

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 926**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.11.2009 PCT/IB2009/055391**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.06.2010 WO10061359**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.11.2009 E 09775304 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017 EP 2370096**

54 Título: **Combinaciones antitumorales que contienen citarabina y anticuerpos que reconocen específicamente CD38**

30 Prioridad:
28.11.2008 EP 08291118

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.10.2017

73 Titular/es:
**SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:
**LEJEUNE, PASCALE y
VRIGNAUD, PATRICIA**

74 Agente/Representante:
SALVA FERRER, Joan

ES 2 638 926 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

Combinaciones antitumorales que contienen citarabina y anticuerpos que reconocen específicamente CD38

5 **[0001]** La presente invención se describe en las reivindicaciones 1-19 y se refiere a combinaciones de anticuerpos monoclonales dirigidos contra CD38 y citarabina que son terapéuticamente útiles en el tratamiento de enfermedades neoplásicas.

10 **[0002]** CD38 es una glicoproteína transmembrana de tipo II de 45 kD con un largo dominio extracelular C-terminal y un corto dominio citoplásmico N-terminal. La proteína CD38 es una ectoenzima bifuncional que puede catalizar la conversión de NAD⁺ en ADP-ribosa cíclica (cADPR) y también hidrolizar cADPR en ADP-ribosa. CD38 se regula por incremento y se ha implicado en muchos tumores malignos hematopoyéticos.

15 **[0003]** Los anticuerpos monoclonales 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31, y 38SB39, que reconocen específicamente CD38, se describen en la solicitud PCT WO2008/047242. Dichos anticuerpos anti-CD38 son capaces de matar las células CD38⁺ mediante tres mecanismos citotóxicos diferentes, la inducción de la apoptosis, la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) y la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). Además, estos anticuerpos son capaces de inducir directamente la apoptosis de células CD38⁺, incluso sin la presencia de células del estroma o citoquinas derivadas del estroma. La citarabina es un agente anti-metabólico utilizado en quimioterapia. Todavía hay una necesidad de nuevos y eficaces medicamentos para el tratamiento del cáncer.

20 **[0004]** Ahora se ha encontrado, y para esta invención, que la eficacia de los anticuerpos anti-CD38 humanizados puede mejorarse considerablemente cuando se administra en combinación con al menos una sustancia que es terapéuticamente útil en tratamientos contra el cáncer y tiene un mecanismo idéntico o diferente del de los anticuerpos anti-CD38 humanizados y que está limitado en la presente invención a la citarabina.

25 **[0005]** El término "anticuerpo" se usa en el presente documento en el sentido más amplio y cubre específicamente anticuerpos monoclonales (incluyendo los anticuerpos monoclonales de longitud completa) de cualquier isotipo, tal como IgG, IgM, IgA, IgD e IgE, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos, anticuerpos quiméricos y fragmentos de anticuerpos. Un anticuerpo IgG típico está compuesto de dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas que se unen mediante enlaces disulfuro. Cada cadena pesada y ligera contiene una región constante y una región variable. Cada región variable contiene tres segmentos denominados "regiones determinantes de complementariedad" ("CDR") o "regiones hipervariables", que son principalmente responsables de la unión a un epítipo de un antígeno. Se les hace referencia generalmente como CDR1, CDR2, y CDR3, numeradas secuencialmente desde el extremo N-terminal. Las porciones más altamente conservadas de las regiones variables fuera de las CDR se denominan las "regiones armazón".

30 **[0006]** Como se usa en este documento, "V_H" o "VH" se refiere a la región variable de una cadena pesada de inmunoglobulina de un anticuerpo, incluyendo la cadena pesada de un fragmento Fv, scFv, dsFv, Fab, Fab' o F(ab')₂. La referencia a "V_L" o "VL" se refiere a la región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina de un anticuerpo, incluyendo la cadena ligera de un fragmento Fv, scFv, dsFv, Fab, Fab' o F(ab')₂.

35 **[0007]** El anticuerpo 38SB13 comprende al menos una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en SEQ ID NO: 50 y al menos una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en SEQ ID NO: 38, comprendiendo dicha cadena pesada tres CDR secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOS: 1, 2, y 3, y comprendiendo dicha cadena ligera que comprende tres CDR secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOS: 4, 5, y 6.

40 **[0008]** El anticuerpo 38SB18 comprende al menos una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en SEQ ID NO: 52 y al menos una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en SEQ ID NO: 40, comprendiendo dicha cadena pesada tres CDR secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOS: 7, 8, y 9, y comprendiendo dicha cadena ligera que comprende tres CDR secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOS: 10, 11, y 12.

45 **[0009]** El anticuerpo 38SB19 comprende al menos una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en SEQ ID NO: 54 y al menos una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en SEQ ID NO: 42, comprendiendo dicha cadena pesada tres CDR secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOS: 13, 14, y 15, y comprendiendo dicha cadena ligera que comprende tres CDR secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOS: 16, 17, y 18.

50 **[0010]** El anticuerpo 38SB30 comprende al menos una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en SEQ ID NO: 56 y al menos una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en SEQ ID NO: 44, comprendiendo dicha cadena pesada tres CDR secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOS: 19, 20, y 21, y comprendiendo dicha cadena ligera que comprende tres CDR secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOS: 22, 23, y 24.

[0011] El anticuerpo 38SB31 comprende al menos una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en SEQ ID NO: 58 y al menos una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en SEQ ID NO: 46, comprendiendo dicha cadena pesada tres CDR secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOS: 25, 26, y 27, y comprendiendo dicha cadena ligera que comprende tres CDR secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOS: 28, 29, y 30.

[0012] El anticuerpo 38SB39 comprende al menos una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en SEQ ID NO: 60 y al menos una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en SEQ ID NO: 48, comprendiendo dicha cadena pesada tres CDR secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOS: 31, 32 y 33, y comprendiendo dicha cadena ligera que comprende tres CDR secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOS: 34, 35 y 36.

[0013] Las líneas celulares de hibridoma que producen los anticuerpos anti-CD38 murinos 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 y 38SB39 se han depositado en la American Type Culture Collection (10801 University Bid, Manassas, VA, 20110-2209, EE.UU.), el 21 de junio de 2006, bajo los números de depósito PTA-7667, PTA-7669, PTA-7670, PTA-7666, PTA-7668 y PTA-7671, respectivamente (tal como se describe en el documento WO 2008/047242).

[0014] El término "anticuerpo humanizado", como se usa en el presente documento, se refiere a un anticuerpo quimérico que contiene una secuencia mínima derivada de inmunoglobulina no humana. El objetivo de la humanización es una reducción en la inmunogenicidad de un anticuerpo xenogénico, tal como un anticuerpo murino, para su introducción en un ser humano, mientras se mantiene toda la afinidad de unión a antígeno y la especificidad del anticuerpo. Los anticuerpos humanizados, o anticuerpos adaptados para el no rechazo por otros mamíferos, se pueden producir usando varias tecnologías, tales como el "resurfacing" (acondicionamiento de la superficie) y el injerto de CDR. Tal como se utiliza en el presente documento, la tecnología de "resurfacing" utiliza una combinación de modelaje molecular, análisis estadístico y mutagénesis para alterar las superficies no CDR de las regiones variables de anticuerpos para asemejarse a las superficies de anticuerpos conocidos del huésped diana. La tecnología de injerto de CDR implica la sustitución de las regiones determinantes de complementariedad de, por ejemplo, un anticuerpo de ratón, en un dominio de armazón humano, por ejemplo, véase el documento WO 92/22653. Los anticuerpos quiméricos humanizados tienen preferiblemente regiones constantes y regiones variables distintas de las regiones determinantes de complementariedad (CDR) derivadas sustancialmente o exclusivamente de las regiones de anticuerpos humanos correspondientes y las CDR derivadas sustancialmente o exclusivamente de un mamífero distinto de un ser humano.

[0015] Las estrategias y procedimientos para el "resurfacing" de anticuerpos, y otros procedimientos para reducir la inmunogenicidad de los anticuerpos dentro de un huésped diferente, se dan a conocer en la patente de Estados Unidos 5.639.641, que se incorpora aquí en su totalidad por referencia. Los anticuerpos pueden humanizarse usando una variedad de otras técnicas que incluyen el injerto de CDR (EP 0 239 400; WO 91/09967; patentes de Estados Unidos Nos. 5.530.101 y 5.585.089), "veneering" o "resurfacing" (EP 0 592 106; EP 0 519 596; Padlan EA, 1991, Molecular Immunology 28: (4/5): 489-498; Studnicka G.M. et al, 1994, Protein Engineering, 7 (6): 805-814; Roguska M.A. et al, 1994, PNAS, 91: 969-973), barajado de cadenas (Patente de Estados Unidos No. 5.565.332) y la identificación de residuos flexibles (PCT/US2008/074381). Los anticuerpos humanos pueden producirse mediante una variedad de procedimientos conocidos en la técnica incluyendo procedimientos de expresión en fagos. Véase también las patentes de Estados Unidos. Nos. 4.444.887, 4.716.111, 5.545.806, y 5.814.318; y números de publicación de solicitud internacional de patente WO 98/46645, WO 98/50433, WO 98/24893, WO 98/16654, WO 96/34096, WO 96/33735, y WO 91/10741 (dichas referencias incorporadas por referencia en su totalidad).

[0016] Los anticuerpos anti-CD38 de la combinación farmacéutica de la presente invención son anticuerpos humanizados que reconocen CD38 y matan células CD38⁺ por apoptosis, ADCC, y CDC. En una realización adicional, los anticuerpos humanizados de la invención son capaces de matar dichas células CD38⁺ por apoptosis incluso en ausencia de células del estroma o citoquinas derivadas del estroma.

[0017] Una realización preferida de dicho anticuerpo humanizado tal es un anticuerpo 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31, o 38SB39 humanizado, o un fragmento de unión a epítipo del mismo.

[0018] Las CDR de los anticuerpos 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31, y 38SB39 se identifican mediante modelaje y se han predicho sus estructuras moleculares. Por lo tanto, en una realización, la presente invención proporciona anticuerpos humanizados o un fragmento de unión a epítipo de los mismos que comprenden una o más CDR que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 y 36. En una realización preferida, se proporciona una versión humanizada de 38SB13, que comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 1, 2, y 3, y en la que dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 4, 5, y 6. En otra realización preferida, se proporciona una versión humanizada de 38SB18, que comprende al menos una cadena pesada y al menos una

cadena ligera, en la que dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 7, 8, y 9, y en la que dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 10, 11, y 12. En otra realización preferida, se proporciona una versión humanizada de 38SB19, que comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 13, 14, y 15, y en la que dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 16, 17, y 18. En otra realización preferida, se proporciona una versión humanizada de 38SB30, que comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 19, 20, y 21, y en la que dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 22, 23, y 24. En otra realización preferida, se proporciona una versión humanizada de 38SB31, que comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 25, 26, y 27, y en la que dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 28, 29, y 30. En otra realización preferida, se proporciona una versión humanizada de 38SB39, que comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 31, 32, y 33, y en la que dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad secuencial que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 34, 35, y 36.

[0019] En una realización, la presente invención proporciona anticuerpos humanizados o fragmentos de los mismos que comprenden una V_H que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de SEQ ID NOS: 66 y 72. En una realización preferida, se proporciona un anticuerpo 38SB19 humanizado que comprende una V_H que tiene una secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 66. En otra realización preferida, se proporciona un anticuerpo 38SB31 humanizado que comprende una V_H que tiene una secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 72.

[0020] En otra realización, la presente invención proporciona anticuerpos humanizados o fragmentos de los mismos que comprenden una V_L que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de SEQ ID NOS: 62, 64, 68, y 70. En una realización preferida, se proporciona un anticuerpo 38SB19 humanizado que comprende una V_L que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de SEQ ID NOS: 62 y 64. En otra realización preferida, se proporciona un anticuerpo 38SB31 humanizado que comprende una V_L que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de SEQ ID NOS: 68 y 70.

[0021] Se ha demostrado que cada una de las versiones humanizadas de los anticuerpos 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31, y 38SB39 es particularmente ventajosa como un agente contra el cáncer. La preparación, propiedades físicas y propiedades farmacológicas beneficiosas de los mismos se describen en el documento WO 2008/047242. En general, las dosis utilizadas para el tratamiento de seres humanos, que dependen de factores característicos del sujeto a tratar, están entre 1 y 150 mg/kg administrados por vía oral o entre 1 y 150 mg/kg administrados por vía intravenosa. El arabinósido de citosina o citarabina o araC (nombre de la marca: Aracytin®) es un agente antimetabólico (1β -arabinofuranosilcitosina). La citarabina se convierte rápidamente en trifosfato de arabinósido de citosina, que daña el ADN cuando el ciclo celular está en la fase S (síntesis de ADN). Las células de división rápida, que requieren la replicación del ADN para la mitosis, por tanto, son las más afectadas. La citarabina también inhibe las ADN y ARN polimerasas y las enzimas nucleótido reductasa necesarias para la síntesis de ADN. La citarabina se desamina rápidamente en el cuerpo en el derivado de uracilo inactivo y por lo tanto se administra a menudo mediante infusión intravenosa continua.

[0022] Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-CD38 en combinación con al menos citarabina. Dado que la actividad de los productos depende de las dosis utilizadas, es por tanto posible usar dosis más bajas y aumentar la actividad, a la vez que se disminuyen los fenómenos de toxicidad. La eficacia mejorada de una combinación de acuerdo con la invención puede demostrarse mediante la determinación de la sinergia terapéutica. Una combinación manifiesta sinergia terapéutica si es superior terapéuticamente al mejor agente del estudio usado solo en su dosis máxima tolerada o en su dosis más alta ensayada cuando la toxicidad no se puede alcanzar en las especies animales.

[0023] Esta eficacia puede ser cuantificada, por ejemplo, mediante el \log_{10} muerte de células, que se determina de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\log_{10} \text{ muerte de células} = T - C (\text{días}) / 3,32 \times T_d$$

en la que T-C representa el retraso de crecimiento del tumor, que es la mediana del tiempo en días para los tumores del grupo tratado (T) y los tumores del grupo control (C) para alcanzar un valor predeterminado (1 g por ejemplo), y T_d representa el tiempo en días necesario para que el volumen del tumor se duplique en los animales de control [T.H. Corbett et al, Cancer, 40: 2660-2680 (1977); F.M. Schabel et al., Cancer Drug Development, Part B, Methods in Cancer Research, 17: 3-51, Nueva York, Academic Press Inc. (1979)]. Un producto se considera que es activo si \log_{10} muerte celular es mayor que o igual a 0,7. Un producto se considera que es muy activo si \log_{10} muerte de células es mayor que 2,8.

[0024] La combinación, en la que cada uno de los constituyentes estará presente en una dosis que generalmente no excede su dosis máxima tolerada, manifestará sinergia terapéutica cuando el \log_{10} muerte de células es mayor que el valor de \log_{10} muerte de células del mejor constituyente cuando se administra solo y se utiliza en su dosis máxima tolerada o en su dosis más alta ensayada.

[0025] La eficacia de las combinaciones en tumores sólidos puede determinarse experimentalmente de la siguiente manera:

Los animales sometidos al experimento, generalmente ratones, son injertados subcutáneamente bilateralmente con 30 a 60 mg de un fragmento de tumor en el día 0. Los animales que llevan tumores se asignan al azar en función de su tamaño del tumor antes de ser sometidos a los diversos tratamientos y controles. La quimioterapia comienza cuando los tumores han alcanzado un tamaño predeterminado después del injerto, dependiendo del tipo de tumor, y los animales se observan cada día. Los diferentes grupos de animales se pesan diariamente durante el tratamiento hasta que se alcanza la máxima pérdida de peso y se ha producido la posterior recuperación del peso completo. Los grupos se pesan a continuación una o dos veces a la semana hasta el final del ensayo.

Los tumores se miden de 1 a 5 veces a la semana, dependiendo del tiempo de duplicación tumoral, hasta que el tumor alcanza aproximadamente 2 g, o hasta que el animal muere (si esto ocurre antes de que el tumor alcance 2 g). A los animales se les realiza la necropsia inmediatamente después de la eutanasia o la muerte.

[0026] La actividad antitumoral se determina de acuerdo con los diferentes parámetros registrados.

[0027] Los resultados obtenidos con combinaciones de hu38SB19 y citarabina utilizados en sus dosis óptimas se indican a continuación como ejemplos.

[0028] La presente invención también se refiere, por lo tanto, a composiciones farmacéuticas que contienen las combinaciones de acuerdo con la invención.

[0029] Los componentes de los que está compuesta la combinación pueden administrarse simultáneamente, semisimultáneamente, por separado, o espaciados a lo largo de un período de tiempo a fin de obtener la máxima eficacia de la combinación; siendo posible para cada administración que varíe su duración desde una administración rápida a una perfusión continua.

[0030] Como resultado, para los propósitos de la presente invención, las combinaciones no se limitan exclusivamente a aquellas que se obtienen por asociación física de los componentes, sino también a aquellos que permiten una administración separada, que puede ser simultánea o espaciada durante un período de tiempo.

[0031] Las composiciones según la invención son preferentemente composiciones que pueden administrarse parenteralmente. Sin embargo, estas composiciones se pueden administrar por vía oral, por vía subcutánea o por vía intraperitoneal en el caso de terapias regionales localizadas.

[0032] Las composiciones para la administración parental son generalmente soluciones o suspensiones farmacéuticamente aceptables, estériles, que pueden prepararse opcionalmente tal como se requiere en el momento de uso. Para la preparación de soluciones o suspensiones no acuosas, pueden utilizarse aceites vegetales naturales, tales como aceite de oliva, aceite de sésamo o petróleo líquido o ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Las soluciones acuosas estériles pueden consistir en una solución del producto en agua. Las soluciones acuosas son adecuadas para la administración intravenosa siempre que el pH se ajuste apropiadamente y la solución se haga isotónica, por ejemplo con una cantidad suficiente de cloruro sódico o glucosa. La esterilización puede llevarse a cabo por calentamiento o mediante cualquier otro medio que no afecte adversamente a la composición. Las combinaciones también pueden tomar la forma de liposomas o forma de una asociación con portadores, tales como ciclodextrinas o polietilenglicoles.

[0033] Las composiciones para administración oral, subcutánea o intraperitoneal son preferiblemente suspensiones o soluciones acuosas.

[0034] En las combinaciones según la invención, la aplicación de los componentes de las cuales puede ser simultánea, separada o espaciada a lo largo de un período de tiempo, es especialmente ventajosa para la cantidad de anticuerpo anti-CD38 humanizado que representa del 10 al 90% en peso de la combinación, siendo posible que este contenido varíe de acuerdo con la naturaleza de la sustancia asociada, la eficacia buscada y la naturaleza del cáncer a tratar.

5 **[0035]** Las combinaciones de acuerdo con la invención son especialmente útiles en el tratamiento de varios tipos de cánceres, incluyendo (pero no limitado a) los siguientes: carcinomas y adenocarcinomas, incluyendo el de vejiga, mama, colon, cabeza y cuello, próstata, riñón, hígado, pulmón, ovario, páncreas, estómago, cuello del útero, tiroides y piel, y que incluye carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfóide, incluyendo mieloma múltiple, leucemia, leucemia linfocítica (o linfóide) aguda y crónica, leucemia linfoblástica aguda y crónica, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma no Hodgkin (por ejemplo, linfoma de Burkitt); tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, incluyendo leucemias mielógenas (mieloides o mielocíticas) aguda y crónica, y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma, osteosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma, y schwannomas; y otros tumores, 10 incluyendo melanoma, teratocarcinoma, xeroderma pigmentoso, queratoacantoma, y seminoma, y otros tipos de cáncer aún por determinar en el que se expresa CD38. Son útiles principalmente para el tratamiento de leucemia, linfoma y cánceres resistentes a los agentes contra el cáncer comúnmente usados, ya que los anticuerpos anti-CD38 tienen un mecanismo de acción único.

15 **[0036]** De este modo, la presente invención también abarca el uso de las combinaciones anteriores para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

Ejemplo:

20 **[0037]** En este ejemplo, la eficacia de una combinación de anticuerpo anti-CD38/citarabina de la invención para la inhibición del crecimiento del tumor se demostró in vivo.

[0038] El modelo de tumor seleccionado fue una línea celular trasplantable leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL) humana, DND-41, implantada en ratones SCID.

25 **[0039]** Hu38SB19 se formuló en solución salina tamponada con fosfato, sin Ca^{2+} ni Mg^{2+} , pH 7,4. Hu38SB19 se administró por vía intravenosa los días 18, 21, 24, 27 después de la implantación del tumor.

30 **[0040]** Se formuló palmo Ara-C, un derivado de citarabina adecuado para la administración de liberación lenta en ratones, en 3% de etanol, 1% de polisorbato 80, 96% de agua, y se administró por vía subcutánea en los días 18, 21, 24, 27 después de la implantación del tumor.

[0041] Los resultados del experimento se presentan en la Tabla 1.

35 **[0042]** Tiempo de duplicación del tumor = 3,4 días.

[0043] Se han utilizado los siguientes puntos finales:

- La toxicidad se declaró en dosis que inducían $\geq 20\%$ de pérdida de peso corporal o $\geq 10\%$ muerte por fármaco,
- La eficacia antitumoral se determinó mediante la evaluación de \log_{10} muerte de células = $(T-C)/[3,32 \times (\text{tiempo de duplicación del tumor en días})]$ (T significa la mediana del tiempo de los ratones tratados para llegar a 750 mg y C la mediana del tiempo (26,9 días) de los ratones de control para alcanzar el mismo tamaño; los supervivientes libres de tumor están excluidos de estos cálculos y se tabulan por separado). No se declaró actividad antitumoral para \log muerte de células $< 0,7$, y el tratamiento fue declarado altamente activo para \log muerte de células $\geq 2,8$.
- Supervivientes libres de tumores (TFS): corresponden a regresión completa por debajo del límite de palpación (63 mg) durante toda la duración del estudio (> 100 días después del último tratamiento).
- Sinergia terapéutica: una combinación tiene sinergia terapéutica si es más activo que el mejor agente individual del estudio (en por lo menos 1 \log de muerte de células).

50 **[0044]** La toxicidad para Palmo Ara-C solo se observó en una dosis de 96,3 mg/kg/inyección, con 6 muertes relacionadas con los fármacos de 6 ratones tratados. La dosis no tóxica más alta (HNTD) para Palmo Ara-C fue 58,0 mg/kg/inyección (dosis total inyectada = 232,0 mg/kg). Se encontró que la dosis de 58,0 mg/kg/inyección era muy activa con un \log_{10} muerte de células de 5,4 y 3/6 TFS en el día 160. La dosis por debajo de 36,0 mg/kg/inyección (dosis total inyectada = 144,0 mg/kg) también se encontró que era muy activa con un \log_{10} muerte de células de 4,3. La dosis más baja de 22,3 mg/kg/inyección era activo con un \log_{10} muerte de células de 2,0.

55 **[0045]** En cuanto a hu38SB19, el producto fue bien tolerado a una dosis de 40 mg/kg/inyección. No se observó toxicidad, lo que puede explicarse por la falta de reactividad cruzada del anticuerpo con CD38 murino. El \log_{10} muerte celular fue de 0,5, lo que indica que hu38DB19 no era activo en estas condiciones.

60 **[0046]** La combinación de Palmo Ara-C a 96,3 mg/kg/inyección y hu38SB19 a 40 mg/kg/inyección era tóxica, con 5 muertes relacionadas con fármacos de 6 ratones tratados, es decir, muy similar a lo observado con Palmo Ara-C solo a la misma dosis. La dosis de 58,0 mg/kg/inyección de Palmo Ara-C con 40 mg/kg/inyección de hu38SB19 se consideró que era la HNTD. Sorprendentemente, a esta dosis, 5 de 6 ratones permanecieron TFS hasta el final del estudio (día 160). La dosis más baja de 36,0 mg/kg/inyección de Palmo Ara-C con 40 mg/kg/inyección de hu38SB19 mostró un \log_{10} muerte de células de 8,1 y 3/6 TFS en comparación con un \log_{10} muerte de células de 4,3 y no TFS para la dosis equitóxica de Palmo Ara-C solo y se consideró, por tanto, muy activo. Una actividad antitumoral de \log_{10} muerte de 65

células de 2,7 se registró para la dosis más baja de la combinación (en comparación con log₁₀ muerte de células de 2,0 para la dosis equitóxica de Palmo Ara-C sola. Se llegó a la conclusión que la combinación muestra un sinergismo terapéutico en comparación con el mejor agente individual del estudio, Palmo Ara-C.

5 Tabla I: Combinación de hu38SB19 y Palmo Ara-C contra leucemia linfoblástica aguda de células T humana avanzada DND-41 implantada en ratones hembra SCID.

		Programación en días	Muerte por fármacos	%BWC en nadir (días)	T-C en días (1000 mg)	Log ₁₀ muerte de células total	TFS supervivientes libres de tumores	
hu38SB19 IV 40,0 (160,0)	Palmo Ara-C SC -	18,21,24,27	0/6	-2,1 (19)	6,1	0,5	0/6	HDT-inactiva
-	96,3 (385,2)		6/6	-26,6 (31)	-	-	-	Tóxica
-	58,0 (232,0)		0/6	-6,1 (31)	60,5	5,4	3/6	HNTD-muy activa
-	36,0 (144,0)		0/6	-4,6 (30)	48,6	4,3	0/6	Muy activa
-	22,3 (89,2)		0/6	-0,5 (32)	22,1	2,0	0/6	Activa
40,0 (160,0)	96,3 (385,2)	18,21,24,27	5/6	-21,6 (34)	-	-	-	Tóxica
40,0 (160,0)	58,0 (232,0)		0/6	-6,5 (30)			5/6	HNTD-muy activa
40,0 (160,0)	36,0 (144,0)		0/6	-3,2 (31)	90,9	8,1	3/6	Muy activa
40,0 (160,0)	22,3 (89,2)		0/6	-1,7 (19)	30,8	2,7	0/6	Activa

Tiempo de duplicación del tumor = 3,4 días. Mediana del tamaño del tumor al inicio de la terapia = 124-136 mg. Mediana del tiempo para que el tumor de control llegue a 750 mg = 26,9 días. BWC = cambio de peso corporal, T-C = retraso del crecimiento del tumor, HDT = dosis más alta ensayada, HNTD = dosis más alta no tóxica, TFS = supervivientes libres de tumor, IV = intravenosa, SC = subcutánea, Formulaciones: hu38SB19 = solución salina tamponada con fosfato sin Ca²⁺ ni Mg²⁺, pH 7,4, Palmo Ara-C = 3% de etanol, 1% de polisorbato 80, 96% de agua.

LISTADO DE SECUENCIAS

- 10 [0047]
- <110> SANOFI-AVENTIS
- 15 <120> COMBINACIONES ANTITUMORES QUE CONTIENEN ANTICUERPOS QUE RECONOCEN ESPECÍFICAMENTE CD38 Y CITARABINA
- <130> FR2008-113
- 20 <160> 80
- <170> PatentIn version 3.3
- 25 <210> 1
- <211> 5
- <212> PRT
- <213> Mus sp.
- 30 <400> 1
- Ser Tyr Gly Met Asn
1 5

ES 2 638 926 T3

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
5 <213> Mus sp.

<400> 2

10 Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

15

<210> 3
<211> 5
<212> PRT
20 <213> Mus sp.

<400> 3

25 Arg Gly Phe Ala Tyr
1 5

<210> 4
<211> 15
30 <212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 4

35 Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Ile Tyr Gly Asn Gly Phe Met Asn
1 5 10 15

<210> 5
40 <211> 7
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 5

45 Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

50 <210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus sp.

55 <400> 6

Gln Gln Ile Asn Glu Asp Pro Phe Thr
1 5

60

<210> 7
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus sp.

65 <400> 7

Asn Ser Gly Met Asn

ES 2 638 926 T3

1 5

5 <210> 8
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

10 <400> 8
 Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
 1 5 10 15

15 Gly

20 <210> 9
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

25 <400> 9
 Arg Gly Phe Val Tyr
 1 5

30 <210> 10
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

35 <400> 10
 Arg Ala Ser Glu Ser Val Ala Ile Tyr Gly Asn Ser Phe Leu Lys
 1 5 10 15

40 <210> 11
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

45 <400> 11
 Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5

50 <210> 12
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

55 <400> 12
 Gln Gln Ile Asn Glu Asp Pro Tyr Thr
 1 5

60 <210> 13
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

65 <400> 13

ES 2 638 926 T3

Asp Tyr Trp Met Gln
 1 5
 5
 <210> 14
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus sp.
 10
 <400> 14
 Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 15
 Gly
 20
 <210> 15
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus sp.
 25
 <400> 15
 Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr
 1 5 10
 30
 <210> 16
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus sp.
 35
 <400> 16
 Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val Val Ala
 1 5 10
 40
 <210> 17
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus sp.
 45
 <400> 17
 50 Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile
 1 5
 55
 <210> 18
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus sp.
 60
 <400> 18
 Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr Thr
 1 5
 65
 <210> 19
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

ES 2 638 926 T3

<400> 19
 5 Gly Ser Trp Met Asn
 1 5

 <210> 20
 <211> 17
 10 <212> PRT
 <213> Mus sp.

 <400> 20
 15 Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Asn Gly Asn Phe Arg
 1 5 10 15

 Asp
 20

 <210> 21
 <211> 10
 25 <212> PRT
 <213> Mus sp.

 <400> 21
 30 Trp Gly Thr Phe Thr Pro Ser Phe Asp Tyr
 1 5 10

 <210> 22
 <211> 11
 35 <212> PRT
 <213> Mus sp.

 <400> 22
 40 Lys Ala Ser Gln Asp Val Val Thr Ala Val Ala
 1 5 10

 <210> 23
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus sp.
 50 <400> 23

 Ser Ala Ser His Arg Tyr Thr
 1 5

 55 <210> 24
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus sp.
 60 <400> 24

 Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Thr Thr
 1 5
 65

 <210> 25
 <211> 5

ES 2 638 926 T3

<212> PRT
 <213> Mus sp.
 <400> 25
 5 Ser Tyr Thr Leu Ser
 1 5
 10 <210> 26
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus sp.
 15 <400> 26
 Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Glu
 1 5 10 15
 20 Gly
 25 <210> 27
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Mus sp.
 30 <400> 27
 Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe
 1 5
 35 <210> 28
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus sp.
 40 <400> 28
 Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala Val Ala
 1 5 10
 45 <210> 29
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus sp.
 50 <400> 29
 Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
 1 5
 60 <210> 30
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus sp.
 <400> 30
 65 Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
 1 5

ES 2 638 926 T3

<210> 31
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Mus sp.
 5 <400> 31
 Asn Phe Gly Met His
 1 5
 10
 <210> 32
 <211> 17
 <212> PRT
 15 <213> Mus sp.
 <400> 32
 Tyr Ile Arg Ser Gly Ser Gly Thr Ile Tyr Tyr Ser Asp Thr Val Lys
 20 1 5 10 15
 Gly
 25
 <210> 33
 <211> 11
 <212> PRT
 30 <213> Mus sp.
 <400> 33
 Ser Tyr Tyr Asp Phe Gly Ala Trp Phe Ala Tyr
 35 1 5 10
 <210> 34
 <211> 11
 <212> PRT
 40 <213> Mus sp.
 <400> 34
 45 Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala
 1 5 10
 <210> 35
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus sp.
 <400> 35
 55 Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Ser
 1 5
 60 <210> 36
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus sp.
 65 <400> 36
 Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
 1 5

ES 2 638 926 T3

5 <210> 37
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> Mus sp.

10 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(336)

15 <400> 37
 aac att gtg ctg acc caa tct cca gct tct ttg gct gtg tct ctt ggg 48
 Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

20 cag agg gcc acc ata tcc tgc aga gcc agt gaa agt gtt gag att tat 96
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Ile Tyr
 20 25 30

25 ggc aat ggt ttt atg aac tgg ttc cag cag aaa cca gga cag cca ccc 144
 Gly Asn Gly Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

30 aaa ctc ctc atc tat cgt gca tcc aac cta gaa tct ggg atc cct gcc 192
 Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

35 agg ttc agt ggc agt ggg tct agg aca gag ttc acc ctc acc att gat 240
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asp
 65 70 75 80

35 cct gtg gag gct gat gat gtt gca acc tat tac tgt caa caa att aat 288
 Pro Val Glu Ala Asp Val Ala Thr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn
 85 90 95

40 gag gat cca ttc acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa cgg 336
 Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

45 <210> 38
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

50 <400> 38
 Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

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

60 Gly Asn Gly Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

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

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

ES 2 638 926 T3

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

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

10 <210> 39
<211> 336
<212> ADN
<213> Mus sp.

15 <220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

20 <400> 39
gac att gta ctg acc caa tct cca gct tct ttg gct gtg tct cta ggg 48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

25 cag agg gcc acc ata tcc tgc aga gcc agt gag agt gtt gct att tat 96
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ala Ile Tyr
20 25 30

30 ggc aat agt ttt ctg aaa tgg ttc cag cag aaa ccg gga cag cca ccc 144
Gly Asn Ser Phe Leu Lys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

35 aaa ctc ctc atc tat cgt gca tcc aac cta gaa tct ggg atc cct gcc 192
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

40 agg ttc agt gcc agt ggg tct ggg aca gac ttc acc ctc acc att aat 240
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
65 70 75 80

40 cct gtg gag gct gat gat gtt gca acc tat tac tgt cag caa att aat 288
Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn
85 90 95

45 gag gat ccg tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg 336
Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

50 <210> 40
<211> 112
<212> PRT
<213> Mus sp.

55 <400> 40
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

60 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ala Ile Tyr
20 25 30

65 Gly Asn Ser Phe Leu Lys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

ES 2 638 926 T3

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

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

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

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

<210> 41
<211> 324
<212> ADN
20 <213> Mus sp.

<220>
<221> CDS
25 <222> (1)..(324)

<400> 41

30 gac att gtg atg gcc cag tct cac aaa ttc atg tcc aca tca gtt gga 48
Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg agt act gtt 96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
20 25 30

35 gtg gcc tgg tat caa cag aaa cca gga caa tct cct aaa cga ctg att 144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

40 tac tcg gca tcc tat cgg tat att gga gtc cct gat cgc ttc act ggc 192
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

45 agt gga tct ggg acg gat ttc act ttc acc atc agc agt gtg cag gct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

50 gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cag caa cat tat agt cct ccg tac 288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
85 90 95

acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg 324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

55

<210> 42
<211> 108
<212> PRT
60 <213> Mus sp.

<400> 42

65 Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

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

ES 2 638 926 T3

	20		25		30	
5	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile	35	40	45		
10	Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly	50	55	60		
15	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala	65	70	75	80	
20	Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr	85	90	95		
25	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg	100	105			
30	<210> 43 <211> 324 <212> ADN <213> Mus sp.					
35	<220> <221> CDS <222> (1)..(324)					
40	<400> 43 gac att gtg atg acc cag tct cac aaa ttc ttg tcc aca tca gtt gga Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Leu Ser Thr Ser Val Gly	1	5	10	15	48
45	gac agg gtc agt atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg gtt act gct Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Val Thr Ala	20	25	30		96
50	gtt gcc tgg ttt caa cag aaa cca gga caa tct cca aaa cta ctg att Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile	35	40	45		144
55	tat tcg gca tcc cac cgg tac act gga gtc cct gat cgc ttc act ggc Tyr Ser Ala Ser His Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly	50	55	60		192
60	agt gga tct ggg aca gat ttc act ttc acc atc atc agt gtg cag gct Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ile Ser Val Gln Ala	65	70	75	80	240
65	gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt caa caa cat tat act act ccc acg Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Thr	85	90	95		288
70	acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gac ttc aga cgg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Phe Arg Arg	100	105			324
75	<210> 44 <211> 108 <212> PRT <213> Mus sp.					

ES 2 638 926 T3

<400> 44

5 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Leu Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

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

15 Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

20 Tyr Ser Ala Ser His Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

25 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ile Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

30 Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Thr
85 90 95

35 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Phe Arg Arg
100 105

40 <210> 45
<211> 324
<212> ADN
<213> Mus sp.

45 <220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)

50 <400> 45
gac act gtg atg acc cag tct cac aaa ttc ata tcc aca tca gtt gga 48
Asp Thr Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Ile Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

55 gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gtt gtg ggt agt gct 96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala
20 25 30

60 gta gcc tgg tat caa cag aaa cca ggg caa tct cct aaa cta ctg att 144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

65 tac tgg gca tcc acc cgg cac act gga gtc cct gat cgc ttc aca ggc 192
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55

70 agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc att agc aat gtg cag tct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65 70 80

75 gaa gac ttg gca gat tat ttc tgt cag caa tat aac agc tat ccg tac 288
Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

80 acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg 324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

ES 2 638 926 T3

5 <210> 46
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Mus sp.
 <400> 46
 10 Asp Thr Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Ile Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15
 15 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala
 20
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 20 Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60
 25 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
 65 70 75 80
 30 Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
 85 90 95
 35 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105
 40 <210> 47
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Mus sp.
 45 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(324)
 <400> 47
 50 gac att gtg atg acc cag tct caa aaa ttc atg tcc aca tca gta gga 48
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15
 55 gac agg gtc agc gtc acc tgc aag gcc agt cag aat gtg ggt act aat 96
 Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
 20 25 30
 60 gtt gcc tgg tat caa cac aaa cca gga caa tcc cct aaa ata atg att 144
 Val Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ile Met Ile
 35 40 45
 65 tat tcg gcg tcc tcc cgg tac agt gga gtc cct gat cgc ttc aca ggc 192
 Tyr Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60
 70 agt gga tct ggg aca ctt ttc act ctc acc atc aac aat gtg cag tct 240
 Ser Gly Ser Gly Thr Leu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Val Gln Ser
 65 70 75 80

ES 2 638 926 T3

gaa gac ttg gca gag tat ttc tgt cag caa tat aac agc tat cct ctc 288
 Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
 85 90 95

5 acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa cgg 324
 Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

10 <210> 48
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

15 <400> 48
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

25 Val Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ile Met Ile
 35 40 45

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

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

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

45 Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

45 <210> 49
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Mus sp.

50 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(342)

55 <400> 49
 cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag 48
 Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15

60 aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ctc aca agc tac 96
 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr
 20 25 30

65 gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg 144
 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45

ggc tgg ata aac acc tac act gga gaa cca aca tat gct gat gac ttt 192

ES 2 638 926 T3

	Gly	Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Asp	Asp	Phe	
	50						55					60					
5	aag	gga	cgt	ttt	gcc	ttc	tct	ttg	gaa	acc	tct	gcc	agc	act	gcc	ttt	240
	Lys	Gly	Arg	Phe	Ala	Phe	Ser	Leu	Glu	Thr	Ser	Ala	Ser	Thr	Ala	Phe	
	65					70					75				80		
10	ttg	cag	atc	aac	aac	ctc	aaa	aat	gag	gac	acg	gct	aca	tat	ttc	tgt	288
	Leu	Gln	Ile	Asn	Asn	Leu	Lys	Asn	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	
					85					90					95		
15	gta	aga	cgc	ggg	ttt	gct	tac	tgg	ggc	caa	ggg	act	ctg	gtc	act	gtc	336
	Val	Arg	Arg	Gly	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	
				100					105					110			
20	tct	gca															342
	Ser	Ala															
25	<210>	50															
	<211>	114															
	<212>	PRT															
	<213>	Mus sp.															
30	<400>	50															
	Gln	Ile	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	
	1				5					10					15		
35	Thr	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ser	Tyr	
				20					25					30			
40	Gly	Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Lys	Trp	Met	
			35					40					45				
45	Gly	Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Asp	Asp	Phe	
	50						55					60					
50	Lys	Gly	Arg	Phe	Ala	Phe	Ser	Leu	Glu	Thr	Ser	Ala	Ser	Thr	Ala	Phe	
	65					70					75					80	
55	Leu	Gln	Ile	Asn	Asn	Leu	Lys	Asn	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	
					85					90					95		
60	Val	Arg	Arg	Gly	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	
				100					105					110			
65	Ser	Ala															
	<210>	51															
	<211>	342															
	<212>	ADN															
	<213>	Mus sp.															
65	<220>																
	<221>	CDS															
	<222>	(1)..(342)															

ES 2 638 926 T3

<400> 51
 5 cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag 48
 Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 10 aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ttc aca aac tct 96
 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Ser
 20
 15 gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg 144
 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45
 20 ggc tgg ata aac acc tac act gga gag ccg aca tat gct gat gac ttc 192
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60
 25 aag gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc tct gcc tat 240
 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Ser Ala Tyr
 65 70 75 80
 30 ttg cag atc agt aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt 288
 Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95
 35 gca aga agg ggt ttt gtt tac tgg ggc caa ggg act ctg gta act gtc 336
 Ala Arg Arg Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110
 40 tct gca 342
 Ser Ala
 45
 50 <210> 52
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Mus sp.
 55 <400> 52
 60 Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 65 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Ser
 20 25 30
 70 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45
 75 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60
 80 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Ser Ala Tyr
 65 70 75 80
 85 Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 90 95
 90 Ala Arg Arg Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ala

5

<210> 53
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> Mus sp.

10

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(360)

15

<400> 53
 cag gtt cag ctc cag cag tct ggg gct gag ctg gca aga cct ggg act 48
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Thr
 1 5 10 15

20

tca gtg aag ttg tcc tgt aag gct tct ggc tac acc ttt act gac tac 96
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

25

tgg atg cag tgg gta aaa cag agg cct gga cag ggt ctg gag tgg att 144
 Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

30

ggg act att tat cct gga gat ggt gat act ggg tac gct cag aag ttc 192
 Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

35

aag ggc aag gcc aca ttg act gcg gat aaa tcc tcc aaa aca gtc tac 240
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Lys Thr Val Tyr
 65 70 75 80

40

atg cac ctc agc agt ttg gct tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt 288
 Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

45

gca aga ggg gat tac tac ggt agt aat tct ttg gac tat tgg ggt caa 336
 Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

50

gga acc tca gtc acc gtc tcc tca 360
 Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

55

<210> 54
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

60

<400> 54
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Thr
 1 5 10 15

65

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

65

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

ES 2 638 926 T3

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

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

10 Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

15 Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

20 Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 55
<211> 357
<212> ADN
25 <213> Mus sp.

<220>
<221> CDS
30 <222> (1)..(357)

<400> 55

35 cag gtc cag tta cag caa tct gga cct gaa ctg gtg agg cct ggg gcc 48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

tca gtg aag att tcc tgc aaa act tct ggc tac gca ttc agt ggc tcc 96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Gly Ser
20 25 30

40 tgg atg aac tgg gtg aag cag agg cct gga cag ggt cta gag tgg att 144
Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

45 gga cgg att tat ccg gga gat gga gat atc att tac aat ggg aat ttc 192
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Asn Gly Asn Phe
50 55 60

50 agg gac aag gtc aca ctg tct gca gac aaa tcc tcc aac aca gcc tac 240
Arg Asp Lys Val Thr Leu Ser Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg cag ctc agc agc ctg acc tct gtg gac tct gcg gtc tat ttt tgt 288
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
55 85 90 95

tcg aga tgg ggg aca ttt acg ccg agt ttt gac tat tgg ggc caa ggc 336
Ser Arg Trp Gly Thr Phe Thr Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
60 100 105 110

60 acc act ctc aca gtc tcc tca 357
Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

65 <210> 56
<211> 119
<212> PRT

ES 2 638 926 T3

<213> Mus sp.

<400> 56

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

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

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

20 Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Asn Gly Asn Phe
50 55 60

25 Arg Asp Lys Val Thr Leu Ser Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 57

<211> 351

<212> ADN

<213> Mus sp.

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(351)

<400> 57

50 gac gtg aag ctg gtg gag tct ggg gga ggc tta gtg aag cct gga ggg 48
Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

tcc ctg aaa ctc tcc tgt gaa gcc tct gga ttc act ttc agt agc tat 96
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

55 acc ctg tct tgg gtt cgc cag act ccg gag acg agg ctg gag tgg gtc 144
Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Thr Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

60 gca acc att agt att ggt ggt cgc tac acc tat tat cca gac agt gtg 192
Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

65 gag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac acc ctg tac 240
Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ctg caa atg aac agt ctg aag tct gag gac aca gcc atg tat tac tgt 288

ES 2 638 926 T3

			20					25				30					
5	gga	atg	cac	tgg	gtt	cgt	cag	gct	cca	gag	aag	ggt	ctg	gag	tgg	gtc	144
	Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Glu	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
			35					40					45				
10	gca	tac	att	cgt	agt	ggc	agt	ggt	acc	atc	tac	tat	tca	gac	aca	gtg	192
	Ala	Tyr	Ile	Arg	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Asp	Thr	Val	
		50				55					60						
15	aag	ggc	cga	ttc	acc	atc	tcc	aga	gac	aat	ccc	aag	aac	acc	ctg	ttc	240
	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Pro	Lys	Asn	Thr	Leu	Phe	
	65					70				75					80		
20	ctg	caa	atg	acc	agt	cta	agg	tct	gag	gac	acg	gcc	atg	tat	tac	tgt	288
	Leu	Gln	Met	Thr	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	
					85					90					95		
25	gca	aga	tcc	tac	tat	gat	ttc	ggg	gcc	tgg	ttt	gct	tac	tgg	ggc	caa	336
	Ala	Arg	Ser	Tyr	Tyr	Asp	Phe	Gly	Ala	Trp	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	
				100					105					110			
30	ggg	act	ctg	gtc	act	gtc	tct	gca									360
	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ala									
			115					120									
35	<210>	60															
	<211>	120															
	<212>	PRT															
	<213>	Mus sp.															
	<400>	60															
40	Asn	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
	1				5					10					15		
45	Ser	Arg	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Phe	
				20					25					30			
50	Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Glu	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
			35					40					45				
55	Ala	Tyr	Ile	Arg	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Asp	Thr	Val	
		50				55					60						
60	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Pro	Lys	Asn	Thr	Leu	Phe	
	65					70				75					80		
65	Leu	Gln	Met	Thr	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	
					85					90					95		
70	Ala	Arg	Ser	Tyr	Tyr	Asp	Phe	Gly	Ala	Trp	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	
				100					105					110			
75	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ala									
			115					120									
80	<210>	61															
	<211>	324															

ES 2 638 926 T3

<212> ADN
<213> Homo sapiens

5 <220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)

<400> 61

10 gat atc gta atg acc cag tcc cac ctg agt atg agt acc tcc ctg gga 48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly
1 5 10 15

15 gat cct gtg tca atc act tgc aag gcc tca cag gat gtg agc acc gtc 96
Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
20

20 gtt gct tgg tat cag cag aag ccc ggg caa tca ccc aga cgt ctc atc 144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
35 40 45

25 tac tca gca tca tac cgt tac atc ggg gtg cct gac cga ttt act ggc 192
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

30 tct ggc gct ggc aca gat ttc acc ttt aca att agt tcc gtc cag gcc 240
Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

35 gaa gac ctg gcc gtg tac tac tgc cag cag cac tac agt ccc cca tac 288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
85 90 95

act ttc ggg gga ggg act aag ctc gaa atc aaa cgt 324
Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

40 <210> 62
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 62

45 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly
1 5 10 15

50 Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
20 25 30

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

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

65 Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

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

ES 2 638 926 T3

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

5
<210> 63
<211> 324
<212> ADN
<213> Homo sapiens

10

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)

15
<400> 63

gac att gtt atg gct caa agc cat ctg tct atg agc aca tct ctg gga 48
Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly
1 5 10 15

20
gat cct gtg tcc atc act tgc aaa gcc agt caa gac gtg tct aca gtt 96
Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
20 25 30

25
gtt gca tgg tat caa cag aag cca ggc cag tca ccc aga cgg ctc att 144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
35 40 45

30
tac tca gct tct tac cga tac atc ggg gtc cct gac aga ttt aca ggt 192
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

35
agt ggg gcc ggt act gac ttc act ttt act atc tca tcc gta caa gcc 240
Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

40
gaa gac ctg gca gta tat tac tgc cag caa cat tat tcc cca ccc tac 288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
85 90 95

45
aca ttc ggc ggg ggt act aag ctg gaa att aaa cgt 324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

50
<210> 64
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

55
<400> 64

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

60
Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
20 25 30

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

70
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

ES 2 638 926 T3

Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

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

10 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

15 <210> 65
<211> 360
<212> ADN
<213> Homo sapiens

20 <220>
<221> CDS
<222> (1)..(360)

25 <400> 65
cag gta cag ctc gtt cag tcc ggc gcc gag gta gct aag cct ggt act 48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Ala Lys Pro Gly Thr
1 5 10

30 tcc gta aaa ttg tcc tgt aag gct tcc ggg tac aca ttt aca gac tac 96
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

35 tgg atg cag tgg gta aaa cag cgg cca ggt cag ggc ctg gag tgg att 144
Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

40 gga aca ata tat ccc ggc gac ggc gac aca ggc tat gcc cag aag ttt 192
Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

45 caa ggc aag gca acc ctt act gct gat aaa tct tcc aag act gtc tac 240
Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Lys Thr Val Tyr
65 70 75 80

50 atg cat ctg tct tcc ttg gca tct gag gat agc gct gtc tat tac tgt 288
Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

55 gct agg ggg gac tac tat ggg tca aat tcc ctg gat tac tgg ggc cag 336
Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

60 ggc acc agt gtc acc gtg agc agc 360
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

65 <210> 66
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 66

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

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

ES 2 638 926 T3

	20		25		30	
5	Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	35	40	45		
10	Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe	50	55	60		
15	Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr	65	70	75	80	
20	Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys	85	90	95		
25	Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln	100	105	110		
30	Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser	115	120			
	<210> 67					
	<211> 324					
	<212> ADN					
	<213> Homo sapiens					
	<220>					
	<221> CDS					
	<222> (1)..(324)					
	<400> 67					
40	gac acc gtg atg acc cag tcc ccc tcc acc atc tcc acc tct gtg ggc					48
	Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Ile Ser Thr Ser Val Gly					
	1 5					
45	gac cgg gtg tcc atc acc tgt aag gcc tcc cag gtg gtg ggc tcc gcc					96
	Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala					
	20 25 30					
50	gtg gcc tgg tat cag cag aag cct ggc cag tcc cct aag ctg ctg atc					144
	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile					
	35 40 45					
55	tac tgg gcc tcc acc cgg cat acc ggc gtg cct gac cgg ttc acc ggc					192
	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly					
	50 55 60					
60	tcc ggc agc ggc acc gac ttc acc ctg acc atc tcc aac gtg cag tcc					240
	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser					
	65 70 75 80					
65	gac gac ctg gcc gac tac ttc tgc cag cag tac aac tcc tac cct tac					288
	Asp Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr					
	85 90 95					
65	acc ttt ggc ggc gga aca aag ctg gag atc aag cgt					324
	Thr Phe Gly Gly Gln Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg					
	100 105					

<210> 68

ES 2 638 926 T3

<211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 68

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

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

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

20 Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60

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

30 Asp Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

35 <210> 69
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

40 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(324)

45 <400> 69

gac acc gtg atg acc cag tcc ccc tcc tcc atc tcc acc tcc atc ggc 48
 Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ile Gly
 1 5 10 15

50 gac cgg gtg tcc atc acc tgt aag gcc tcc cag gtg gtg ggc tcc gcc 96
 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala
 20 25 30

55 gtg gcc tgg tat cag cag aag cct gcc cag tcc cct aag ctg ctg atc 144
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

60 tac tgg gcc tcc acc cgg cat acc gcc gtg cct gcc cgg ttc acc ggc 192
 Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Thr Gly
 50 55 60

65 tcc gcc agc ggc acc gac ttc acc ctg acc atc tcc aac gtg cag tcc 240
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
 65 70 75 80

gag gac ctg gcc gac tac ttc tgc cag cag tac aac tcc tac cct tac 288
 Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
 85 90 95

ES 2 638 926 T3

```

acc ttt ggc ggc gga aca aag ctg gag atc aag cgt          324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
5
<210> 70
<211> 108
<212> PRT
10 <213> Homo sapiens
<400> 70
15 Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ile Gly
1
5
20 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala
20
25 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35
30 Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Thr Gly
50
35 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65
70
40 Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
85
90
45 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100
105
50
<210> 71
<211> 351
<212> ADN
45 <213> Homo sapiens
<220>
<221> CDS
50 <222> (1)..(351)
<400> 71
55 gag gtg cag ctg gtg gag tct ggc ggc gga ctg gtg aag cct ggc ggc          48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1
5
60 tcc ctg agg ctg tcc tgt gag gcc tcc ggc ttc acc ttc tcc tcc tac          96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20
25
30
65 acc ctg tcc tgg gtg agg cag acc cct ggc aag ggc ctg gag tgg gtg          144
Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35
40
70 gcc acc atc tcc atc ggc ggc agg tac acc tac tac cct gac tcc gtg          192
Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50
55

```

ES 2 638 926 T3

aag ggc cgg ttc acc atc tcc cgg gac aac gcc aag aac acc ctg tac 240
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 5 ctg cag atg aac tcc ctg aag tcc gag gac acc gcc atg tac tac tgt 288
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 10 acc cgg gac ttc aac ggc tac tcc gac ttc tgg gcc cag gcc acc aca 336
 Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110
 15 ctg acc gtg tcc tcc 351
 Leu Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 72
 <211> 117
 20 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 72
 25 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 30 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 35 Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 40 Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60
 45 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 50 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 55 Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110
 60 Leu Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 73
 <211> 36
 <212> ADN
 60 <213> Mus sp.
 <400> 73
 ggaggatcca tagacagatg ggggtgctgt tttggc 36
 65
 <210> 74
 <211> 32
 <212> ADN

<213> Mus sp.
 <400> 74
 5 ggaggatccc ttgaccaggc atcctagagt ca 32
 <210> 75
 <211> 32
 <212> ADN
 10 <213> Mus sp.
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (1)..(32)
 <223> bases mixtas tal como se definen a continuación: H=A+T+C, S=G+C, Y=C+T,
 K= G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T
 <400> 75
 20 cttccggaat tcsargtnma gctgsagsag tc 32
 <210> 76
 <211> 35
 25 <212> ADN
 <213> Mus sp.
 <220>
 30 <221> misc_feature
 <222> (1)..(35)
 <223> bases mixtas tal como se definen a continuación: H=A+T+C, S=G+C, Y=C+T,
 K= G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T
 35 <400> 76
 cttccggaat tcsargtnma gctgsagsag tcwgg 35
 <210> 77
 40 <211> 31
 <212> ADN
 <213> Mus sp.
 45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(31)
 <223> bases mixtas tal como se definen a continuación: H=A+T+C, S=G+C, Y=C+T,
 K= G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T
 50 <400> 77
 ggagctcgay attgtgmtsa cmcarwctmc a 31
 55 <210> 78
 <211> 46
 <212> ADN
 <213> Mus sp.
 60 <400> 78
 tatagagctc aagcttggat ggtgggaaga tggatacagt tgggtgc 46
 65 <210> 79
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Mus sp.

ES 2 638 926 T3

	<400> 79		
	atggagtcac agattcaggt c		21
5	<210> 80		
	<211> 32		
	<212> ADN		
	<213> Mus sp.		
10	<400> 80		
	ttttgaattc cagtaacttc aggtgtccac tc		32

REIVINDICACIONES

- 5 1. Combinación farmacéutica que comprende un anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y al menos citarabina, en la que dicho anticuerpo es capaz de matar una célula CD38⁺ mediante apoptosis, citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).
2. Combinación, según la reivindicación 1, en la que dicho anticuerpo es un anticuerpo humanizado.
- 10 3. Combinación, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que dicho anticuerpo es un anticuerpo humanizado producido mediante "resurfacing".
- 15 4. Combinación, según la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en la que dicho anticuerpo comprende una o más regiones determinantes de complementariedad que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOS. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 y 36.
- 20 5. Combinación, según la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en la que dicho anticuerpo es una versión humanizada del anticuerpo 38SB19 murino, en la que la cadena pesada de dicho anticuerpo 38SB19 murino comprende tres regiones determinantes de complementariedad que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS. 13, 14 y 15, y en la que la cadena ligera de dicho anticuerpo 38SB19 comprende tres regiones determinantes de complementariedad que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS. 16, 17 y 18.
- 25 6. Combinación, según la reivindicación 5, en la que dicho anticuerpo 38SB19 es un anticuerpo producido por el hibridoma depositado en la American Type Culture Collection bajo el número de acceso PTA-7670.
- 30 7. Combinación, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicho anticuerpo comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 66 y/o dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS. 13, 14 y 15, y en la que dicha cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de SEQ ID NOS: 62 y 64 y/o dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS. 16, 17 y 18.
- 35 8. Combinación, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicho anticuerpo comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 72 y/o dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS. 25, 26 y 27, y en la que dicha cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de SEQ ID NOS: 68 y 70 y/o dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS. 28, 29 y 30.
- 40 9. Combinación farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que dicha combinación farmacéutica es una composición farmacéutica que comprende dicho anticuerpo anti-CD38 en combinación con citarabina.
- 45 10. Combinación farmacéutica, según la reivindicación 1, para utilizar en el tratamiento del cáncer.
- 50 11. Combinación para utilizar, según la reivindicación 10, en la que dicho anticuerpo es un anticuerpo humanizado.
- 55 12. Combinación para utilizar, según la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en la que dicho anticuerpo es un anticuerpo humanizado producido mediante "resurfacing".
- 60 13. Combinación para utilizar, según la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en la que dicho anticuerpo es una versión humanizada del anticuerpo 38SB19 murino, en la que la cadena pesada de dicho anticuerpo 38SB19 murino comprende tres regiones determinantes de complementariedad que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS. 13, 14 y 15, y en la que la cadena ligera de dicho anticuerpo 38SB19 comprende tres regiones determinantes de complementariedad que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS. 16, 17 y 18.
- 65 14. Combinación para utilizar, según la reivindicación 13, en la que dicho anticuerpo 38SB19 es un anticuerpo producido por el hibridoma depositado en la American Type Culture Collection bajo el número de acceso PTA-7670.
15. Combinación para utilizar, según la reivindicación 10, en la que dicho anticuerpo comprende una o más regiones determinantes de complementariedad que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOS. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 y 36.

- 5 16. Combinación para utilizar, según la reivindicación 13, en la que dicho anticuerpo comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 66 y/o dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOs. 13, 14 y 15, y en la que dicha cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de SEQ ID NOS: 62 y 64 y/o dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOs. 16, 17 y 18.
- 10 17. Combinación para utilizar, según la reivindicación 13, en la que dicho anticuerpo comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 72 y/o dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOs. 25, 26 y 27, y en la que dicha cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de SEQ ID NOS: 68 y 70 y/o dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOs. 28, 29 y 30.
- 15
- 20 18. Combinación, según la reivindicación 9, o para utilizar, según las reivindicaciones 10-15, en la que los componentes de dicha combinación son para administración por separado.
- 25 19. Combinación, según la reivindicación 9, o para utilizar, según las reivindicaciones 10-15, en la que los componentes de dicha combinación son para administración simultánea.