQ ID NO: 114)</p>

(continuación)

H2L5a	
Cadena pesada	Cadena pesada
QVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFSFT DAWMSWVRQAPGKELEWVSSISGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARAAAAAAAAAAAAAAAAWGQGLVT VDDDDKEVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAG SGFTFSSYVMHWLRQAPGKGLEWVSVIGTG GVTHYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARWGYGSGSYENDAFDIW GQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEPKCEF (SEQ ID NO: 115)	QVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFSFT DAWMSWVRQAPGKELEWVSSISGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARAAAAAAAAAAAAAAAAWGQGLVT VDDDDKEVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAG SGFTFSSYVMHWLRQAPGKGLEWVSVIGTG GVTHYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARWGYGSGSYENDAFDIW GQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEPKCEF (SEQ ID NO: 116)
H2L7a	
Cadena pesada	Cadena pesada
QVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFSFT DAWMSWVRQAPGKELEWVSSISGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARAAAAAAAAAAAAAAAAWGQGLVT VDDDDKEVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAG SGFTFSSYVMHWLRQAPGKGLEWVSVIGTG GVTHYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARWGYGSGSYENDAFDIW GQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEPKCEF (SEQ ID NO: 117)	QVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFSFT DAWMSWVRQAPGKELEWVSSISGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARAAAAAAAAAAAAAAAAWGQGLVT VDDDDKEVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAG SGFTFSSYVMHWLRQAPGKGLEWVSVIGTG GVTHYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARWGYGSGSYENDAFDIW GQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEPKCEF (SEQ ID NO: 118)
H2L8a	
Cadena pesada	Cadena pesada
QVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFSFT DAWMSWVRQAPGKELEWVSSISGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARAAAAAAAAAAAAAAAAWGQGLVT VDDDDKEVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAG SGFTFSSYVMHWLRQAPGKGLEWVSVIGTG GVTHYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARWGYGSGSYENDAFDIW GQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEPKCEF (SEQ ID NO: 119)	QVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAASGFSFT DAWMSWVRQAPGKELEWVSSISGSGGSTYY AGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARAAAAAAAAAAAAAAAAWGQGLVT VDDDDKEVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAG SGFTFSSYVMHWLRQAPGKGLEWVSVIGTG GVTHYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARWGYGSGSYENDAFDIW GQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEPKCEF (SEQ ID NO: 120)

Ejemplo 3: ELISA de unión a TF

Se añadió TF biotinilado (1 µg/ml) a placas de 96 pocillos precubiertas con estreptavidina (Pierce Chemical, Rockford, IL) y se incubaron durante 1 hora. Las placas se lavaron después (5x) con PBS que contiene tween-20 al 0,5 %. Las muestras y los controles (diluidos de manera seriada) se añadieron a los pocillos y se incubaron durante 1 hora, seguido de lavados (cinco veces) con PBS que contiene Tween-20 al 0,5 %. La IgG anti-humano conjugada con peroxidasa de rábano picante (HRP) o Fab anti-humano conjugado con HRP se diluyeron en PBS (1:5000) y se añadieron a cada pocillo. Después de una incubación de 1 hora, las placas se lavaron de nuevo. Se añadió rojo de Amplex (10 µg/ml) a cada pocillo, y se leyó la señal usando un lector de placa. Los datos se analizaron usando Softmax (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Los resultados se muestran en la Figura 10.

Ejemplo 4: ELISA de unión a RGI

Las placas de noventa y seis pocillos se recubrieron con RG1 (1 µg/ml) mediante incubación durante toda la noche y las placas se lavaron después (5x) con PBS que contiene Tween-20 al 0,5 %. Las muestras y los controles (diluidos de manera seriada) se añadieron a los pocillos y se incubaron durante 1 hora, seguido de lavados (cinco veces) con PBS que contiene Tween-20 al 0,5 %. La IgG anti-humano conjugada con peroxidasa de rábano picante (HRP) o Fab anti-humano conjugado con HRP se diluyeron en PBS (1:5000) y se añadieron a cada pocillo. Después de una incubación de 1 hora, las placas se lavaron de nuevo. Se añadió rojo de Amplex (10 µg/ml) a cada pocillo, y se leyó la señal usando un lector de placa. Los datos se analizaron usando Softmax (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Los resultados se muestran en la Figura 11.

Ejemplo 5: ELISA de tipo sándwich de unión a antígeno

La actividad de unión a antígeno del anticuerpo regulado por proteasa se midió usando un ELISA de tipo sándwich de unión a antígeno. Las placas de noventa y seis pocillos se recubrieron con RG1 (1 µg/ml) mediante incubación durante toda la noche. Las placas se lavaron después cinco veces con PBS que contiene Tween-20 al 0,5 %. Las muestras de anticuerpo y los controles se digirieron con 30 unidades de enterocinasa durante 16 horas a 37 °C (véase Ejemplo 4). Las muestras de anticuerpos, con o sin digestión con enterocinasa, se diluyeron de manera seriada y se añadieron a los pocillos de las placas de ELISA. Las muestras se incubaron durante una hora, seguido de lavados (cinco veces) con PBS que contiene Tween-20 al 0,5 %. El TF biotinilado (0,1 µg/ml) se añadió a cada pocillo y se incubó durante una hora. La estreptavidina conjugada con peroxidasa de rábano picante (diluida a 1:10000) se añadió después a cada pocillo. Después de una hora de incubación, las placas se lavaron de nuevo. Se añadió rojo de Amplex (10 µg/ml) a cada pocillo, y se leyó la señal usando un lector de placa. Los datos se analizaron usando Softmax® (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Los anticuerpos parentales 3E10,19G9 y el Fab humano policlonal se usaron como controles. La actividad de unión a antígeno de varios ejemplos de anticuerpos regulados por proteasa también se midió usando este ensayo. Los anticuerpos parentales 3E10,19G9 y el Fab humano policlonal se usaron como controles. La Figura 2 muestra la actividad de unión a antígeno de los anticuerpos de tipo Fab regulados por proteasa H2L1, H2L2 y H2L8 (Tipo 3), y H3L1, H3L4 y H5L4 (Tipo 4).

Ejemplo 6. Digestión con enterocinasa de anticuerpos regulados por proteasa

Los anticuerpos regulados por proteasa se digirieron con EnterokinaseMax™, la subunidad catalítica de enterocinasa (Invitrogen, Carlsbad, CA). La concentración de anticuerpos se ajustó a 1-5 µg/ml. Un volumen de anticuerpo (100 µl) se mezcló con 20 µl de tampón EnterokinaseMax™ 10x y 75 µl de agua estéril en un tubo. Se añadió EnterokinaseMax™ (5 µl) a cada muestra y las muestras se incubaron a 37 °C durante 16 horas. Para el grupo de control, se usó un volumen de agua (5 µl).

Ejemplo 7. Transferencias de Western de anticuerpos

Tres anticuerpos de detección se usaron para sondar anticuerpos regulados por proteasa: anticuerpo kappa anti-humano, anticuerpos IgG(H+L) anti-humano y anticuerpos de anti-marcador Myc. Estos anticuerpos de detección se conjugaron con peroxidasa de rábano picante (HRP). Aproximadamente 50 ng de muestras de anticuerpo se mezclaron con tampón de carga que contiene DTT (Invitrogen, Carlsbad, CA) y se puso en ebullición durante 5 min. Las muestras se cargaron después en un gel NuPAGE® con Bis-Tris al 12 % (Invitrogen, Carlsbad, CA), se separaron y se transfirieron en membranas de celulosa. Tras el bloqueo con leche seca al 5 % durante 2 horas, la membrana de nitrocelulosa se incubó con un anticuerpo de detección durante 1,5 horas. La membrana se lavó después en PBS que contiene Tween-20 al 0,5 % y se incubó con SuperSignal West Femto (Pierce Chemical, Rockford, IL), y se expuso a una película de rayos X para su desarrollo. Los resultados se muestran en la Figura 3.

Ejemplo 8: Modelo de cáncer de xenoinjerto subcutáneo

Las células MaTu del xenoinjerto mamario humano se mantuvieron como cultivos adherentes en RPMI suplementado con FBS al 10 %. Los ratones desnudos Ncr (8-12 semanas de vida) se inocularon por vía subcutánea en el flanco derecho con 5 x 10⁶ células en 0,1 ml de matrigel al 80 %/ HBSS al 20 %. Cuando los tumores alcanzaron un tamaño medio de aproximadamente 180 mg (6 días), se inició el tratamiento. Los anticuerpos se administraron i.v. una vez cada cuatro días (Q4Dx3) con una dosis de 10 mg/kg. Los ratones control se tratan con PBS o un anticuerpo monoclonal sin conjugar. Se realizaron exámenes diarios del estado de salud de cada animal. Cada grupo experimental consiste en 10 ratones y el volumen de dosificación fue 0,1 mg/10 g de peso corporal. La longitud y la anchura de cada tumor se midió usando un calibre electrónico 2-3 veces por semana y los pesos tumorales (mg) se calculan basándose en la fórmula de $[\text{longitud (mm)} \times \text{anchura (mm)}]^2/2$. Todos los datos, incluyendo las observaciones diarias, obtenidas a lo largo del estudio se documentaron. La inhibición del crecimiento tumoral (TGI) se calculó como $1-T/C \times 100$, donde T = pesos de tumor finales de un grupo tratado y C = pesos de tumor finales de un grupo control. Los datos demuestran la utilidad terapéutica de anticuerpos para el tratamiento de tumores.

Otras realizaciones de la invención serán evidentes para los expertos en la materia a partir de una consideración de la presente memoria descriptiva o la práctica de la invención desvelada en el presente documento. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren solo como ejemplares, estando el verdadero alcance y espíritu

de la invención indicado por las siguientes reivindicaciones.

LISTADO DE SECUENCIAS

- 5 <110> Bayer Pharma Aktiengesellschaft Wang, Zhuozhi Light, David Liu, Bing
 <120> ANTICUERPOS MONOESPECÍFICOS Y MULTIESPECÍFICOS Y PROCEDIMIENTOS DE USO
 <130> BSP 53661-EP01
- 10 <150> US 60/955.912
 <151> 15-08-2007
 <150> US 60/955.913
 <151> 15-08-2007
- 15 <160> 120
 <170> PatentIn versión 3.5
- 20 <210> 1
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
- 25 <220>
 <223> Enlazador 1
 <400> 1
- 30 **Ser Asp Asp Asp Asp Lys**
1 5
- <210> 2
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
- 35 <220>
 <223> Enlazador 2
- 40 <400> 2
- Gly Gly Gly Gly Ser Asp Asp Asp Asp Lys**
1 5 10
- 45 <210> 3
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
- 50 <220>
 <223> Enlazador 3
 <400> 3
- Gly Gly Gly Gly Ser Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly Gly Gly Ser**
1 5 10 15
- 55 <210> 4
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
- 60

ES 2 628 395 T3

<220>
<223> Enlazador 4

<400> 4

5

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 5
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

10

<220>
<223> Enlazador 5

15

<400> 5

Ile His Pro Val Leu Ser Gly Leu Ser Arg Ile Val Asn Gly Glu Asp
1 5 10 15

Ala Val Pro Gly
20

20

<210> 6
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

25

<220>
<223> Enlazador 6

<400> 6

Val Ala Ala Pro Phe Asp Asp Asp Asp Lys Ile Val Gly Gly Tyr Ile
1 5 10 15

Cys Glu Glu Asn
20

30

<210> 7
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

35

<220>
<223> Enlazador 7

40

<400> 7

Glu Leu Leu Glu Ser Tyr Ile Asp Gly Arg Ile Val Glu Gly Ser Asp
1 5 10 15

Ala Glu Ile Gly
20

45

<210> 8
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

ES 2 628 395 T3

<220>
<223> Enlazador 8

5 <400> 8

Ser Thr Gln Ser Phe Asn Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp
1 5 10 15

Ala Lys Pro Gly
20

10 <210> 9
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

15 <220>
<223> Enlazador 9

<400> 9

Pro Glu Arg Gly Asp Asn Asn Leu Thr Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu
1 5 10 15

Cys Lys Asp Gly
20

20 <210> 10
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

25 <220>
<223> Enlazador 10

<400> 10

30 Glu Asp Gln Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp Gly Lys Met
1 5 10 15

Thr Arg Arg Gly
20

35 <210> 11
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

40 <220>
<223> Enlazador 11

<400> 11

ES 2 628 395 T3

Lys Arg Asn Ala Ser Lys Pro Gln Gly Arg Ile Val Gly Gly Lys Val
1 5 10 15

Cys Pro Lys Gly
20

5 <210> 12
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Enlazador 12
<400> 12

Ser Val Cys Thr Thr Lys Thr Ser Thr Arg Ile Val Gly Gly Thr Asn
1 5 10 15

Ser Ser Trp Gly
20

15 <210> 13
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> Enlazador 13
<400> 13

Ser Arg Ile Val Gly
1 5

25 <210> 14
<211> 20
<212> PRT
30 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Enlazador 14
35 <400> 14

Gly Ser Leu Val Ser Gly Ser Cys Ser Gln Ile Ile Asn Gly Glu Asp
1 5 10 15

Cys Ser Pro His
20

40 <210> 15
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

45 <220>
<223> Enlazador 15

ES 2 628 395 T3

<400> 15

Ser Arg Ile Ile Asn
1 5

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

10 <220>
<223> Enlazador 16

<400> 16

Asn Lys Leu Val His
1 5

15
20 <210> 17
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Enlazador 17

25 <400> 17

Asp Lys Ile Ile Asp
1 5

30 <210> 18
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

35 <220>
<223> Enlazador 18

<400> 18

Phe Asn Val Leu Gly
1 5

40 <210> 19
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

45 <220>
<223> Enlazador 19

50 <400> 19

Thr Arg Ala Ile Gly
1 5

55 <210> 20
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

ES 2 628 395 T3

<220>
<223> Enlazador 20

<400> 20
5

Thr Arg Leu Asp Pro
1 5

<210> 21
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
10

<220>
<223> Enlazador 21
15

<400> 21

Thr Arg Ile Ile Lys
1 5

<210> 22
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
20

<220>
<223> Enlazador 22
25

<400> 22

Ser Gly Ser Asn Gln
1 5

<210> 23
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
30

<220>
<223> Enlazador 23
35

<400> 23

Ser Lys Val Leu Asn
1 5

<210> 24
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
40

<220>
<223> Enlazador 24
45

<400> 24

Asn Lys Ile Ile Gly
1 5

55

ES 2 628 395 T3

5 <210> 25
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Enlazador 25

<400> 25

Asp Lys Leu Leu Glu
1 5

15 <210> 26
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> Sitio de escisión de enlazador

<400> 26

Asp Asp Asp Asp Lys
1 5

25 <210> 27
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

30 <220>
<223> Sitio de escisión de enlazador

<400> 27

Ile Glu Asp Gly Arg
1 5

35 <210> 28
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

40 <220>
<223> Sitio de escisión de enlazador

<400> 28

Leu Val Pro Arg Gly Ser
1 5

45 <210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

50 <220>
<223> Sitio de escisión de enlazador

<400> 29

ES 2 628 395 T3

Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
1 5

5 <210> 30
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Sitio de escisión de enlace
<400> 30

Leu Glu Val Leu Phe Gln Gly Pro
1 5

15 <210> 31
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> Sitio de escisión de enlazador
<400> 31

Ser Ser Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro
1 5

25 <210> 32
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

30 <220>
<223> Sitio de escisión de enlazador
<400> 32

Lys Gln Leu Arg Val Val Asn Gly
1 5

40 <210> 33
<211> 230
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

45 <220>
<223> Cadena ligera similar a Fab 3E10 Fab
<400> 33

ES 2 628 395 T3

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

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Val Ala Ser Tyr
 20 25 30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val
 35 40 45

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

Gly Ser Ile Asp Thr Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
 65 70 75 80

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

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

Ala Gly Gly Gly Gly Ser Asp Asp Asp Lys Arg Thr Val Ala Ala
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 130 135 140

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 145 150 155 160

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

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 180 185 190

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 195 200 205

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 210 215 220

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230

<211> 233
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

5 <220>
<223> Cadena pesada similar a Fab 3E10

<400> 34

ES 2 628 395 T3

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

<210> 35
 <211> 219

ES 2 628 395 T3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> Cadena ligera similar a Fab 19G9

<400> 35

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Asp Asp Asp Lys
100 105 110

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

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

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

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

10

<210> 36

<211> 231

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> Cadena pesada similar a Fab 19G9

<400> 36

ES 2 628 395 T3

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

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

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

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

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

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

Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Asp Asp Asp Asp Lys Ser Ser Ala
 115 120 125

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

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

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

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

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
 195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
 210 215 220

Val Glu Pro Lys Cys Glu Phe
 225 230

<210> 37
 <211> 223
 <212> PRT

ES 2 628 395 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cadena ligera similar a IgG 3E10

5

<400> 37

```

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Ala Ser Pro Gly Lys
1           5           10           15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Val Ala Ser Tyr
20           25           30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val
35           40           45

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

Gly Ser Ile Asp Thr Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65           70           75           80

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

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

Gln Ser Asp Asp Asp Asp Lys Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu
115          120          125

Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val
130          135          140

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

Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser
165          170          175

Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr
180          185          190

Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His
195          200          205

Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210          215          220

```

ES 2 628 395 T3

<210> 38
<211> 457
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

5

<220>
<223> Cadena pesada similar a IgG 3E10

10

<400> 38

ES 2 628 395 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Leu Ser Leu Thr Asp Tyr Tyr Trp Tyr Gly Met Asp Val
 100 105 110

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

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

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

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

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

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
 195 200 205

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

ES 2 628 395 T3

<210> 39
<211> 220
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

5

<220>
<223> Cadena pesada similar a IgG 19G9

10

<400> 39

ES 2 628 395 T3

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

<210> 40
 <211> 460
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Cadena pesada similar a IgG 19G9

ES 2 628 395 T3

<400> 40

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

ES 2 628 395 T3

Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 225 230 235 240
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 245 250 255
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 260 265 270
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 275 280 285
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 290 295 300
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 305 310 315 320
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 325 330 335
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 340 345 350
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 355 360 365
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 370 375 380
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 385 390 395 400
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 405 410 415
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 420 425 430
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 435 440 445
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210> 41
 <211> 333
 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cadena ligera H1L1

5

<400> 41

ES 2 628 395 T3

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

ES 2 628 395 T3

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
245 250 255

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
260 265 270

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
275 280 285

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
290 295 300

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
305 310 315 320

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
325 330

<210> 42
<211> 357
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

5

<220>
<223> Cadena pesada H1L1

10

<400> 42

ES 2 628 395 T3

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

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

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

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

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

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

 Ala Arg Val Leu Ser Leu Thr Asp Tyr Tyr Trp Tyr Gly Met Asp Val
 100 105 110

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

ES 2 628 395 T3

Lys Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
 130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
 145 150 155 160

Tyr Val Met His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 165 170 175

Val Ser Val Ile Gly Thr Gly Gly Val Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
 180 185 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 210 215 220

Ala Arg Trp Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Asn Asp Ala Phe
 225 230 235 240

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 245 250 255

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 260 265 270

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 275 280 285

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 290 295 300

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 305 310 315 320

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 325 330 335

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
 340 345 350

Pro Lys Cys Glu Phe
 355

<210> 43
 <211> 330

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

5 <220>
<223> Cadena ligera H1L4

<400> 43

ES 2 628 395 T3

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

ES 2 628 395 T3

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 245 250 255

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 260 265 270

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 275 280 285

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 290 295 300

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 305 310 315 320

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 325 330

5 <210> 44
 <211> 357
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Cadena pesada H1L4

<400> 44

ES 2 628 395 T3

Lys Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
 130 135 140
 Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
 145 150 155 160
 Tyr Val Met His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 165 170 175
 Val Ser Val Ile Gly Thr Gly Gly Val Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
 180 185 190
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 195 200 205
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 210 215 220
 Ala Arg Trp Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Asn Asp Ala Phe
 225 230 235 240
 Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 245 250 255
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 260 265 270
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 275 280 285
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 290 295 300
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 305 310 315 320
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 325 330 335
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
 340 345 350
 Pro Lys Cys Glu Phe
 355

<210> 45
 <211> 327

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

5 <220>
<223> Cadena ligera H1L7

<400> 45

ES 2 628 395 T3

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

ES 2 628 395 T3

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 245 250 255

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 260 265 270

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 275 280 285

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 290 295 300

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 305 310 315 320

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 325

<210> 46
 <211> 357
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cadena pesada H1L7

<400> 46

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Leu Ser Leu Thr Asp Tyr Tyr Trp Tyr Gly Met Asp Val
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ser Asp Asp Asp Asp

ES 2 628 395 T3

	115		120		125														
Lys	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly				
	130					135					140								
Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Gly	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser				
	145				150					155					160				
Tyr	Val	Met	His	Trp	Leu	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp				
				165					170					175					
Val	Ser	Val	Ile	Gly	Thr	Gly	Gly	Val	Thr	His	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val				
			180					185					190						
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr				
		195					200					205							
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys				
	210					215					220								
Ala	Arg	Trp	Gly	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Gly	Ser	Tyr	Glu	Asn	Asp	Ala	Phe				
	225				230					235					240				
Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr				
				245					250					255					
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser				
			260				265						270						
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu				
		275					280					285							
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His				
	290					295					300								
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser				
	305				310					315					320				
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys				
				325					330					335					
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu				
			340					345					350						
Pro	Lys	Cys	Glu	Phe															
		355																	

<210> 47
<211> 331
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

5

<220>
<223> Cadena ligera H4L2

10

<400> 47

ES 2 628 395 T3

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

ES 2 628 395 T3

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Asp Asp Asp Asp Lys Gln Ser
 115 120 125

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
 130 135 140

Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met His Trp Leu Arg Gln
 145 150 155 160

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Gly Thr Gly Gly
 165 170 175

Val Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
 180 185 190

Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
 195 200 205

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly Tyr Tyr Gly Ser
 210 215 220

Gly Ser Tyr Glu Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
 225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 245 250 255

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 260 265 270

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 275 280 285

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 290 295 300

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 305 310 315 320

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 325 330 335

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Cys Glu Phe
 340 345

<210> 49
 <211> 328
 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cadena ligera H4L5

5

<400> 49

ES 2 628 395 T3

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

ES 2 628 395 T3

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
245 250 255

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
260 265 270

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
275 280 285

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
290 295 300

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
305 310 315 320

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
325

<210> 50
<211> 349
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

5

<220>
<223> Cadena pesada H4L5

10

<400> 50

ES 2 628 395 T3

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
 130 135 140

Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met His Trp Leu Arg Gln
 145 150 155 160

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Gly Thr Gly Gly
 165 170 175

Val Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
 180 185 190

Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
 195 200 205

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly Tyr Tyr Gly Ser
 210 215 220

Gly Ser Tyr Glu Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
 225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 245 250 255

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 260 265 270

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 275 280 285

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 290 295 300

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 305 310 315 320

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 325 330 335

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Cys Glu Phe
 340 345

<210> 51
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> H4L7

<400> 51

ES 2 628 395 T3

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

ES 2 628 395 T3

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
260 265 270

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
275 280 285

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
290 295 300

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
305 310 315 320

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
325

- 5 <210> 52
- <211> 349
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial

- 10 <220>
- <223> Cadena pesada H4L7

- <400> 52

ES 2 628 395 T3

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

ES 2 628 395 T3

Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met His Trp Leu Arg Gln
 145 150 155 160

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Gly Thr Gly Gly
 165 170 175

Val Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
 180 185 190

Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
 195 200 205

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly Tyr Tyr Gly Ser
 210 215 220

Gly Ser Tyr Glu Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
 225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 245 250 255

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 260 265 270

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 275 280 285

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 290 295 300

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 305 310 315 320

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 325 330 335

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Cys Glu Phe
 340 345

<210> 53
 <211> 328
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Cadena ligera H5L5

10

<400> 53

ES 2 628 395 T3

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

ES 2 628 395 T3

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

ES 2 628 395 T3

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
275 280 285

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
290 295 300

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
305 310 315 320

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
325

- 5 <210> 54
- <211> 347
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial

- 10 <220>
- <223> Cadena pesada H5L5

- <400> 54

ES 2 628 395 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Leu Ser Leu Thr Asp Tyr Tyr Trp Tyr Gly Met Asp Val
 100 105 110

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

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

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met His Trp Leu Arg Gln Ala Pro

ES 2 628 395 T3

```

145                150                155                160

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Gly Thr Gly Gly Val Thr
      165                170                175

His Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
      180                185                190

Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
      195                200                205

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser
      210                215                220

Tyr Glu Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
      225                230                235

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
      245                250                255

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
      260                265                270

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
      275                280                285

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
      290                295                300

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
      305                310                315

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
      325                330                335

Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Cys Glu Phe
      340                345

```

5 <210> 55
 <211> 333
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> 3E10-Enlazador1- Cadena ligera 19G9

<400> 55

```

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Ala Ser Pro Gly Lys
 1          5          10          15

```

ES 2 628 395 T3

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

ES 2 628 395 T3

275

280

285

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
290 295 300

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
305 310 315 320

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
325 330

<210> 56

<211> 583

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> 3E10-Enlazador1-Cadena pesada 19G9

<400> 56

ES 2 628 395 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Leu Ser Leu Thr Asp Tyr Tyr Trp Tyr Gly Met Asp Val
 100 105 110

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

Lys Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
 130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
 145 150 155 160

ES 2 628 395 T3

Tyr Val Met His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 165 170 175
 Val Ser Val Ile Gly Thr Gly Gly Val Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
 180 185 190
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 195 200 205
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 210 215 220
 Ala Arg Trp Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Asn Asp Ala Phe
 225 230 235 240
 Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 245 250 255
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 260 265 270
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 275 280 285
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 290 295 300
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 305 310 315 320
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 325 330 335
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
 340 345 350
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 355 360 365
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 370 375 380
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 385 390 395 400
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 405 410 415
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

ES 2 628 395 T3

```

                420                425                430

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
    435                440                445

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
    450                455                460

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    465                470                475

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
    485                490                495

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
    500                505                510

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
    515                520                525

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
    530                535                540

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
    545                550                555

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
    565                570                575

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    580

```

<210> 57
 <211> 337
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> 3E10-Enlazador2-Cadena ligera 19G9

<400> 57

ES 2 628 395 T3

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Ala Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Val Ala Ser Tyr
 20 25 30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val
 35 40 45

ES 2 628 395 T3

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

Gly Ser Ile Asp Thr Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

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

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

Ala Gly Gly Gly Gly Ser Asp Asp Asp Asp Lys Glu Ile Val Leu Thr
115 120 125

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
130 135 140

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
145 150 155 160

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser
165 170 175

Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
180 185 190

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
195 200 205

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Ser Leu Thr Phe Gly Gly Gly
210 215 220

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

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
245 250 255

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
260 265 270

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
275 280 285

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
290 295 300

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr

ES 2 628 395 T3

Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Gly Thr Gly Gly Val Thr His Tyr
 180 185 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
 195 200 205

Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
 210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Glu
 225 230 235 240

Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
 245 250 255

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
 260 265 270

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
 275 280 285

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
 290 295 300

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
 305 310 315 320

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
 325 330 335

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
 340 345 350

Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 355 360 365

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 370 375 380

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 385 390 395 400

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 405 410 415

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 420 425 430

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

ES 2 628 395 T3

Gly Ser Ile Asp Thr Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

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

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

Ala Gly Gly Gly Gly Ser Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
130 135 140

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
145 150 155 160

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
165 170 175

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
180 185 190

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
195 200 205

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Ser Leu
210 215 220

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
245 250 255

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
260 265 270

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
275 280 285

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
290 295 300

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
305 310 315 320

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

ES 2 628 395 T3

325

330

335

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340

5

<210> 60
<211> 592
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

10

<220>
<223> 3E10-Enlazador3-Cadena ligera 19G9
<400> 60

ES 2 628 395 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Leu Ser Leu Thr Asp Tyr Tyr Trp Tyr Gly Met Asp Val
 100 105 110

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

Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln
 130 135 140

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
 145 150 155 160

Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met His Trp Leu Arg
 165 170 175

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Gly Thr Gly
 180 185 190

ES 2 628 395 T3

Gly Val Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
 195 200 205

Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
 210 215 220

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly Tyr Tyr Gly
 225 230 235 240

Ser Gly Ser Tyr Glu Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
 245 250 255

Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 260 265 270

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 275 280 285

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 290 295 300

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 305 310 315 320

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 325 330 335

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 340 345 350

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 355 360 365

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 370 375 380

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 385 390 395 400

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 405 410 415

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 420 425 430

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 435 440 445

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

ES 2 628 395 T3

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

<210> 61
 <211> 342
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> 3E10-Enlazador4-Cadena ligera 19G9

10

<400> 61

ES 2 628 395 T3

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

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

Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
130 135 140

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
145 150 155 160

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
165 170 175

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
180 185 190

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
195 200 205

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Ser Leu
210 215 220

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
245 250 255

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
260 265 270

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
275 280 285

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
290 295 300

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
305 310 315 320

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

340

ES 2 628 395 T3

<210> 62
 <211> 592
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> 3E10-Enlazador4-Cadena pesada 19G9

10

<400> 62

```

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Leu Ser Leu Thr Asp Tyr Tyr Trp Tyr Gly Met Asp Val
 100          105          110

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

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln
 130          135          140

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
 145          150          155          160

Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met His Trp Leu Arg
 165          170          175

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Gly Thr Gly
 180          185          190

Gly Val Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
 195          200          205
    
```

ES 2 628 395 T3

Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
 210 215 220
 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly Tyr Tyr Gly
 225 230 235 240
 Ser Gly Ser Tyr Glu Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
 245 250 255
 Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 260 265 270
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 275 280 285
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 290 295 300
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 305 310 315 320
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 325 330 335
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 340 345 350
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 355 360 365
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 370 375 380
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 385 390 395 400
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 405 410 415
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 420 425 430
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 435 440 445
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 450 455 460
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

ES 2 628 395 T3

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

ES 2 628 395 T3

Asn Asn Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110
 Ala Ser Asp Asp Asp Asp Lys Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly
 115 120 125
 Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
 130 135 140
 Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 145 150 155 160
 Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 165 170 175
 Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 180 185 190
 Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
 195 200 205
 Gln Gln Tyr Ser Ser Ser Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
 210 215 220
 Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
 225 230 235 240
 Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
 245 250 255
 Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
 260 265 270
 Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
 275 280 285
 Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
 290 295 300
 Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
 305 310 315 320
 Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Ala
 325 330

<210> 64
 <211> 357
 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> 3E10-Enlazador1-Cadena pesada Fab 19G9

5

<400> 64

ES 2 628 395 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Leu Ser Leu Thr Asp Tyr Tyr Trp Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

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

Lys Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
145 150 155 160

Tyr Val Met His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Ser Val Ile Gly Thr Gly Gly Val Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
180 185 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Arg Trp Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Asn Asp Ala Phe
225 230 235 240

ES 2 628 395 T3

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 245 250 255
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 260 265 270
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 275 280 285
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 290 295 300
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 305 310 315 320
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 325 330 335
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
 340 345 350
 Pro Lys Ser Glu Phe
 355

<210> 65
 <211> 328
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Cadena ligera H1L5

10

<400> 65

ES 2 628 395 T3

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

ES 2 628 395 T3

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

Asp Asp Asp Asp Lys Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser
 115 120 125

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

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
 145 150 155 160

Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg
 165 170 175

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg
 180 185 190

Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser
 195 200 205

Ser Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
 210 215 220

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
 225 230 235 240

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
 245 250 255

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
 260 265 270

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
 275 280 285

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
 290 295 300

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
 305 310 315 320

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 325

<210> 66
 <211> 357
 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cadena pesada H1L5

5

<400> 66

ES 2 628 395 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Leu Ser Leu Thr Asp Tyr Tyr Trp Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

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

Lys Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
145 150 155 160

Tyr Val Met His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Ser Val Ile Gly Thr Gly Gly Val Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
180 185 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Arg Trp Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Asn Asp Ala Phe
225 230 235 240

ES 2 628 395 T3

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 245 250 255

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 260 265 270

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 275 280 285

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 290 295 300

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 305 310 315 320

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 325 330 335

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
 340 345 350

Pro Lys Cys Glu Phe
 355

- <210> 67
- <211> 333
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial
- <220>
- 10 <223> Cadena ligera H2L1
- <400> 67

ES 2 628 395 T3

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

ES 2 628 395 T3

Asn Asn Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110
 Ala Ser Asp Asp Asp Asp Lys Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly
 115 120 125
 Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
 130 135 140
 Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 145 150 155 160
 Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 165 170 175
 Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 180 185 190
 Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
 195 200 205
 Gln Gln Tyr Ser Ser Ser Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
 210 215 220
 Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
 225 230 235 240
 Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
 245 250 255
 Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
 260 265 270
 Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
 275 280 285
 Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
 290 295 300
 Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
 305 310 315 320
 Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 325 330

<210> 68
 <211> 354
 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cadena pesada H2L1

5

<400> 68

ES 2 628 395 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Leu Ser Leu Thr Asp Tyr Tyr Trp Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Asp Asp Asp Asp Lys Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met
145 150 155 160

His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val
165 170 175

Ile Gly Thr Gly Gly Val Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met
195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp
210 215 220

Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp
225 230 235 240

ES 2 628 395 T3

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 245 250 255

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 260 265 270

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 275 280 285

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 290 295 300

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 305 310 315 320

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 325 330 335

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Cys
 340 345 350

Glu Phe

<210> 69
 <211> 331
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cadena ligera H2L2

<400> 69

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

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Val Ala Ser Tyr
 20 25 30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val
 35 40 45

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

Gly Ser Ile Asp Thr Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
 65 70 75 80

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser

ES 2 628 395 T3

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

<210> 70
<211> 354
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

5

<220>
<223> Cadena pesada H2L2

10

<400> 70

ES 2 628 395 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Leu Ser Leu Thr Asp Tyr Tyr Trp Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Asp Asp Asp Asp Lys Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met
145 150 155 160

His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val
165 170 175

Ile Gly Thr Gly Gly Val Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met
195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp
210 215 220

Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp

ES 2 628 395 T3

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

<210> 72
<211> 354
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

5

<220>
<223> Cadena pesada H2L4

10

<400> 72

ES 2 628 395 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Leu Ser Leu Thr Asp Tyr Tyr Trp Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Asp Asp Asp Asp Lys Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met
145 150 155 160

His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val
165 170 175

Ile Gly Thr Gly Gly Val Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met
195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp
210 215 220

ES 2 628 395 T3

Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp
 225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 245 250 255

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 260 265 270

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 275 280 285

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 290 295 300

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 305 310 315 320

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 325 330 335

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Cys
 340 345 350

Glu Phe

<210> 73
 <211> 328
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Cadena ligera H2L5

10

<400> 73

ES 2 628 395 T3

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

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Val Ala Ser Tyr
 20 25 30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val
 35 40 45

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

Gly Ser Ile Asp Thr Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

ES 2 628 395 T3

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

<210> 74
<211> 354
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

5

<220>
<223> Cadena pesada H2L5

10

<400> 74

ES 2 628 395 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Leu Ser Leu Thr Asp Tyr Tyr Trp Tyr Gly Met Asp Val
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Asp Asp Asp Asp Lys Glu Val
 115 120 125

Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
 130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met
 145 150 155 160

His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val
 165 170 175

Ile Gly Thr Gly Gly Val Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
 180 185 190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met
 195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp
 210 215 220

ES 2 628 395 T3

Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp
 225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 245 250 255

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 260 265 270

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 275 280 285

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 290 295 300

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 305 310 315 320

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 325 330 335

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Cys
 340 345 350

Glu Phe

<210> 75
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Cadena ligera H2L7

10

<400> 75

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

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Val Ala Ser Tyr
 20 25 30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val
 35 40 45

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

Gly Ser Ile Asp Thr Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
 65 70 75 80

ES 2 628 395 T3

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

<210> 76
<211> 354
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

5

<220>
<223> Cadena pesada H2L7

10

<400> 76

ES 2 628 395 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Leu Ser Leu Thr Asp Tyr Tyr Trp Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Asp Asp Asp Asp Lys Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met
145 150 155 160

His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val
165 170 175

Ile Gly Thr Gly Gly Val Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met
195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp
210 215 220

ES 2 628 395 T3

Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
245 250 255

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
260 265 270

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
275 280 285

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
290 295 300

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
305 310 315 320

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
325 330 335

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Cys
340 345 350

Glu Phe

<210> 77
<211> 325
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
10 <223> Cadena ligera H2L8

<400> 77

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

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Val Ala Ser Tyr
20 25 30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val
35 40 45

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

Gly Ser Ile Asp Thr Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly

ES 2 628 395 T3

65					70													80
Leu	Lys	Thr	Glu	Asp 85	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr 90	Cys	Gln	Ser	Tyr	Asp 95	Ser			
Asn	Asn	Leu	Val 100	Val	Phe	Gly	Gly	Gly 105	Thr	Lys	Leu	Thr	Val 110	Leu	Gly			
Asp	Asp	Asp 115	Asp	Lys	Ser	Pro	Gly 120	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro 125	Gly	Glu			
Arg	Ala 130	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg 135	Ala	Ser	Gln	Ser	Val 140	Ser	Ser	Ser	Tyr			
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln 150	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala 155	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile 160			
Tyr	Gly	Ala	Ser	Ser 165	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile 170	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser 175	Gly			
Ser	Gly	Ser	Gly 180	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu 185	Thr	Ile	Ser	Arg	Leu 190	Glu	Pro			
Glu	Asp	Phe 195	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys 200	Gln	Gln	Tyr	Ser	Ser 205	Ser	Leu	Thr			
Phe	Gly 210	Gly	Gly	Thr	Lys	Val 215	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr 220	Val	Ala	Ala	Pro			
Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro 230	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln 235	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr 240			
Ala	Ser	Val	Val	Cys 245	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe 250	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala 255	Lys			
Val	Gln	Trp	Lys 260	Val	Asp	Asn	Ala	Leu 265	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser 270	Gln	Glu			
Ser	Val	Thr 275	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys 280	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser 285	Leu	Ser	Ser			
Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala 295	Asp	Tyr	Glu	Lys	His 300	Lys	Val	Tyr	Ala			
Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln 310	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro 315	Val	Thr	Lys	Ser	Phe 320			
Asn	Arg	Gly	Glu	Cys 325														

<210> 78
<211> 354
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

5

<220>
<223> Cadena pesada H2L8

10

<400> 78

ES 2 628 395 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Leu Ser Leu Thr Asp Tyr Tyr Trp Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Asp Asp Asp Asp Lys Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met
145 150 155 160

His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val
165 170 175

Ile Gly Thr Gly Gly Val Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met
195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp

ES 2 628 395 T3

210						215										220
Gly	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Gly	Ser	Tyr	Glu	Asn	Asp	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	
225					230					235					240	
Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	
				245					250					255		
Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	
			260					265					270			
Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	
		275					280					285				
Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	
	290					295					300					
Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	
305						310					315				320	
Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	
				325					330					335		
His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Cys	
			340					345					350			

Glu Phe

<210> 79
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> 3E10-Enlazador1a-Cadena ligera 19G9

10

<400> 79

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

ES 2 628 395 T3

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

ES 2 628 395 T3

<210> 80
 <211> 580
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> 3E10-Enlazador1a-Cadena pesada 19G9

10

<400> 80

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

ES 2 628 395 T3

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp
 210 215 220
 Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp
 225 230 235 240
 Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 245 250 255
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 260 265 270
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 275 280 285
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 290 295 300
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 305 310 315 320
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 325 330 335
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
 340 345 350
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 355 360 365
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 370 375 380
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 385 390 395 400
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 405 410 415
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 420 425 430
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 435 440 445
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 450 455 460
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

ES 2 628 395 T3

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

- <210> 81
- <211> 327
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial
- <220>
- <223> 3E10-Enlazador1b-Cadena ligera 19G9
- <400> 81

5

10

ES 2 628 395 T3

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

ES 2 628 395 T3

Asn Asn Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Ser Asp
 100 105 110
 Asp Asp Asp Lys Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
 115 120 125
 Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser
 130 135 140
 Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
 145 150 155 160
 Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
 165 170 175
 Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
 180 185 190
 Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Ser
 195 200 205
 Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
 210 215 220
 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 225 230 235 240
 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 245 250 255
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 260 265 270
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 275 280 285
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 290 295 300
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 305 310 315 320
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 325

<210> 82
 <211> 575
 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> 3E10-Enlazador1b-Cadena pesada 19G9

5

<400> 82

ES 2 628 395 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Leu Ser Leu Thr Asp Tyr Tyr Trp Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Asp Asp Asp Asp Lys Gln Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
130 135 140

Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met His Trp Leu Arg Gln
145 150 155 160

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Gly Thr Gly Gly
165 170 175

Val Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
180 185 190

Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
195 200 205

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly Tyr Tyr Gly Ser
210 215 220

Gly Ser Tyr Glu Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
225 230 235 240

ES 2 628 395 T3

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
245 250 255

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
260 265 270

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
275 280 285

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
290 295 300

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
305 310 315 320

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
325 330 335

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
340 345 350

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
355 360 365

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
370 375 380

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
385 390 395 400

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
405 410 415

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
420 425 430

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
435 440 445

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
450 455 460

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
465 470 475 480

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
485 490 495

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

ES 2 628 395 T3

			500						505							510
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	
			515				520									525
Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	
	530					535					540					
Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	
545					550					555					560	
His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys		
				565					570					575		

<210> 83

<211> 330

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> 3E10-Enlazador1c-Cadena ligera 19G9

<400> 83

ES 2 628 395 T3

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

ES 2 628 395 T3

Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 145 150 155 160

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro
 165 170 175

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 180 185 190

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
 195 200 205

Ser Ser Ser Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 225 230 235 240

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 245 250 255

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 260 265 270

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 275 280 285

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 290 295 300

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 305 310 315 320

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 325 330

<210> 84
 <211> 578
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> 3E10-Enlazador1c-Cadena pesada 19G9

<400> 84

ES 2 628 395 T3

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

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

ES 2 628 395 T3

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

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

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

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

Ala Arg Val Leu Ser Leu Thr Asp Tyr Tyr Trp Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

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

Lys Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met His Trp
145 150 155 160

Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Gly
165 170 175

Thr Gly Gly Val Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
180 185 190

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
195 200 205

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly Tyr
210 215 220

Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
245 250 255

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
260 265 270

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
275 280 285

ES 2 628 395 T3

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 290 295 300
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 305 310 315 320
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 325 330 335
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 340 345 350
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 355 360 365
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 370 375 380
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 385 390 395 400
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 405 410 415
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 420 425 430
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 435 440 445
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 450 455 460
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 465 470 475 480
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 485 490 495
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 500 505 510
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 515 520 525
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 530 535 540
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

ES 2 628 395 T3

545 550 555 560

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
565 575 575

Gly Lys

<210> 85
<211> 333
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Cadena ligera H3L1

<400> 85

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

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Val Ala Ser Tyr
20 25 30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val
35 40 45

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

Gly Ser Ile Asp Thr Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

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

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

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

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
130 135 140

Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
165 170 175

ES 2 628 395 T3

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 180 185 190

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
 195 200 205

Gln Gln Tyr Ser Ser Ser Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
 210 215 220

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
 225 230 235 240

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
 245 250 255

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
 260 265 270

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
 275 280 285

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
 290 295 300

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
 305 310 315 320

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 325 330

- <210> 86
- <211> 352
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial
- <220>
- <223> Cadena pesada H3L1
- <400> 86

ES 2 628 395 T3

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

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

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

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

ES 2 628 395 T3

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

ES 2 628 395 T3

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
325 330 335

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Cys Glu Phe
340 345 350

5 <210> 87
<211> 331
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Cadena ligera H3L2
<400> 87

ES 2 628 395 T3

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

ES 2 628 395 T3

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 195 200 205

Tyr Ser Ser Ser Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 210 215 220

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 225 230 235 240

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 245 250 255

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 260 265 270

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 275 280 285

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 290 295 300

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 305 310 315 320

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 325 330

<210> 88
 <211> 352
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Cadena pesada H3L2

10

<400> 88

ES 2 628 395 T3

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

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

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

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

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

ES 2 628 395 T3

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

ES 2 628 395 T3

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Cys Glu Phe
340 345 350

- 5 <210> 89
- <211> 330
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial

- 10 <220>
- <223> Cadena ligera H3L4

- <400> 89

ES 2 628 395 T3

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

ES 2 628 395 T3

Ser Ser Ser Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 225 230 235 240

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 245 250 255

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 260 265 270

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 275 280 285

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 290 295 300

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 305 310 315 320

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 325 330

<210> 90
 <211> 352
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Cadena pesada H3L4

10

<400> 90

ES 2 628 395 T3

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

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

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

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

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

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

ES 2 628 395 T3

				85						90				95			
Ala	Arg	Val	Leu	Ser	Leu	Thr	Asp	Tyr	Tyr	Trp	Tyr	Gly	Met	Asp	Val		
			100					105					110				
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ala	Ser	Asp	Asp	Asp	Asp		
		115					120					125					
Lys	Gln	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu		
	130					135					140						
Ser	Cys	Ala	Gly	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Val	Met	His	Trp		
145					150					155					160		
Leu	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ser	Val	Ile	Gly		
				165					170					175			
Thr	Gly	Gly	Val	Thr	His	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr		
			180					185					190				
Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser		
		195					200					205					
Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Trp	Gly	Tyr		
	210					215					220						
Tyr	Gly	Ser	Gly	Ser	Tyr	Glu	Asn	Asp	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln		
225					230					235				240			
Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val		
				245					250					255			
Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala		
			260				265						270				
Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser		
		275					280					285					
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val		
	290					295					300						
Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro		
305					310					315					320		
Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys		
				325					330					335			
Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Cys	Glu	Phe		
			340					345					350				

<210> 91
<211> 328
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

5

<220>
<223> Cadena ligera H3L5

10

<400> 91

ES 2 628 395 T3

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

ES 2 628 395 T3

210		215		220											
Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys
225					230					235					240
Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg
				245					250					255	
Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn
			260					265					270		
Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser
		275					280					285			
Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys
	290					295					300				
Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr
305					310					315					320
Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys								
				325											

- <210> 92
- <211> 352
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial

- <220>
- 10 <223> Cadena pesada H3L5

- <400> 92

ES 2 628 395 T3

Ala Arg Val Leu Ser Leu Thr Asp Tyr Tyr Trp Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

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

Lys Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met His Trp
145 150 155 160

Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Gly
165 170 175

Thr Gly Gly Val Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
180 185 190

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
195 200 205

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly Tyr
210 215 220

Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
245 250 255

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
260 265 270

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
275 280 285

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
290 295 300

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
305 310 315 320

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
325 330 335

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Cys Glu Phe
340 345 350

<210> 93
<211> 327
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

5

<220>
<223> Cadena ligera H3L7

10

<400> 93

ES 2 628 395 T3

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

ES 2 628 395 T3

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 225 230 235 240

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 245 250 255

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 260 265 270

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 275 280 285

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 290 295 300

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 305 310 315 320

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 325

- <210> 94
- <211> 352
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial
- <220>
- <223> Cadena pesada H3L7
- <400> 94

ES 2 628 395 T3

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

ES 2 628 395 T3

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

Lys Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met His Trp
145 150 155 160

Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Gly
165 170 175

Thr Gly Gly Val Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
180 185 190

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
195 200 205

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly Tyr
210 215 220

Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
245 250 255

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
260 265 270

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
275 280 285

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
290 295 300

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
305 310 315 320

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
325 330 335

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Cys Glu Phe
340 345 350

<210> 95
<211> 331
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cadena ligera H1L2

5

<400> 95

ES 2 628 395 T3

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

ES 2 628 395 T3

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 245 250 255

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 260 265 270

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 275 280 285

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 290 295 300

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 305 310 315 320

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 325 330

<210> 96
 <211> 357
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Cadena pesada H1L2

10

<400> 96

ES 2 628 395 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Leu Ser Leu Thr Asp Tyr Tyr Trp Tyr Gly Met Asp Val
 100 105 110

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

ES 2 628 395 T3

Lys Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
 130 135 140
 Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
 145 150 155 160
 Tyr Val Met His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 165 170 175
 Val Ser Val Ile Gly Thr Gly Gly Val Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
 180 185 190
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 195 200 205
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 210 215 220
 Ala Arg Trp Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Asn Asp Ala Phe
 225 230 235 240
 Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 245 250 255
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 260 265 270
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 275 280 285
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 290 295 300
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 305 310 315 320
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 325 330 335
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
 340 345 350
 Pro Lys Cys Glu Phe
 355

<210> 97
 <211> 333

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

5 <220>
<223> Cadena ligera H5L1

<400> 97

ES 2 628 395 T3

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

ES 2 628 395 T3

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
 245 250 255
 Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
 260 265 270
 Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
 275 280 285
 Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
 290 295 300
 Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
 305 310 315 320
 Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 325 330

5 <210> 98
 <211> 347
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Cadena pesada H5L1
 <400> 98

ES 2 628 395 T3

	115		120		125												
Lys	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Gly	Ser		
	130					135					140						
Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Val	Met	His	Trp	Leu	Arg	Gln	Ala	Pro		
145					150					155					160		
Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ser	Val	Ile	Gly	Thr	Gly	Gly	Val	Thr		
				165					170					175			
His	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn		
			180					185					190				
Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp		
		195					200					205					
Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Trp	Gly	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Gly	Ser		
	210					215					220						
Tyr	Glu	Asn	Asp	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr		
225					230					235					240		
Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro		
				245					250					255			
Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val		
			260					265					270				
Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala		
		275					280					285					
Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly		
	290					295					300						
Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly		
305					310					315					320		
Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys		
				325					330					335			
Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Cys	Glu	Phe							
			340					345									

<210> 99
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cadena ligera H5L4

<400> 99

5

ES 2 628 395 T3

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

ES 2 628 395 T3

				245						250						255
Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	
			260					265					270			
Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	
		275					280					285				
Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	
	290					295					300					
His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	
305					310					315					320	
Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys							
				325					330							

5 <210> 100
 <211> 347
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Cadena pesada H5L4

<400> 100

ES 2 628 395 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Leu Ser Leu Thr Asp Tyr Tyr Trp Tyr Gly Met Asp Val
 100 105 110

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

ES 2 628 395 T3

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

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met His Trp Leu Arg Gln Ala Pro
 145 150 155 160

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Gly Thr Gly Gly Val Thr
 165 170 175

His Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
 180 185 190

Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
 195 200 205

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser
 210 215 220

Tyr Glu Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
 225 230 235 240

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 245 250 255

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 260 265 270

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 275 280 285

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 290 295 300

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
 305 310 315 320

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 325 330 335

Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Cys Glu Phe
 340 345

<210> 101
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Cadena ligera H5L7

<400> 101

ES 2 628 395 T3

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

ES 2 628 395 T3

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
260 265 270

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
275 280 285

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
290 295 300

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
305 310 315 320

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
325

<210> 102
<211> 347
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

5

<220>
<223> Cadena pesada H5L7

10

<400> 102

ES 2 628 395 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Leu Ser Leu Thr Asp Tyr Tyr Trp Tyr Gly Met Asp Val
 100 105 110

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

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

ES 2 628 395 T3

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met His Trp Leu Arg Gln Ala Pro
 145 150 155 160

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Gly Thr Gly Gly Val Thr
 165 170 175

His Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
 180 185 190

Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
 195 200 205

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser
 210 215 220

Tyr Glu Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
 225 230 235 240

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 245 250 255

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 260 265 270

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 275 280 285

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 290 295 300

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
 305 310 315 320

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 325 330 335

Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Cys Glu Phe
 340 345

<210> 103
 <211> 325
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Cadena ligera H5L8

10

<400> 103

ES 2 628 395 T3

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

ES 2 628 395 T3

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Val Ala Ser Tyr
 20 25 30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val
 35 40 45

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

Gly Ser Ile Asp Thr Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
 65 70 75 80

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

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

Asp Asp Asp Asp Lys Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu
 115 120 125

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
 130 135 140

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 145 150 155 160

Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 165 170 175

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
 180 185 190

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Ser Leu Thr
 195 200 205

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 210 215 220

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

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 245 250 255

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 260 265 270

ES 2 628 395 T3

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
275 280 285

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
290 295 300

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
305 310 315 320

Asn Arg Gly Glu Cys
325

- <210> 104
- <211> 347
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial

- <220>
- 10 <223> Cadena pesada H5L8

- <400> 104

ES 2 628 395 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Leu Ser Leu Thr Asp Tyr Tyr Trp Tyr Gly Met Asp Val
 100 105 110

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

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

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met His Trp Leu Arg Gln Ala Pro
 145 150 155 160

ES 2 628 395 T3

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Gly Thr Gly Gly Val Thr
 165 170 175

His Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
 180 185 190

Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
 195 200 205

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser
 210 215 220

Tyr Glu Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
 225 230 235 240

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 245 250 255

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 260 265 270

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 275 280 285

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 290 295 300

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
 305 310 315 320

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 325 330 335

Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Cys Glu Phe
 340 345

<210> 105
 <211> 333
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cadena ligera H6L1

<400> 105

5

10

ES 2 628 395 T3

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

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

ES 2 628 395 T3

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
 290 295 300

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
 305 310 315 320

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 325 330

<210> 106
 <211> 344
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Cadena pesada H6L1

10

<400> 106

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Leu Ser Leu Thr Asp Tyr Tyr Trp Tyr Gly Met Asp Val
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Asp Asp Asp Asp Lys Leu Val
 115 120 125

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

Phe Ser Ser Tyr Val Met His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
 145 150 155 160

Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Gly Thr Gly Gly Val Thr His Tyr Ala

ES 2 628 395 T3

				165					170					175			
Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn		
			180					185					190				
Ser	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val		
		195					200					205					
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Trp	Gly	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Gly	Ser	Tyr	Glu	Asn		
	210					215					220						
Asp	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser		
225					230					235						240	
Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys		
				245					250						255		
Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr		
			260					265					270				
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser		
		275					280					285					
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser		
	290					295					300						
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr		
305					310					315					320		
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys		
			325						330					335			
Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Cys	Glu	Phe										
				340													

<210> 107
 <211> 357
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cadena pesada H1L5a

<400> 107

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

ES 2 628 395 T3

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

ES 2 628 395 T3

290

295

300

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
305 310 315 320

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
325 330 335

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
340 345 350

Pro Lys Cys Glu Phe
355

<210> 108

<211> 357

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Cadena pesada H1L5a

<400> 108

ES 2 628 395 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
 100 105 110

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

Lys Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
 130 135 140

ES 2 628 395 T3

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
 145 150 155 160

Tyr Val Met His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 165 170 175

Val Ser Val Ile Gly Thr Gly Gly Val Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
 180 185 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 210 215 220

Ala Arg Trp Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Asn Asp Ala Phe
 225 230 235 240

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 245 250 255

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 260 265 270

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 275 280 285

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 290 295 300

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 305 310 315 320

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 325 330 335

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
 340 345 350

Pro Lys Cys Glu Phe
 355

<210> 109
 <211> 354
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Cadena pesada H2L1a

10

<400> 109

ES 2 628 395 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Asp Asp Asp Asp Lys Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met
145 150 155 160

His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val
165 170 175

Ile Gly Thr Gly Gly Val Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met
195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp
210 215 220

Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
245 250 255

ES 2 628 395 T3

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 260 265 270

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 275 280 285

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 290 295 300

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 305 310 315 320

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 325 330 335

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Cys
 340 345 350

Glu Phe

<210> 110
 <211> 354
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cadena pesada H2L1a

<400> 110

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
 100 105 110

ES 2 628 395 T3

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Asp Asp Asp Asp Lys Glu Val
 115 120 125
 Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
 130 135 140
 Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met
 145 150 155 160
 His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val
 165 170 175
 Ile Gly Thr Gly Gly Val Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
 180 185 190
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met
 195 200 205
 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp
 210 215 220
 Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp
 225 230 235 240
 Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 245 250 255
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 260 265 270
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 275 280 285
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 290 295 300
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 305 310 315 320
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 325 330 335
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Cys
 340 345 350
 Glu Phe

ES 2 628 395 T3

<210> 111
 <211> 354
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Cadena pesada H2L2a

10

<400> 111

```

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
100          105          110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Asp Asp Asp Asp Lys Glu Val
115          120          125

Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
130          135          140

Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met
145          150          155          160

His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val
165          170          175

Ile Gly Thr Gly Gly Val Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
180          185          190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met
195          200          205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp
210          215          220
    
```

ES 2 628 395 T3

Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp
 225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 245 250 255

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 260 265 270

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 275 280 285

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 290 295 300

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 305 310 315 320

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 325 330 335

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Cys
 340 345 350

Glu Phe

<210> 112
 <211> 354
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cadena pesada H2L2a

<400> 112

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

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

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

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

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

ES 2 628 395 T3

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

ES 2 628 395 T3

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Cys
 340 345 350

Glu Phe

<210> 113
 <211> 354
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Cadena pesada H2L4a

 <400> 113

5

10

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

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

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

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

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

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

 Ala Arg Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
 100 105 110

 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Asp Asp Asp Asp Lys Glu Val
 115 120 125

 Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
 130 135 140

 Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met
 145 150 155 160

 His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val
 165 170 175

 Ile Gly Thr Gly Gly Val Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
 180 185 190

ES 2 628 395 T3

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met
 195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp
 210 215 220

Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp
 225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 245 250 255

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 260 265 270

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 275 280 285

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 290 295 300

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 305 310 315 320

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 325 330 335

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Cys
 340 345 350

Glu Phe

<210> 114
 <211> 354
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cadena pesada H2L4a

<400> 114

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

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

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

ES 2 628 395 T3

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
305 310 315 320

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
325 330 335

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Cys
340 345 350

Glu Phe

<210> 115
<211> 354
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Cadena pesada H2L5a

<400> 115

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Asp Asp Asp Asp Lys Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
130 135 140

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

ES 2 628 395 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Asp Asp Asp Asp Lys Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met
145 150 155 160

His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val
165 170 175

Ile Gly Thr Gly Gly Val Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met
195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp
210 215 220

Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
245 250 255

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

ES 2 628 395 T3

	260		265		270														
Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr				
		275					280					285							
Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro				
	290					295					300								
Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr				
305					310					315					320				
Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn				
				325					330					335					
His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Cys				
			340					345					350						

Glu Phe

<210> 117
 <211> 354
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Cadena pesada H2L7a

10

<400> 117

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

ES 2 628 395 T3

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Asp Asp Asp Asp Lys Glu Val
 115 120 125
 Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
 130 135 140
 Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met
 145 150 155 160
 His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val
 165 170 175
 Ile Gly Thr Gly Gly Val Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
 180 185 190
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met
 195 200 205
 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp
 210 215 220
 Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp
 225 230 235 240
 Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 245 250 255
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 260 265 270
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 275 280 285
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 290 295 300
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 305 310 315 320
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 325 330 335
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Cys
 340 345 350
 Glu Phe

ES 2 628 395 T3

<210> 118
 <211> 354
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Cadena pesada H2L7a

10

<400> 118

```

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
100         105         110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Asp Asp Asp Asp Lys Glu Val
115         120         125

Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
130         135         140

Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met
145         150         155         160

His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val
165         170         175

Ile Gly Thr Gly Gly Val Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
180         185         190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met
195         200         205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp
210         215         220
    
```


ES 2 628 395 T3

Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp
 225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 245 250 255

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 260 265 270

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 275 280 285

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 290 295 300

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 305 310 315 320

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 325 330 335

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Cys
 340 345 350

Glu Phe

<210> 119
 <211> 354
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cadena pesada H2L8a

<400> 119

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

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

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

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

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

ES 2 628 395 T3

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

ES 2 628 395 T3

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Cys
 340 345 350

Glu Phe

<210> 120
 <211> 354
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cadena pesada H2L8a

<400> 120

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Asp Asp Asp Asp Lys Glu Val
 115 120 125

Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
 130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met
 145 150 155 160

His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val
 165 170 175

Ile Gly Thr Gly Gly Val Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
 180 185 190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met
 195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp
 210 215 220

Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp
 225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 245 250 255

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 260 265 270

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 275 280 285

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 290 295 300

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 305 310 315 320

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 325 330 335

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Cys
 340 345 350

Glu Phe

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un anticuerpo regulado por proteasa que comprende un sitio de escisión con proteasa en un enlazador localizado entre un dominio variable y un dominio no funcional del anticuerpo en N-terminal, en el que el anticuerpo regulado por proteasa solo puede unirse a un antígeno después de la activación por proteasa que permite la eliminación del dominio no funcional del anticuerpo en N-terminal.
2. El anticuerpo de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo es del tipo Fab o del tipo IgG.
3. El anticuerpo de la reivindicación 1 o 2, en el que los sitios de escisión con proteasa se seleccionan del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1-32.
- 10 4. El anticuerpo de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho anticuerpo se conjuga con un agente terapéutico o citotóxico.
- 15 5. El anticuerpo de la reivindicación 4, en el que dicho anticuerpo se conjuga con un agente seleccionado del grupo que consiste en monometilauristatina-E (MMAE), aplidin, azaribina, anastrozol, azacitidina, bleomicina, bortezomib, briostatina-1, busulfán, calicheamicina, camptotecina, 10-hidroxicamptotecina, carmustina, celebex, clorambucilo, cisplatino, irinotecán (CPT-11), SN-38, carboplatino, cladribina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, docetaxel, dactinomicina, daunomicina glucurónido, daunorrubicina, dexametasona, dietilestilbestrol, doxorubicina, doxorubicina glucurónido, epirubicina glucurónido, etinil estradiol, estramustina, etopósido, etopósido glucurónido, fosfato de etopósido, floxuridina (FUdR), 3',5'-O-dioleoil-FudR (FUdR-dO), fludarabina, flutamida, fluorouracilo, flouximesterona, gemcitabina, caproato de hidroxiprogesterona, hidroxurea, Idarrubicina, ifosfamida, L-asparaginasa, leucovorina, lomustina, mecloretamina, acetato de medroprogesterona, acetato de megestrol, melfalano, mercaptopurina, 6-mercaptopurina, metotrexato, mitoxantrona, mitramicina, mitomicina, mitotano, fenilbutirato, prednisona, procarbazona, paclitaxel, pentostatina, PSI-341, semustina, streptozocina, tamoxifeno, taxanos, taxol, propionato de testosterona, talidomida, tioguanina, tiotepa, tenipósido, topotecán, mostaza de uracilo, velcade, vinblastina, vinorelbina, vincristina, ricina, abrina, ribonucleasa, onconasa, rapLR1, DNasa I, enterotoxina A estafilocócica, proteína antivírica de hierba carmín, gelonina, toxina de difteria, exotoxina de Pseudomonas y endotoxina de Pseudomonas.
- 20 6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 en combinación con uno o más agentes farmacéuticos.
- 30 8. Uso de un anticuerpo de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo de enfermedades que consisten en cáncer, enfermedades infecciosas y enfermedades autoinmunitarias.
9. Un anticuerpo de las reivindicaciones 1 a 5 como un medicamento.
- 35 10. Un anticuerpo de las reivindicaciones 1 a 5 como un medicamento para el tratamiento de cáncer, enfermedades infecciosas y enfermedades autoinmunitarias.
11. Un kit que comprende un anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
12. El kit de la reivindicación 11, que además comprende soluciones para suspender o fijar las células, marcadores detectables, soluciones para hacer a un polipéptido susceptible de unirse a un anticuerpo, soluciones para lisar células y/o soluciones para la purificación de polipéptidos.

40

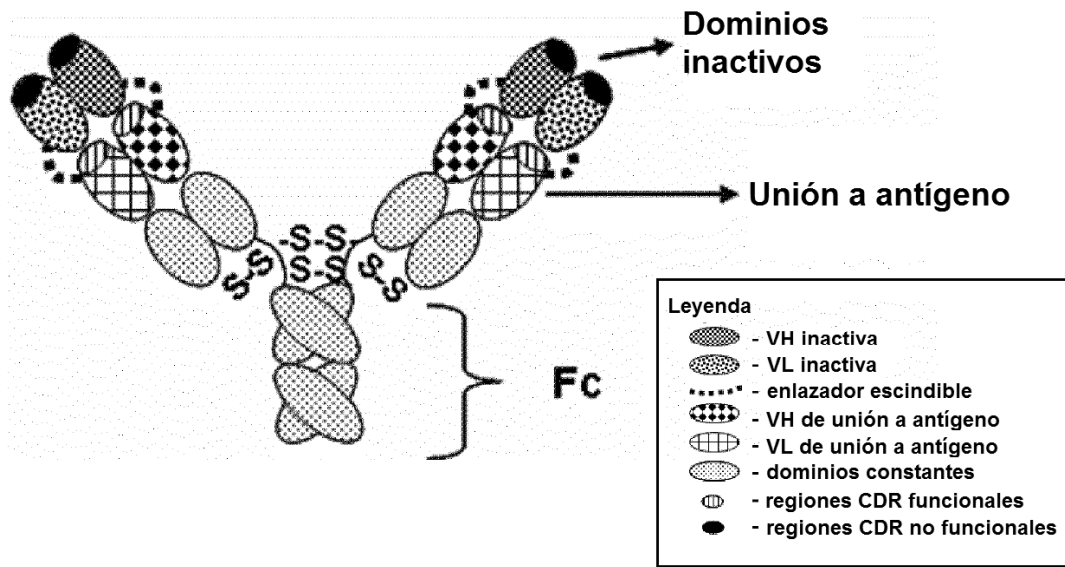


FIG. 1

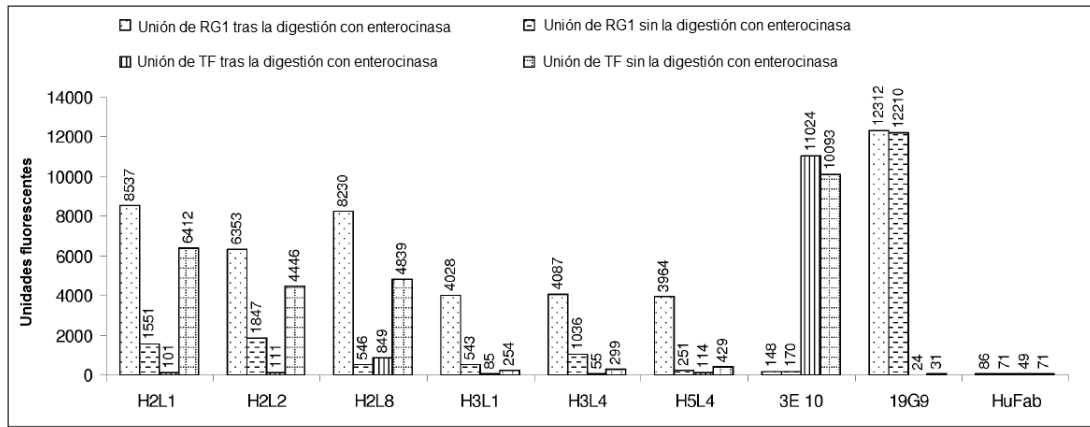


FIG. 2

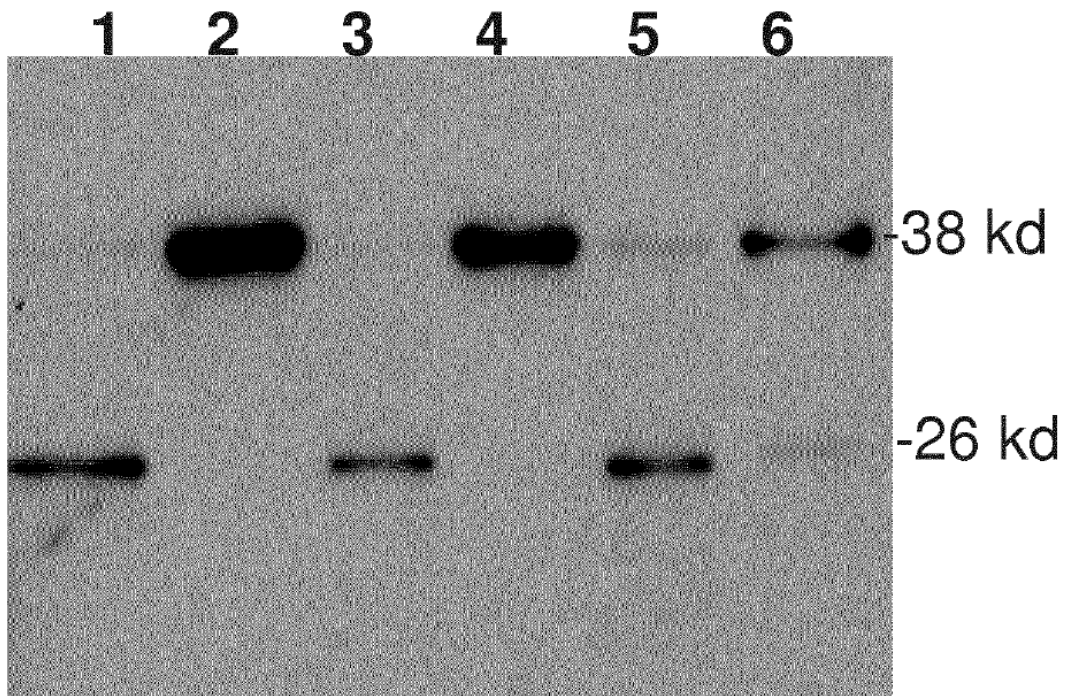


FIG. 3